

ДОНИШГОҲИ МИЛЛИИ ТОҶИКИСТОН

ВБД:615.012 (560+575.3)

Бо ҳуқуқи дастнавис

КАРИМЗОДА ФИРДАВС УБАЙДУЛЛО

**ТАҲИЯИ ШАКЛҲОИ ДОРУГӢ ДАР АСОСИ ДӢЛОНАИ ТУРКИСТОНӢ,
КИ ДАР ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН МЕРӢЯД**

АВТОРЕФЕРАТИ

диссертатсия барои дарёфти дараҷаи илмӣ номзади илмҳои фарматсевтӣ аз
рӯйи ихтисоси 14.04.01 – Технологияи тавлиди доруворӣ

Душанбе – 2025

Диссертатсия дар кафедраи фармакогнозияи Донишгоҳи миллии Тоҷикистон ва МД «Маркази илмию тадқиқотии фарматсевтӣ»-и ВТ ва ҲИА ҚТ омода гардидааст.

Рохбари илмӣ:	Юсуфӣ Саломудин Ҷаббор – академики АМИТ, доктори илмҳои фарматсевтӣ, профессор, сардори раёсати таҳсилоти тиббии фарматсевтӣ, сиёсати кадрҳо ва илми ВТ ва ҲИА ҚТ.
Мушовири илмӣ:	Рачабзода Сирочиддин Икром – доктори илмҳои химия, профессори кафедраи химияи органикии ДМТ.
Муқарризони расмӣ:	Бобизода Ғуломқодир Мукамал – доктори илмҳои фарматсевтӣ, профессори кафедраи химияи фарматсевтӣ ва заҳршиносии МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» Гулмуродов Исомиддин Сафарович – номзади илмҳои фарматсевтӣ, ходими калони илмии муассисаи илмию таҳқиқотии «Маркази инноватсионии Хитой Тоҷикистон оид ба маҳсулоти табиӣ»-и АМИТ.
Муассисаи пешбар:	МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Хатлон»

Ҳимояи диссертатсия санаи «___» _____ соли 2025, соати «___» дар ҷаласаи шурои диссертатсионии 6D.KOA-031-и назди МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» бо нишонӣ: 734003, ш. Дунанбе, н. И. Сомонӣ, хиёбони Рудакӣ, 139 www.tajmedum.tj баргузор мегардад.

Бо диссертатсия ва автореферат дар китобхонаи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» шинос шудан мумкин аст.

Автореферат рӯзи «___» _____ соли 2025 фиристода шуд.

Котиби илмии шурои диссертатсионӣ,
номзади илмҳои тиб, дотсент

У.П. Юлдашева

Муқаддима

Мубрами мавзуи таҳқиқот. Хатари сартосарии бемориҳои ғайрисироятӣ яке аз мушкилоти асосии тандурустӣ буда, ба рушди иҷтимоию иқтисодии сатҳи ҷаҳонӣ таъсири манфӣ мерасонад. Бемориҳои дилу рағӣ (БДР), бахусус, бемории ишемияи дил ва фишорбаландии шараёнӣ, инчунин, бемориҳои мағзисарӣ сабабҳои асосии корношоямӣ, маъҷубӣ ва ғавти аҳолии бисёр кишварҳои пешрафтаи ҷаҳон ва рӯ ба инкишоф, аз ҷумла Ҷумҳурии Тоҷикистон мебошанд [Рахимов, З.Я. ва муаллифон, 2016; Раҳмонов Р.А. ва муаллифон, 2017; Jain S.et al., 2018; Зиганьшина, А.В., 2019; Қосимов З.Х., 2019]. Тибқи маълумоти Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон (ВТ ва ҲИА ҚТ), ҳамасола тақрибан 16 000 нафар аз бемориҳои гуногуни БДР, бахусус, мардони синни қобили меҳнат мефавтанд [Рахимов З.Я. ва муаллифон, 2013; Султонов Х.С. ва муаллифон, 2018; Шарифзода, Х.С., 2019].

Натиҷаҳои таҳқиқоти илмӣи ватанӣ ва хориҷӣ нишон медиҳанд, ки доруҳои растанигӣ барои пешгирӣ ва муолиҷаи БДР манфиатнок ба ҳисоб мераванд [Широкова И., 2013; Самбукова Т.В. ва муаллифон, 2017; Кароматов И.Қ. ва муаллифон, 2017; Куркин В.А. ва муаллифон, 2020].

Дар флораи Тоҷикистон мавҷудияти даҳҳо моддаҳои хусусияти доругӣ доштаро, ба монанди адонизид, дигоксин, дигитоксин, кордигит, коргликон, фламин ва ғайра, ки дар таҷрибаи дорусозӣ маъмул аст ва аз манбаъҳои табиӣи ватанӣ ба даст овардан мумкин аст, зикр шудааст [Флора Тадж ССР, 1975].

Ба замми ҳамаи ин, таҳқиқоти густардаи растаниҳои доругии фармакопоявии ватанӣ аҳаммияти илмию амалӣ доранд, зеро қисми зиёди онҳо аз рӯйи арзёбии фармакопояҳои Федератсияи Русия (ФР) таҳқиқи мушаххаси илмӣ нашудаанд. Таҳқиқоти ҷудогона аксаран бартариятнокии моддаҳои фаъоли биологии (МФБ) онҳо дар нисбати ҳамнавъони фармакопоявии аз дигар минтақаҳои ҷумҳуриҳои собиқ шуравӣ тавсияшавандаро нишон медиҳад. [Сафарзода Р.Ш., 2016; Раҳимова М. Ҳ., 2023; Рабиев Р.М., 2023]. Аммо дар баробари ҳамаи ин растаниҳои фармакопоявии маъмулӣ қисми зиёди растаниҳои табобатии Тоҷикистон то ҳол таҳқиқи фармакогностӣ нашудаанд ва дар ягон

фармакопея шомил нестанд. Аз ин рӯ, омӯзиши васеи онҳо яке аз масъалаҳои умдаи дорусозии ватанӣ ба шумор меравад.

Бо мақсади истифодабарии самарноки растаниҳои доругӣ, ки захираи онҳо дар Ҷумҳурии Тоҷикистон бениҳоят зиёд аст, бо қарори Ҳукумати Ҷумҳурии Тоҷикистон аз 28 октябри соли 2020, №569 «Барномаи давлатии рушди саноати дорусозӣ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон барои солҳои 2021-2025» қабул карда шудааст. Тибқи ин барнома, истеҳсоли дору бо истифода аз ашёи хоми растаниҳои доругӣ (АХРД)-и ватанӣ дар мадди аввал меистад.

Махсусан, таҳияи маводи доругие, ки ба низоми гардиши хун таъсири мусбат мерасонанд, аз ҷумлаи вазифаҳои умда ба ҳисоб меравад. Ҳамин тавр, истифодаи маводи растаниҳои доругӣ барои табобати БДР музмини беморони ҷавон ва пиронсолон маводи доругии бартариятнок ҳисобида мешаванд.

Яке аз чунин маводи аз ҳама беш истифодашаванда АХРД-и навъҳои дӯлона ба ҳисоб меравад. Дар Тоҷикистон ва дигар кишварҳо дар байни растаниҳои шифобахш дӯлона (*Crataegus* L., оилаи Rosaceae) мавқеи махсусро ишғол намуда, доруҳои дар асоси он таҳиягашта барои пешгирӣ ва муолиҷаи БДР истифода мешаванд. Аз ин рӯ, дар байни маводи кардиотонии растанигӣ маводи дӯлона аз ҳама бештар маъмул мебошанд. Хусусиятҳои шифобахшии дӯлона ба маҷмуи МФБ, аз ҷумла флавоноидҳо, гликозидҳо, сапонинҳои тритерпенӣ, моддаҳои даббӯӣ, кислотаҳои органикӣ ва макро- ва микроунсурҳои таркиби он вобаста аст. [Сағарадзе, В. А., 2019; Шайхутдинов И.Х., 2021; Еникеева К.И., 2023; Волкова Н. А., 2023].

Дар асоси ғояҳои муосири гиёҳдармонӣ, дӯлона маводи универсалии қалбӣ мебошад, ки самаранокии табобатии он бо ҳамтаркибёбии маҷмуи самтҳои мушаххаси таъсири фармакологии он вобаста аст. Маводи фитотерапевтӣ доираи васеи таъсир доранд ва ҳангоми истифодаи онҳо дар якҷоягӣ бо доруҳои тавлифӣ (синтезӣ) – и муосир дар табобати БДР хеле самарабахш ба ҳисоб мераванд. Ҳамин тариқ, танҳо омӯзиши фарогир метавонад дурнамои истифодаи маводи гиёҳдармонии қалбиро кушода гардонад ва дар пешгирӣ ва табобати бемориҳо, махсусан БДР, нақши муҳим зоҳир намояд.

Аз ин рӯ, таҳқиқоти минбаъда дар ин самт нисбат ба объекти мушаххас – меваҳои дӯлонаи туркистонӣ (МДТ) (*fruits crataegus turkestanica*), ки дар Тоҷикистон мерӯяд, ба мақсад мувофиқ ва дар амал аҳаммияти калон дошта, дар баробари ин бо назардошти дастрасии васеи манбавӣ барои таҳияи шаклҳои доругии БДР дурнамои васеи тиббӣ ва иқтисодӣ дорад. Аз ин лиҳоз, таҳияи доруҳои нави гиёҳҳои шифобахши ватанӣ барои истифодаи муносиб ва ҳангоми нигоҳдорӣ устувор яке аз масъалаҳои *умдаи* дорусозии муосир ба шумор меравад.

Дарачаи коркарди илмӣи проблемаи мавриди омӯзиш: Ашёи растании шифобахши дӯлона дар амалияи тиббӣ, дар таркиби доруҳо барои пешгирӣ ва табobati БДР ба таври васеъ истифода мешавад. То имрӯз шумораи хеле зиёди таҳқиқоти бунёдии ватанӣ ва хориҷӣ оид ба паҳншавии БДР нашр шудаанд. Самаранокӣ ва беҳатарии доруҳои қалбии растанигӣ, махсусан маводи доругӣ дар асоси навъҳои дӯлона, инчунин пешгирӣ ва табobati БДР бо истифодаи онҳо аз ҷониби олимони таҳқиқ шудааст [Кароматов И. Ҷ. ва муаллифон, 2017; Бекболатова Э.Н., 2017; Анцышкина А.М. ва муаллифон, 2018; Морозова Т.В., 2019; Гусакова В.А., 2019; Сагарадзе, В. А., 2019; Куркин В.А. ва муаллифон, 2020; Шайхутдинов И.Х., 2021; Еникеева К.И., 2023; Волкова Н. А., 2023].

Аммо дар ин миён таҳқиқи яке аз навъҳои аҳаммиятноки дӯлонаҳо – дӯлонаи туркистонӣ, танҳо дар доираи як гурӯҳи маҳдуди моддаҳои ғайри таркиби он омӯхта шудааст, ки барои таҳияи шаклҳои доругӣ дар асоси он нокифоя мебошад. Бинобар ин, таҳқиқи васеи МДТ бо мақсади ба даст овардани маводи доругӣ барои истифодаи БДР масъалаи *умда* ба шумор меравад.

Робитаи таҳқиқот бо барномаҳо (лоиҳаҳо), мавзуҳои илмӣ.

Таҳқиқоти диссертатсионӣ дар доираи татбиқи «Барномаи давлатии рушди саноати дорусозӣ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон барои солҳои 2021-2025» (Қарори Ҳукумати Ҷумҳурии Тоҷикистон аз 28.10.2020, №569) ва лоиҳаи фармоишии «Омӯзиши маҷмаавии баъзе гиёҳҳои шифобахши худрӯйи Тоҷикистон» (рақами бақайдгирии давлатӣ №0120TJ01002) анҷом дода шудааст.

ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ

Мақсади таҳқиқот. Мақсади кори диссертационӣ таҳияи технологияи экстрактҳои моеъ ва хушки МДТ, инчунин таҳияи таркиб ва технологияи ғилофакҳои саҳти желатинӣ дар асоси экстракти хушки меваҳои дӯлонаи туркистонӣ (ЭХМДТ) ба ҳисоб меравад.

Вазифаҳои таҳқиқот. Барои ноил шудан ба ин мақсад вазифаҳои зерин мавриди омӯзиш қарор дода шудаанд:

1. Таҳлили истифодаи растаниҳои шифобахш барои табobati БДР;
2. Таҳқиқоти фитохимиявӣ ва фармакогностики гурӯҳҳои асосии МФБ, муайянкунии хусусиятҳои фармако-технологӣ ва стандартонии МДТ;
3. Таҳияи технологияи истихроҷ ва муқаррар намудани нишондодҳои сифатии экстрактҳои моеъ ва хушк;
4. Таҳияи таркиби бартариятнок ва технологияи ғилофакҳои саҳти желатинӣ дар асоси ЭХМДТ, стандартонӣ ва муайянкунии муҳлати нигоҳдорӣ;
5. Таҳияи ҳуҷҷатҳои меъёрию техникӣ (дастурҳои фармакопейавӣ ва регламентҳои технологӣ) оид ба истеҳсоли шаклҳои доругӣ аз МДТ.

Объекти таҳқиқот. МДТ, ки дар Тоҷикистон мерӯянд, экстрактҳои моеи ва хушки МДТ, ғилофакҳо дар асоси ЭХМДТ, инчунин маълумотҳои Феҳристи давлатии маводи доругӣ ва молҳои тиббӣ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон.

Мавзӯи таҳқиқот. Айниятикунонии МФБ-ҳо, муайян кардани таркиби миқдори онҳо, интихоби нишондиҳандаҳои бартариятноки технологияи ашъи хоми МДТ, таҳияи таркиб ва технологияи экстрактҳои моеъ ва хушки МДТ, инчунин ғилофакҳо дар асоси ЭХМДТ, муайян намудани шартҳо ва муҳлати нигоҳдории онҳо, инчунин хусусиятҳои заҳролудкунии ғилофакҳои саҳти желатинӣ дар асоси ЭХМДТ мебошад.

Навгони илмӣ таҳқиқот.

Бори аввал:

1. Дастурамали ҷамъоварии махсусиятноки МДТ таҳия карда шуд;

2. Технологияи бартариятноки истеҳсоли экстрактҳои моеъ ва хушкӣ МДТ, инчунин ғилофакҳои саҳти желатинии «Дӯлона-кард» дар асоси ЭХМДТ таҳия карда шуд;
3. Шароити бартариятноки нигоҳдорӣ барои экстракти хушк ва ғилофакҳои «Дӯлона-кард», инчунин устувории онҳо дар давоми муҳлати пешбинишуда муқаррар карда шуд;
4. Тавассути таҳқиқоти биологӣ беҳатар будани ғилофакҳои «Дӯлона-кард» дар асоси ЭХМДТ муайян ва имконияти дар амалияи тиббӣ ва фарматсевтӣ истифода бурдани онҳо муқаррар карда шуд;
5. Барои ашёи хоми «Меваҳои дӯлонаи туркистонӣ», инчунин шаклҳои доругии «Экстракти моеи меваҳои дӯлонаи туркистонӣ»; «Экстракти хушкӣ меваҳои дӯлонаи туркистонӣ» ва ғилофакҳои саҳти желатинии «Дӯлона-кард» бастаи хуччатҳои меъёрӣ-техникӣ (ХМТ) таҳия карда шуд.

Аҳаммияти назариявӣ ва илмию амалии таҳқиқот. Махсусиятҳои равандии истихроҷи МФБ аз МДТ таҳқиқ карда шуд. Технологияи ба даст овардани экстракти моеъ ва хушкӣ, инчунин ғилофакҳои саҳти желатинӣ аз ҷиҳати назариявӣ асоснок ва ба тариқи таҷрибавӣ тасдиқ карда шуд. Аҳаммияти амалии кор дар он аст, ки натиҷаҳои таҳқиқоти диссертатсионӣ дар қорҳои илмӣ-таҳқиқотии озмоишгоҳҳои илмӣ, таълимӣ ва кафедраҳои муассисаҳои олии таҳассуси фарматсевтӣ истифода бурда мешаванд. Натиҷаҳои қорҳои диссертатсиявӣ: омӯзиши фито-химиявии моддаҳои фаъоли биологӣ дар раванди таълими фанҳои химияи фарматсевтӣ ва фармакогнозия дар кафедраҳои химияи фарматсевтӣ ва заҳршиносӣ (санади татбиқ аз 13.11.2023); қорқарди технологияи маводи экстракциявӣ дар раванди таълими фанни технологияи дорусозии Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино (санади татбиқ аз 18.01.2024); истифодаи қорҳои таҳқиқотӣ дар раванди гузаронидани қорҳои илмӣ-таҳқиқотӣ тавассути тавсеаи иттилоот дар бораи омӯзиши фито-химиявии моддаҳои фаъоли биологӣ дар Институти илмию таҳқиқотӣ (ИИТ)-и Донишгоҳи миллии Тоҷикистон (ДМТ) (санади №144 аз 20.09.2023); дар раванди таълими кафедраи технологияи фарматсевтӣ, фармакогнозия, ташкил ва

иктисоди фарматсия, фармакология ва фармакологияи клиникӣ, хизмати фарматсевтӣ ва иттилооти фарматсевтии МТҒ «Донишкадаи тиббӣ-ичтимоии Тоҷикистон» хангоми омӯзиши фанни технологияи дорусозӣ (санади татбиқ аз 25.01.2024); таҳияи шаклҳои доругӣ дар асоси меваҳои дӯлонаи туркистонӣ (санади татбиқ аз 25.01.2024) ва технологияи ба даст овардани экстракти моеи меваҳои дӯлонаи туркистонӣ (санади санчишӣ (апробатсиявӣ)-и 008-ҲМ аз 25.01.2024) дар пойгоҳи дорусозии Парки технологияи ДМТ; технологияи ба даст овардани экстракти хушки меваҳои дӯлонаи туркистонӣ дар ИИТ-и ДМТ (санади санчишӣ (апробатсиявӣ) №23 аз 19.02.2024); технологияи экстракти моеи дӯлонаи туркистонӣ (санади санчишӣ (апробатсиявӣ) аз 27.02.2024) ва технологияи экстракти хушки дӯлонаи туркистонӣ (санади санчишӣ (апробатсиявӣ) аз 23.03.2024) дар маркази таълимӣ, илмӣ ва истеҳсолии «Фарматсия»-и МДТ ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино; технологияи ба даст овардани ғилофакҳои саҳти желатинии «Дӯлона-кард» бо экстракти хушки меваҳои дӯлонаи туркистонӣ дар шароити истеҳсолии «Маркази илмию тадқиқотии фарматсевтӣ»-и ВТ ва ҲИА ҚТ (санади санчишӣ (апробатсиявӣ) аз 14.05.2024) мавриди истифода қарор дода шуд.

Нуқтаҳои ба ҳимоя пешниҳодшаванда:

- асоснок кардани таркиби фито-химиявии МДТ бо истифода аз усулҳои муносири физикӣ-химиявӣ;
- натиҷаҳои омӯзиши шароити истихроҷи МДТ;
- асосноккунии таҷрибавии технологияи ба даст овардани экстрактҳои моеъ ва хушки МДТ;
- асосноккунии таркиби сифатӣ ва миқдории экстрактҳои моеъ ва хушки МДТ;
- таҳияи таркиб ва технологияи ғилофакҳои саҳти желатинии «Дӯлона-кард» барои истифодаи дарунӣ дар асоси ЭХМДТ;
- натиҷаҳои санчишҳои ба талаботҳои фармакопояҳо мувофиқашудаи объектҳои таҳқиқшаванда: ашёи хом ва экстрактҳои моеъ ва хушки МДТ ва ғилофакҳои саҳти желатинии «Дӯлона-кард» дар асоси ЭХМДТ.

Дарачаи эътимоднокии натиҷаҳо. Гузаронидани корҳои таҷрибавӣ дар таҷҳизотҳои муосири дорои сертификати шаҳодатномаҳои амалкунандаи санҷишидошта мавриди истифода қарор дода шуд. Бо усулҳои коркарди омӯрӣ дақиқӣ ва дурустии натиҷаҳои таҳқиқот муқаррар карда шуд. Ин имконият медиҳад, ки онҳо бо эътимод ҳисобида шаванд.

Мутобиқати диссертатсия ба шиносномаи ихтисоси илмӣ. Рисола ба шиносномаи КОА-и назди Президенти ҶТ оид ба ихтисоси 14.04.01-«Технологияи тавлиди доруворӣ» мувофиқат мекунад. Натиҷаҳои таҳқиқоти гузаронидашуда ба бандҳои 1, 3 ва 4-и шиносномаи ихтисоси «Технологияи тавлиди доруворӣ» мувофиқат мекунад.

Мувофиқи банди 1. Таҳқиқоти асосҳои назариявии технологияи фарматсевтӣ, валидатӣ, идоракунии хавф, интиқоли технология аз марҳилаи коркарди фарматсевтӣ то ба истеҳсоли силсилавӣ;

Мувофиқи банди 3. Коркарди технологияи ба даст овардани маводи ибтидоӣ ва шаклҳои тайёри доругӣ;

Мувофиқи банди 4. Таҳқиқот оид ба омӯзиши махсусиятҳои технологияи ба даст овардани шаклҳои тайёри доругӣ аз намудҳои гуногуни маводи ибтидоӣ (субстансия), ашёҳо ва моддаҳои ёрирасон.

Саҳми шахсии довталаби дарачаи илмӣ дар таҳқиқот. Дар рафти таҳқиқоти диссертатсионӣ муаллиф самти илмӣ ва ҳадафи таҳқиқотро интихоб намуда, вазифаҳои барои расидан ба ҳадаф заруриро тасвия дода, роҳҳои татбиқи онҳоро асоснок кардааст. Дар ҳалли масъалаҳои гузошташуда шахсан таҳқиқоти фарогири таҷрибавиро ба ҷо овардааст. Довталаби дарёфти дарачаи илмӣ бо усулҳои замонавии таҳқиқоти физикӣ-химиявӣ таркиби фито-химиявии МДТ-ро ҳам аз ҷиҳати сифатӣ ва ҳам аз ҷиҳати миқдорӣ муайян ва асоснок кардааст.

Аз ҷониби муаллиф бевосита технологияи бартариятноки ба даст овардани экстракти моеъ, экстракти хушк ва ғилофакҳои саҳти желатинӣ таҳия карда шудааст. Технологияи тақвиятдодашуда барои ба даст овардани экстракт бо усули матсератсияи фавкуссадой (МФС) пешниҳод карда шудааст. Ҳамаи

маълумоти таҷрибавии ба рисола дохилшуда, таҳлил ва ҷамъбасти маълумоти илмӣ оид ба таҳияи технологияи экстракти моеъ ва хушки МДТ, таҳияи таркиб ва технологияи ғилофакҳо дар асоси ЭХМДТ аз ҷониби довталаб шахсан ё бо иштироки мустақими ӯ ба даст оварда шудаанд. Муаллиф хулосаҳо ва муқаррароти асосии диссертатсияро шахсан натиҷагири намудааст.

Тасвиб ва амалисозии натиҷаҳои диссертатсия. Натиҷаҳои пажӯҳиши диссертатсия дар конференсияҳои ҷумҳуриявии илмию назариявии ҳайати устодону кормандони ДМТ баҳшида ба ҷашнҳои «30-солагии Истиқлолияти давлатии Ҷумҳурии Тоҷикистон» ва «Бистсолаи омӯзиш ва рушди фанҳои табиатшиносӣ, дақиқ ва риёзӣ дар соҳаи илму маориф (солҳои 2020-2040)» (20-27 апрели соли 2021, Душанбе), конференсияи ҷумҳуриявии илмию назариявии ҳайати устодону кормандони ИИТ ДМТ баҳшида ба «Солҳои рушди саноат (солҳои 2022-2026)» ва «Бузургдошти Мавлоно Ҷалолиддини Балхӣ» (20-27 апрели 2022, Душанбе), конференсияи ҷумҳуриявии илмию амалӣ дар мавзуи «Флораи Тоҷикистон – сарчашмаи таҳия ва татбиқи маводи доругӣ», (30 ноябри соли 2022, Душанбе), конференсияи ҷумҳуриявии илмию назариявии ҳайати устодону кормандони ИИТ ДМТ баҳшида ба «75-солагии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон», «115-солагии академик Бобочон Ғафуров», «Соли 2023 – Соли забони русӣ» ва «Соли 2025 – Соли байналмилалӣ ҳифзи пирияхҳо» (20-27 апрели соли 2023, Душанбе), конференсияи Байналмилалӣ илмию амалӣ дар мавзуи «Бозори фарматсевтии Тоҷикистон: мушкилот ва дурнамои он» (17 октябр соли 2023, Душанбе), маводи конференсияи II-и байналхалқӣ илмию амалии «Фармакология лекарственных растений и грибов» (25 декабра 2023 г., Воронеж), конференсияи илмию амалии «Современные достижения и перспективы фармацевтической технологии» (22 феврал 2024 г., Ташкент) баррасӣ шудаанд.

Дар асоси таҳқиқоти гузаронидашуда барои шаклҳои гуногуни доругии МДТ 4 дастури фармакопей (ДФ):

- «Меваҳои дӯлонаи туркистонӣ» (ДФ ҚТ– 23-00-103-24);
- «Экстракти моеи меваҳои дӯлонаи туркистонӣ» (ДФ ҚТ – 23-00-105-24);

- «Экстракти хушки меваҳои дӯлонаи туркистонӣ» (ДФ ҚТ– 23-00-106-24);
- ғилофакҳои «Дӯлона-кард» (ДФ ҚТ–23-00-107-24);
- нишондоди усулии «Дастурамали чамъоварӣ ва коркарди аввалияи меваҳои дӯлонаи туркистонӣ» барои ашёи хоми МДТ;
- регламентҳои технологӣ барои экстракти моеи меваҳои дӯлонаи туркистонӣ (ЭММДТ), ЭХМДТ ва ғилофакҳои «Дӯлона-кард» таҳия ва ба тасвиб карда шуд.

Интишорот аз рӯйи мавзӯи диссертатсия. Аз рӯйи мавзӯи таҳқиқоти диссертатсия 12 маводи ҷопӣ, аз ҷумла 6 мақолаи илмӣ дар маҷаллаҳои тақризшавандаи КОА-и назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон, 6 фишурда дар конференсияҳои ҷумҳуриявӣ ва байналмилалӣ нашр карда шудаанд.

Сохтор ва ҳаҷми диссертатсия. Диссертатсия дар ҳаҷми 164 саҳифа, пешниҳоди 41 ҷадвал ва 24 расм мураттаб гардида, аз қисматҳои зерин: рӯйхати ихтисорот, муқаддима, шарҳу тавзеҳи адабиёт, мавод ва усулҳои таҳқиқот, натиҷаҳо ва муҳокимаи онҳо, ҷамъбаст, хулосаҳо, рӯйхати адабиёт, ки 156 манбаъ (135 манбаи ватанӣ ва кишварҳои ИДМ, 21 муаллиф аз хориҷи дур)-ро фаро гирифтааст, таркиб ёфтааст.

ҚИСМҲОИ АСОСИИ ТАҲҚИҚОТ.

Мавод ва усулҳои таҳқиқот. МДТ, ки дар Тоҷикистон мерӯянд, экстрактҳои моеъ ва хушки МДТ, ғилофакҳо дар асоси ЭХМДТ.

Дар таҳқиқот таҷҳизоти аз аттестатсияи метрологӣ гузашташуда ва сертификат/санади дорои мувофиқаткунанда истифода бурда шуд. Ҳангоми иҷрои таҳқиқот аз усулҳои дахлдори дар ҳуҷҷатҳои меъёрий додашуда истифода бурда шуд.

Коркарди омории натиҷаҳо мувофиқи талаботи ФД ФР, нашри XIV, бо истифода аз бастаи барномавии Statistica 8.0 гузаронида шуд.

Растаниҳои оилаи дӯлонаҳо, махсусан меваҳои онҳо аз ҷиҳати химиявӣ ба таври васеъ омӯхта шудаанд ва як қисми онҳо мартабаи фармакопейдоранд. Омӯзиши фитохимиявии МДТ дар муқоиса бо навъҳои фармакопейавӣ дараҷаи маълумият ва эътимоднокии объекти таҳқиқро таъмин мекунад. Аз ин рӯ, таҳқиқоти минбаъда дар доираи муайянкунии таркиби химиявии МДТ

гузаронида шуданд, ки онҳо асосҳои назариявии коркарди минбаъдаи меваҳо то ба маҳсулоти тайёро таъмин намудаанд.

Таҳлили динамикаи пухта расидани МДТ ва ғуншавии миқдори флавоноидҳо дар он аз рӯи гиперозид гузаронида шуд. Хушккунии меваҳои барои озмоиш гирифташуда дар сояи озод ба ҷо оварда шуд. Аз натиҷаи таҳқиқоти гузаронидашуда маълум гардид, ки МДТ-и дар охири моҳи август ва аввали моҳи сентябр аз ноҳияҳои Файзобод ва Балҷувон ҷамъоваришуда бо ҳисоби гиперозид мутаносибан $1,27 \pm 0,02\%$ ва $1,25 \pm 0,01\%$ -ро ташкил медиҳанд. Аз ин рӯ, барои таҳқиқоти минбаъда МДТ-е, ки аз ноҳияи Файзобод ҷамъоварӣ гашта интиҳоб гардиданд. Дар асоси таҷрибаҳои андӯхта нишондоди усулии «Дастурамали ҷамъоварӣ ва коркарди аввалияи меваҳои дӯлонаи туркистонӣ» таҳия карда шуд.

Ҳамзамон омӯзиши фитохимиявии МДТ бо усулҳои спектрофотометрияи инфрасурх (ИС) ва ултрабунафш (УБ), хроматографияи тунукҷабата (ХТҚ), хроматографияи баландмаҳсули моегӣ (ХБММ), электрофорези капиллярӣ (ЭК) ва таҳлили элементӣ мавриди таҳқиқ қарор дода шуд. Ба пайвастагиҳои флавоноидӣ, ҳамчунин ба мавҷудияти қандҳо, гликозидҳо, моддаҳои даббоғӣ ва кислотаҳои органикӣ низ ҳамчун ҷузъҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол дар ҷараёни таҳқиқ диққати махсус дода шуд.

Зимни таҳлил бо усули ХБММ маълум карда шуд, ки дар меваҳо ва шаклҳои доругии дӯлонаи туркистонӣ аз ҷамъи пайвастагиҳои флавоноидӣ (1,0-1,5 %) аз ҳама бештар гиперозид (то 75 %), квертсетин, рутин, апигенин витексин вучуд доранд ва дар шакли гликозидҳои флавонолӣ, бо табиати гайристероидӣ зоҳир мегарданд.

Маълум карда шуд, ки аз ҷамъи қандҳо (то 10-12 %) миқдори аз ҳама бештарро фруктоза ва глюкоза ва аз ҷамъи моддаҳои даббоғӣ (то $9,30 \pm 0,77\%$) ҳиссаи аз ҳама бештарро танинҳо ташкил медиҳанд. Таҳқиқоти ҳамшафат мавҷудияти рӯйхати васеи кислотаҳои органикӣ (себӣ, лимугӣ, шаҳрабой, галлӣ, қаҳвагӣ, хлорогенӣ) ва макро- микроунсурҳоро (K, Mg, Ca, Mn, Fe, Zn, Cu)

ошкор намуд, ки моддаҳои мазкур таркиби химиявии меваҳоро ҳамчун комплекси табиӣ пайвастагиҳои фаъоли химиявӣ ташкил медиҳанд.

Ҳамин тариқ, таҳқиқоти фитохимиявии таркиби МДТ собит намудаанд, ки мавҷудияти аксарияти МФБ-и таъсири кардиотонӣ барои таҳияи маводи доругии қалбӣ қаноаткунанда мавҷуд мебошад, ки ҳамаи ин сарбории фармакологиро таъмин намуда метавонад. Аз ин рӯ, таҳияи шаклҳои устувор ва барои истифода муносиби доругӣ дар асоси МДТ интихоби ратсионалӣ ба шумор меравад.

Дар натиҷаи таҳқиқи анатомии МДТ хусусиятҳои зерин муайян карда шудаанд. Меваҳояш дар буриши кундаланг шакли мудаввар доранд. Қабзаи бандҳои гузаронанда, ксилема аз ҷавфҳои спиралӣ танг иборат аст. Ҳамчунин, дар мавзӯҳои ҳуҷайра бофтаҳои механикӣ, ҳуҷайраҳои ҷудогонаи сангшуда, қарахшаҳои призмагии оксалати калтсий ва булурҳои алоҳидаи хурд мавҷуданд.

Ашёи хоми МДТ дар намунаҳои озмоишӣ дар муқоиса ба талаботҳои ҳуҷҷати фармакопоевии ДФ.2.5.0061.18 *Crataegi fructus* умумият нишон доданд. Аз рӯйи баъзе нишондиҳандаҳо (миқдори флавоноидҳо, мураккабии таркиби химиявии МФБ), баръакс, дар МДТ бартариятнокӣ ба ҳисоб гирифта шуд. Натиҷаҳои таҳқиқоти сифатии МДТ-и ноҳияи Файзобод дар се марҳилаи ҷамъоварӣ дар ҷадвали 1. нишон дода шудааст.

Ҷадвали 1. – Нишондиҳандаҳои сифатии ашёи хоми МДТ

Номгӯи нишондодҳо	Талаботи меъёрӣ аз рӯйи ФД.XIV	Аввали ғӯрабандӣ	Аввали мевапазӣ	Баъд аз пухта расидан
Намдорӣ, %	На беш аз 14	12	12	12
Ҳокистари умумӣ, %	На беш аз 3	2,6	2,6	2,6
Ҳокистари дар кислотаи хлорид ҳалнашаванда, %	На беш аз 1	0,75	0,75	0,75
Меваҳои сиёҳшуда, %	На беш аз 2	0,2	0,2	0,2
Меваҳои ноқис, %	На беш аз 1	0,1	0,1	0,1
Меваҳои пӯсида, ҳашаротхӯрда, порашуда, ҷӯбчаву баргакҳо, %	На беш аз 5	0,5	0,5	0,5
Омехтаҳои узвӣ, %	На беш аз 1	0,2	0,2	0,2
Омехтаҳои минералӣ, %	На беш аз 0,5	-	-	-

Идомаи ҷадвали 1.

Металҳои вазнин, %	На беш аз 0,01	-	-	-
Миқдори боқимондаи пеститсидҳо, %	Аз рӯи ХУД.1.5.3.0011.15, На беш аз 1-и меёр	-	-	-
Мавҷудияти флавоноидҳо	+	+	+	+
Таркиби миқдории моддаи фаъол (гиперозид), %	На кам аз 0,63	0,70±20,5	1,27 ±0,02	0,83±0,02

Ҳангоми интихоби технологияи бартариятнокӣ шакли дору омӯхтани мавҷудияти моддаҳои фаъоли биологӣ, ки занҷираи фаъолнокии фармакологиро дар: ашёи хом – экстракт – маводи тайёри доругӣ нишон диҳад, муҳим аст. Омили муҳимме, ки баромади моддаҳои экстрактивӣ ва маҷмуи флавоноидҳоро аз ашёи хом муайян мекунад, дараҷаи майданокии он мебошад. Вобаста ба ин, таъсири ин нишондиҳанда ба баромади МФБ омӯхта шуд. Таъсири дараҷаи майданокии ашёи хом ба баромади моддаҳои экстрактивӣ ва миқдори флавоноидҳо дар ҷадвали 2. оварда шудааст.

Ҷадвали 2. – Таъсири дараҷаи майданокии ашёи хом ба баромади моддаҳои экстрактивӣ ва миқдори флавоноидҳо

Дараҷаи майданоки	Баромади моддаҳои экстрактивӣ, %	Мавҷудияти умумии флавоноидҳо аз рӯи гиперозид, %
0,5-1,5	22,76	1,09±0,01
1,5-3,0	25.45	1,25±0,02
3,0-5,0	19,98	0,93±0,01

Мутобиқи маълумоти ҷадвали 2 баромади бештари моддаҳои экстрактивӣ (25,45 %) ҳангоми андозаи майданокии ашёи хом ба 1,5-3,0 мм баробар будан дар нисбати: 0,5-1,5 мм – 22,76 %; 3,0-5,0 мм – 19,98 % мушоҳида мешавад, аз ин рӯ, андозаи майданокии ашёи хом 1,5-3,0 мм интихоб карда шуд. Мавҷудияти умумии флавоноидҳо бошад, ҳангоми майданокии 1,5-3,0 баромади бартариятнок (1,25±0,02 %)-ро нишон дод.

Муайян кардани нишондиҳандаҳои дигари технологияи ашё: вазни хос (г/см³), вазни ҳаҷмӣ (г/см³), вазни пуркунӣ (г/см³), масомадорӣ (г/см³), ковокидорӣ (г/см³), ҳаҷми озоди қабати ашё (г/см³), миқдори моддаҳои экстрактивии (г.) барои МДТ додашуда ба ҷо оварда шуд, ки натиҷаҳои онҳо дар ҷадвали 3. оварда шудааст.

Чадвали 3. – Нишондиҳандаҳои фармако-технологии МДТ (n =5)

Нишондиҳандаҳои технологӣ	Андозаи майданокии ашёи хом, мм		
	0,5-1,5	1,5-3,0	3,0-5,0
Вазни хос, г/ см ³	1,60±0,01	1,41±0,03	1,14±0,01
Вазни ҳачмӣ, г/ см ³	0,82±0,01	0,74±0,02	0,66±0,03
Ваз. пуркунӣ, г/ см ³	0,53±0,02	0,47±0,02	0,40±0,01
Масомадорӣ, г/ см ³	0,32±0,01	0,33±0,01	0,31±0,01
Ковокидорӣ, г/ см ³	0,28±0,01	0,29±0,01	0,25±0,01
Ҳачми озоди қабати ашё, г/ см ³	0,52±0,01	0,53±0,01	0,52±0,01
Зариби фурубарии ҳачм (экстрагент):			
Оби тозашуда	2,90±0,01	3,00±0,02	2,80±0,02
Сирти этилӣ 10 %	2,03±0,01	2,10±0,01	2,12±0,01
Сирти этилӣ 20 %	2,00±0,01	2,20±0,02	2,35±0,01
Сирти этилӣ 40 %	2,10±0,02	2,12±0,10	2,30±0,02
Сирти этилӣ 60 %	2,02±0,02	1,55±0,02	2,25±0,02
Сирти этилӣ 70 %	1,92±0,02	2,10±0,03	2,20±0,02
Сирти этилӣ 80 %	1,88±0,01	2,01±0,01	2,05±0,02
Сирти этилӣ 95 %	1,85±0,02	1,95±0,01	2,00±0,05

Тавре ки аз чадвали 3 дида мешавад, ифодаҳои ададии нишондиҳандаҳои фармако-технологии ашёи хоми меваҳои растании дӯлонаи туркистонӣ вобаста ба дараҷаи майданокии он ба: вазни хос – аз 1,14 то 1,60 г/см³, вазни ҳачмӣ – аз 0,66 то 0,82 г/см³, вазни пуркунӣ – аз 0,40 то 0,53 г/см³, масомадорӣ – аз 0,31 то 0,33 г/см³, ковокидорӣ – аз 0,25 то 0,29 г/см³, ҳачми озоди қабати ашё – аз 0,52 то 0,53 г/см³, зариби фурубарии ҳачм (спирти этилии 70 %) – аз 1,92 то 2,20 баробар мебошад.

Ба таври таҷрибавӣ таносуби ашёи хом: экстрагент 1:10 интихоб карда шуд, ки ин имкон медиҳад ҳадди аксар истихроҷи ҷузъҳои фаъол таъмин карда шавад (чадвали 4).

Чадвали 4. – Таъсири таносуби ашёи хом: экстрагент ба баромади МФБ

Таносуби ашёи хом:экстрагент (истихроҷкунанда)	Баромади моддаҳои экстрактивӣ, %	Микдори умумии флавоноидҳо аз рӯи гиперозид, %
1:5	18,16±0,95	0,93±0,01
1:10	25,41±0,95	1,25±0,02
1:20	25,20±0,98	1,25±0,05

Марҳилаи дигари таҳқиқот ба интихоби экстрагент бахшида шудааст. Бо мақсади интихоби дурусти ҳалкунандаи мувофиқ ва баромади моддаҳои экстрактивӣ аз таркиби МДТ дар таҷрибаҳо аз ғилзатҳои гуногуни спирти этилӣ ва оби тоза истифода бурдем. Маълумотҳои истихроҷӣ оид ба муайян кардани микдори моддаҳои

экстрактивӣ, ки вобаста ба дараҷаи майданокӣ ва ғилзати маҳлули обию спиртӣ (%)–и МДТ гузаронида шуд, дар ҷадвали 5. оварда шудаанд.

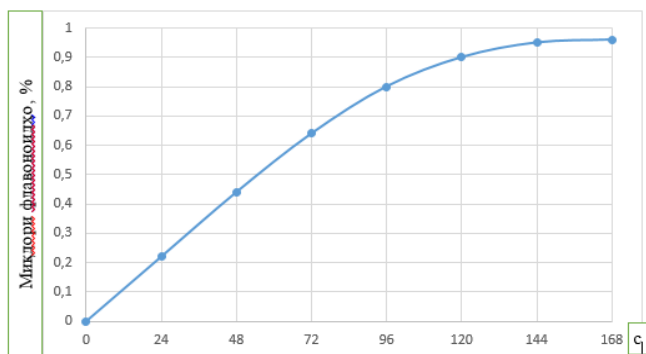
Ҷадвали 5. – Баромади моддаҳои экстрактивӣ вобаста ба дараҷаи майданокӣ ва ғилзати маҳлули обию спиртӣ (%), (n = 5)

Экстрагент / ҳалкунанда	Моддаҳои экстрактивӣ, %		
	Андозаи майданокии ашёи хом, мм		
	0,5-1,5	1,5-3,0	3,0-5,0
Оби тозашуда	22,20	23,78	19,23
Спирти этилӣ 10 %	18,50	19,05	16,12
Спирти этилӣ 20 %	20,25	20,35	18,50
Спирти этилӣ 40 %	21,47	21,80	20,25
Спирти этилӣ 60 %	22,96	24,20	22,50
Спирти этилӣ 70 %	24,18	25,45	24,02
Спирти этилӣ 80 %	21,87	23,45	19,45
Спирти этилӣ 95 %	20,55	21,16	17,03

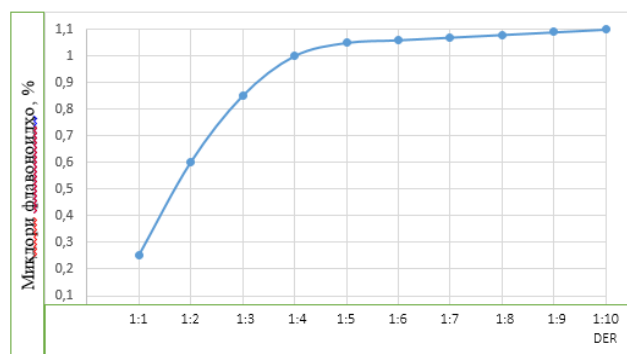
Тавре аз ҷадвали 5. бармеояд, миқдори баландтарини моддаҳои истихроҷшаванда аз МДТ ҳангоми ба сифати экстрагент истифода бурдани спирти этилии 70 % ва дараҷаи майданокии ашё ба (1,5-3,0 мм) баробар будан (25,45 %)-ро ташкил дод.

Дар Пойгоҳи таҷрибавӣ-истеҳсолии маводи ҷолинусии Парки технологияи ДМТ ва озмоишгоҳи илмӣ-таҳқиқотии «Химия ва технологияи растаниҳои доругӣ»-и ИИТ ДМТ аз МДТ бо усулҳои матсератсия, перколятсия ва МФС, ҳар яке дар се таҷриба, экстрактҳои моеъ ва ғафс ба даст оварда шуд.

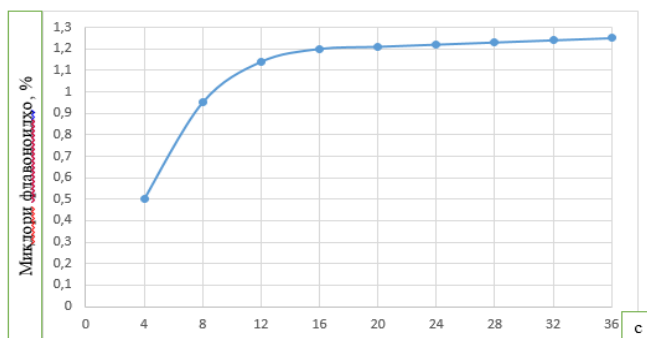
Дар таҷрибаҳо танҳо ашёи хоми аз тухмҳо ҷудошудаи растанӣ истифода шуд. Баҳодиҳии муқоисавии самаранокии усулҳо дар асоси баромади умумии флавоноидҳо тавассути усули таҳлили ХБММ ва спектрофотометрияи УБ-ӣ муайян карда шуд.



Расми 1. – Динамика миқдори флавоноидҳо ҳангоми истихроҷи моегии МДТ бо усули матсератсия



Расми 2. – Динамика миқдори флавоноидҳо ҳангоми истихроҷи МДТ бо усули перколятсия



Расми 3. – Динамикаи микдори флавоноидҳо ҳангоми истихроҷи МДТ бо усули МФС

Дар раванди экстраксия бо усули матсератсиявӣ харобшавии пурраи ашё пас аз 115 соати истихроҷ ба мушоҳида гирифта шуд. Ҳангоми истихроҷи минбаъда микдори флавоноидҳо дар экстрактҳо доимӣ боқӣ монд. Ҳамин тариқ, вақти бартариятноки истихроҷ 115 соат муайян карда шуд. Дар маҷмӯъ, давомнокии умумии раванд бо назардошти дамдиҳӣ, такшинкунӣ, положиш ва ғафскунонии экстракт 211 соатро ташкил дод. Ҳангоми экстрактсия бо усули перколятсия дар таносуби 1:10 микдори бартариятноки марҳилаҳои истихроҷ барои ба даст овардани экстракт 6 зинаро ташкил дод. Бо зиёд кардани ҳаҷми минбаъдаи экстрагент зиёдшавии назарраси баромади технологӣ ба даст наомад, ки ин ба пурра хароб шудани ашёи хом шаҳодат медиҳад. Дар маҷмӯъ вақти умумии раванди истихроҷи МДТ бо усули перколятсия 110 соатро ташкил дод.

Дар ин замина хусусиятҳои муқоисавии усулҳои истихроҷи МДТ дар таҷриба ба даст оварда шудаанд, ки дар ҷадвали 6. ворид гардиданд.

Ҷадвали 6. – Хусусиятҳои муқоисавии экстракти моеъ, ки бо усулҳои гуногуни истихроҷ ба даст оварда шудаанд

Усули истихроҷ	Зичӣ, г/см ³	Таназзули ашё, %	Вақти умумии истихроҷ, с.	Боқимондаи хушкӣ, %	Микдори умумии флавоноидҳо, %
Матсератсия	1,01±0,03	75±20	211	19,57	0,96±0,01
Перколятсия	1,03±0,02	82±56	110	21,34	1,10±0,05
Матсератсияи фавкуссадой	1,1±0,04	91±80	75	25,45	1,25±0,02

Дар рафти кор барои мо мувофиқи мақсад будани истифодаи экстраксия бо усули МФС собит гашт, ки он муҳлати раванди технологиро кӯтоҳ карда,

ҳосили баланди моддаҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъолро таъмин намуд. Ҳамин тариқ, истифодаи технологияи манбасарфасозандаи истихроҷ бо ҳадди аксар гирифтани ҷузъҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол аз ашёи хоми растанӣ ба таври таҷрибавӣ асоснок карда шуд.

Нақшаи технологии истеҳсоли ЭММДТ аз 8 марҳила иборат аст: I – тайёр кардани экстрагент (ченкунак, реактор); II – омода кардани ашёи растанигии доругӣ (осиёб, элак кардан, тарозу); III – ба даст овардани ҷабида аз АХРД (бо реактори фавқуссадонок); IV – тозакунии пешакӣ (сентрифуга/тахшинкунак); V – ҷалолиши ҷабида (ҷалолишгар); VI – концентронидани экстракт то ба 1:1 (рекуператсияи спирт); VII – омадасозии зарфҳо, даҳонпӯшак ва сарпӯшакҳо; VIII – пуркунӣ, бастабандӣ ва тамғагузорӣ; маҳсулоти тайёр.

Аз рӯйи натиҷаҳои бадастовардашуда дастури фармакопёвии «Экстракти моеи меваҳои дӯлонаи туркистонӣ» таҳия карда шуд.

Технологияи ба даст овардани ЭХМДТ аз экстракти стандартонидашудаи моеъ низ ҳамон марҳилаҳоро дар бар мегирад, ки ба нақшаи умумии ба даст овардани экстракти хушк хос аст. Яъне: истихроҷи ашёи растанигии доругӣ, тозакунии экстракт, бухоркунӣ ва хушккунӣ, стандартонӣ, бастабандӣ, аммо дар он танҳо марҳилаҳои бухоркунӣ, хушккунӣ, стандартонӣ, бастабандӣ ба ҷо оварда мешаванд. Бо чунин тартиби раванд аз ЭММДТ экстракти хушк ба даст оварда шуд. Натиҷаҳои бадастомада нишон доданд, ки ЭХМДТ таркиби гигроскопӣ ба ҳисоб меравад ва устуворкуниро тақозо менамояд.

Барои асоснок кардани интиҳоби пуркунанда (устуворкунанда) хосиятҳои технологии омехтаҳои ЭХМДТ омӯхта шуд (ҷадвали 7).

Ҷадвали 7. – Хусусиятҳои технологии экстракти хушк ва омехтаҳои ғилофакӣ

Нишондиҳандаҳои технологӣ	Таркибҳо		
	ЭХМДТ	Лактозаи беоб: экстракт хушк (1:1)	СМКС:экстракт хушк (1:1)
Пошхӯрандагӣ, г/с	0,81±0,12	1,80±0,11	1,57±0,04
Кунчи нишебёбии муқаррарӣ, дараҷа.	55±0,10	32±0,10	40±0,10
Ҳаҷми пуркунӣ V_0 , мл	122,32	160,54±1,9	187,62±2,8
Ҳаҷми пуркунӣ пас аз тапидан, V_{10} , мл	144,45	164,58±1,44	181,72±1,42
Ҳаҷми умумӣ пас аз тапидан V_{500} , мл	104,7	166,58±0,71	174,47±0,43

Идомаи ҷадвали 7.

Ҳаҷми умумӣ пас аз тапидан V_{1250} , мл	94,40	$169,43 \pm 0,74$	$148,57 \pm 0,38$
Усул барои тапидан ($V_{10} - V_{500}$), мл	9,69	$6,69 \pm 0,47$	$7,25 \pm 0,87$
Зичии пуркунӣ m/V_0 , г/мл	0,81	$0,52 \pm 0,21$	$0,53 \pm 0,46$
Зичии пуркунӣ пас аз тапидан m/V_{1250} , г/мл	1,05	$0,59 \pm 0,33$	$0,67 \pm 0,32$
Зариби исканҷидан, %	23,02	13,01	21,04

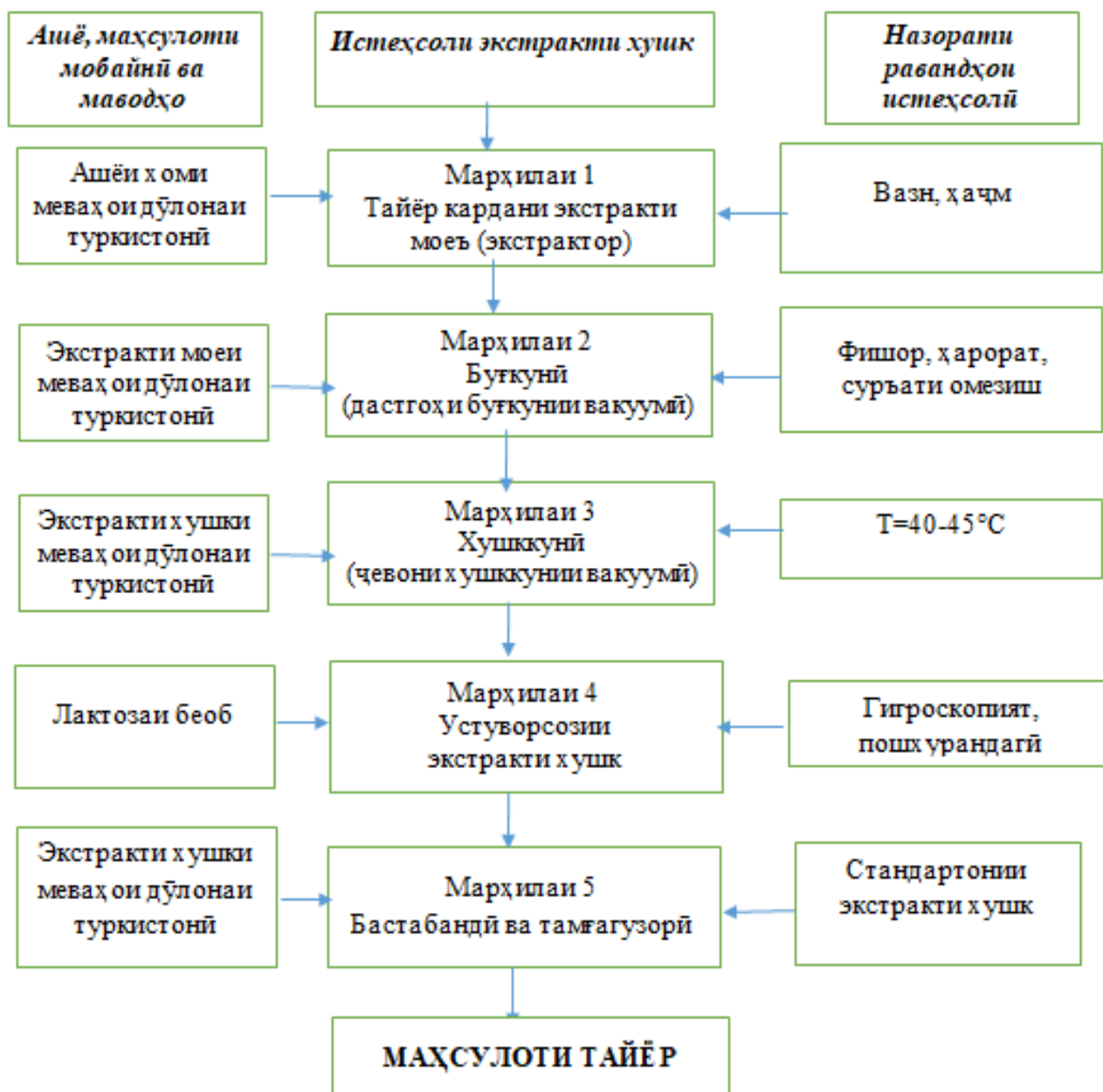
Нишондоди пошхӯрандагӣ ва кунчи нишебёбии муқаррарӣ барои экстракти хушк нишонаи эътимодноки устувор мондан дар давоми муҳлати нигоҳдорӣ ба ҳисоб меравад. Дар таҷрибаи мо амалан ин нишондоди целлюлозаи микрокристаллии силитсиандудашуда (СМКС) ($1,57 \pm 0,04$) – қаноатбахш ва лактозаи беоб ($1,80 \pm 0,11$) – хуб дарёфта шуд. Натиҷаҳои дарёфтшуда барои омехтани 1:1 – экстракт ва лактозаи беоб асос шуда метавонанд. Чунин таркибсозӣ устувории ЭХМДТ-ро дар давоми муҳлати истифодабарӣ метавонад қонеъ намояд. Ҳамин тариқ, татбиқи бомуваффақияти марҳилаи устуворсозӣ дар таҳқиқоти мо имкон дод, ки нақшаи технологияи экстракти хушк устуворкардашударо таҳия намоем. Он дар расми 4. оварда шудааст.

Экстракти хушк ба даст овардашуда (субстансия) минбаъд аз рӯйи нишондодҳои регламентишуда стандартонида шуд. Стандартонӣ тибқи ФД XIV ФР, «Экстрактҳо» ДФУ.1.4.1.0021.15. ба ҷо оварда шуд. ЭХМДТ – хокаи майдаи қаҳваранг буда, бӯйи хос дорад. Микдори умумии флавоноидҳо бо ҳисоби гиперозид $2,5 \pm 0,22$ %, инчунин талафи вазн ҳангоми хушк кардан - 5,0-7,0 %, металҳои вазнин — на бештар аз 0,01 %-ро ташкил дод. Аз рӯйи нишондиҳандаҳои ба даст овардашуда дастури фармакопеевии «Экстракти хушк меваҳои дӯлонаи туркистонӣ» таҳия карда шуд.

Ҳангоми муқоисаи таркиби унсурҳо дар таркиби ашёи хоми растанӣ ва ЭХМДТ бо усулҳои технологияи пешниҳодшуда як қатор унсурҳо, аз қабили: K, Mg, Ca, Mn, Fe, Zn, Cu муайян карда шуданд.

Таҳқиқоти муқоисавии таркиби унсурҳои МДТ ва ЭХМДТ собит намуд, ки барои қонеъ гардонидани таҳияи маводи доругии қалбӣ мавҷудияти онҳо ба

миқдори зарурӣ мебошад ва ҳамроҳкунии иловагии унсурҳо талаб карда намешавад.



Расми 4. – Нақшаи технологии таҳияи ЭХМДТ

Бо назардошти меъёрҳои фармако-технологии таҳияи ғилофакҳо дар асоси ЭХМДТ мо таркиби ғилофакшаванда ва муносибати онҳоро ба моддаҳои ёридиҳанда, лағжонкунандаҳои маъмулан қабулшудаи талк, стеарати магний ва аэросили А-380 интихоб намудем. Таҷрибаҳо нишон доданд, ки моддаҳои мазкур аз рӯи миқдори то 2 %-и вазни таркиби ғилофакшаванда қобилияти тапидашавӣ, кунҷи нишебёбии муқаррарӣ, пошхӯрандагӣ ва шорандагии

лозимаи таркиби ғилофакшавандаро таъмин менамоянд. Натиҷаҳои муқоисавии таркиботи интиҳобшуда дар ҷадвали 8. дода шудаанд.

Ҷадвали 8. – Хусусиятҳои технологияи таркибҳои ғилофакӣ дар вобастагӣ аз моддаҳои лағжонкунандаи ба ЭХМДТ иловашуда

Таркиб	Пошхӯрандагӣ, г/с	Кунҷи нишебёбии муқаррари, дараҷа	Тапидашавандагӣ			
			Усули тапидашавӣ ($V_{10} - V_{500}$), мл	Зичии пуркунӣ, г/мл		Зариби тапидашавӣ $k = 100 * \frac{v_0 - v_{1250}}{v_0}$
№1. Аэросили А-380 - 1%	3,72±0,02	35,2 ⁰	1,5	0,510±0,11	0,676±0,11	22±1,12
№2. Стеарати магний - 1 %	3,51±0,06	34,5 ⁰	2,0	0,534±0,12	0,691±0,12	24±0,09
№3. Талк -1%	3,82±0,05	33,5 ⁰	2,1	0,560±0,11	0,720±0,12	25±0,12
№4. Омехта*	3,92±0,05	32,1 ⁰	1,8	0,540±0,11	0,680±0,11	25±0,52

*Эзоҳ – омехтаи аэросили А-380 – 1%, стеарати магний – 0,5 %, талк – 0,5 %

Тавре аз ҷадвали 8 бармеояд, ифодаи бартариятноки пошхӯрандагӣ, кунҷи нишебёбии муқаррарӣ ва шорандагии муайяни хокагиро аз ҳама беш таркиби № 4, қимати 32,1⁰ ва зичии пуркунӣ баъд аз тапидан, 0,68±0,11 г/мл нишон дод. Ҳангоми истифодаи омехтаи меъёршудаи ҳар се моддаи ёридиҳанда (талк, стеарати магний ва аэросили А-380) дар асоси ЭХМДТ хусусиятҳои технологияи таркибҳои ғилофакӣ бартариятнокии лозимиро нишон дод. Дар натиҷа таркиби ғилофакии зерин таҳия шуд (ҷадвали 9).

Ҷадвали 9. – Таркиби ғилофаки саҳти желатинӣ дар асоси ЭХМДТ (дар 1 ғилофак)

№, р/г	Ҷузъ	Вазни ҷузъҳо, мг	Ҳиссаи ҳар як ҷузъ дар як ғилофак, %
1	ЭХМДТ (1:1)	500	98,0
2	Аэросил	5	1,0
3	Стеарат магний	2,5	0,5
4	Талк	2,5	0,5
5	Вазни умумӣ:	510,00	100,0

Вояи шабонарӯзии таркиби ҳосилшуда аз рӯйи ЭХМДТ 1500 мг муқаррар шуд, ки дар 3 қабул тавсия дода мешавад. Дар чунин сурат вазни омехта барои пур кардани ғилофак бо назардошти вояи якқарата ва моддаҳои ёрирасон 510,0 мг-ро ташкил медиҳад.

Зичии пуркунии таркиби ғилофакии бадастовардашуда ба 0,68±0,11 г/см³ баробар аст, ки бо ҳисоби нишондодҳои зариби исканҷшавандагӣ ва тапидашавандагӣ

барои вояи яккаратаи таркиби ғилофакшаванда дар ғилофакҳои саҳти желатинии андозаи № 0 – ҳаҷми номиналии 0,68 см³ истеҳсоли Diapazon-pharm, Русия, ки ба ДФУ.1.4.1.0005.15, ФД XIV пурра мувофиқат мекунад, ба таври озод ҷойгир шуд. Таркиби ғилофакҳои дар меъда ҳалшаванда аз диоксида титан (2 %) ва желатин (то 100 %) иборат мебошад.

Амалиёти технологӣ дар дастгоҳи таҷрибавӣ-истеҳсолии ғилофаксозӣ DTJ – 30, Nanjing Hanyoo Avtomation.Tech. Co. LTD-и Чин ба ҷо оварда шуд. Зимни амалиёт таркиби ғилофакии таҳиягашта хусусиятҳои резонакӣ, шорандагӣ ва пошхӯрандагии хуб нишон дода, хушқобилиятии технологияи равандро хуб таъмин намуд, ки дар натиҷа амалиёти технологияи ғурушасозии иловагии таркиб лозим нагашт. Дар натиҷа, ғилофакҳои андозаи №0 ба даст оварда шуданд, ки ба он номи шартии «Дӯлона-кард» гузошта шуд. Ғилофакҳои бадастовардашуда аз рӯйи талаботҳои фармакопёявӣ ва молшиносӣ стандартонида шуданд.

Таҳқиқоти минбаъда дар доираи таҷзияшавандагӣ ва ҳалшавандагии ғилофакҳо дар дастгоҳҳои ZT 220 – «Erweka» ва DT128 – «Erweka»-и истеҳсоли Олмон дар пойгоҳи кафедраи «Технологияи фарматсевтӣ ва фармакология» ба ҷо оварда шуд. Нишондодҳои бадастовардашуда дар муқоиса ба талаботҳои ДФУ.1.4.2.0013.15 ва ДФУ.1.4.2.0014.15-и ФД XIV арзёбӣ карда шуданд. Натиҷаҳо дар доираи талаботҳои фармакопёявӣ қарор доранд. Мухлати таҷзияшавандагӣ ва ҳалшавии ғилофакҳо дар ҷадвали 10. оварда шудааст.

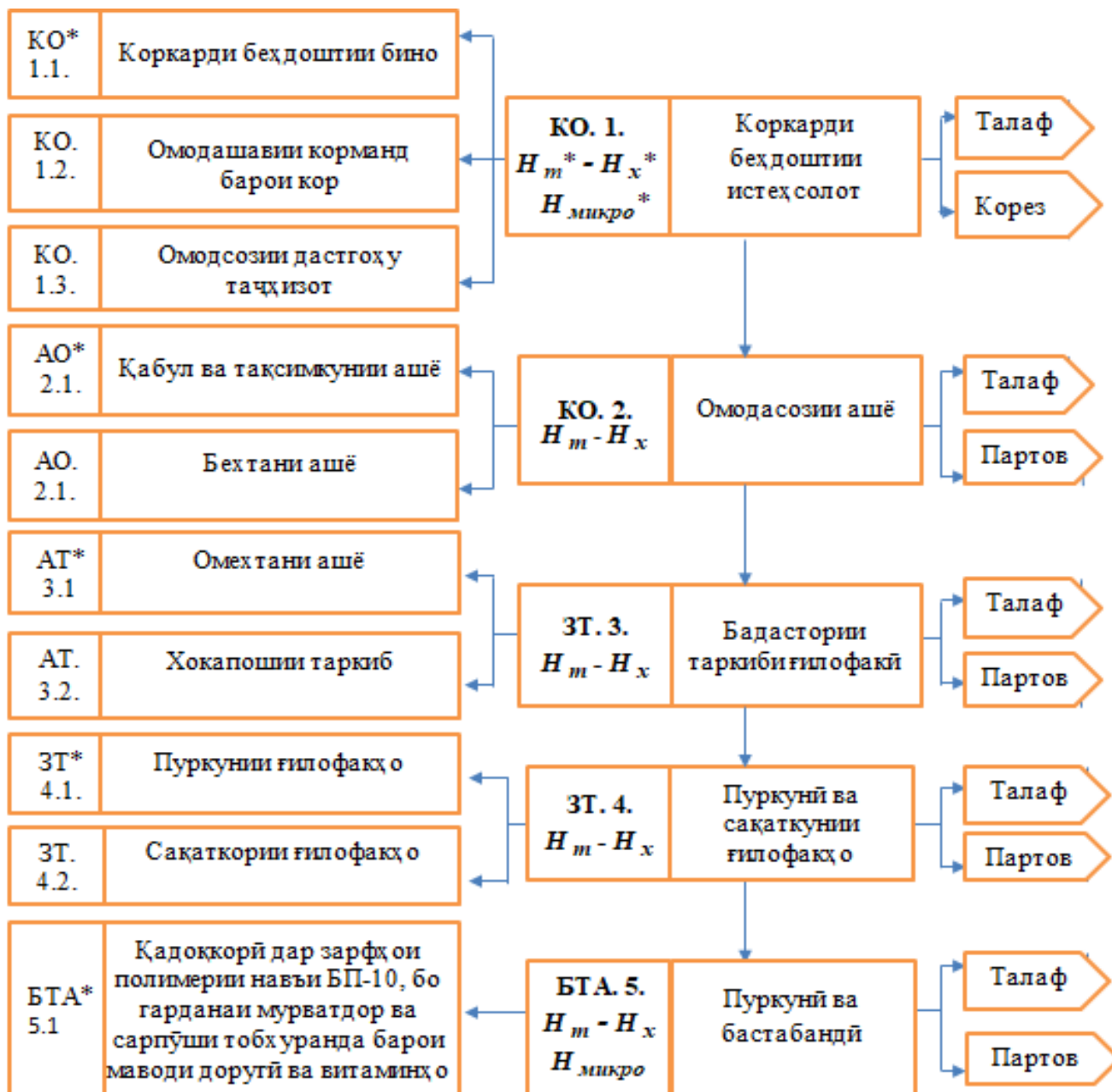
Ҷадвали 10. – Натиҷаҳои омӯзиши таҷзияшавандагӣ ва вақти ҳалшавии ғилофакҳои «Дӯлона-кард» (n=5)

Рақами силсила	Таҷзияшавандагӣ, дақиқа	Ҳалшавандагӣ, %
Талабот	на бештар аз 30	на камтар аз 75 дар 45 дақиқа
1	9±1	87,47±024
2	7±1	92,36±0,14
3	7±1	91,85±047
4	8±1	90,57±031
5	7±1	94,27±013
Ҷамъ	7,6	91,30

Тавре ки дар ҷадвали 10. дида мешавад, вақти таҷзияшавандагӣ 7,6 дақиқа ва миқдори моддаҳои дар муҳити ҳалкунанда озодшуда 91,30 %-ро ташкил дод.

Нақшаи технологии ба даст овардани ғилофакҳои «Дӯлона-кард» дар расми 5. нишон дода шудааст. Пур кардани ғилофакҳои саҳти желатинӣ дар дастгоҳи ғилофакпуркунии таҷрибавӣ-истеҳсолии дар боло зикршуда дар мувофиқат бо нақшаи технологӣ анҷом дода шуд.

Аз рӯйи натиҷаҳои таҳқиқот ХМТ: регламенти технологӣ ва дастури фармакопей ба истеҳсоли экстрактҳои моеъ ва хушки МДТ, инчунин ғилофакҳои «Дӯлона-кард» таҳия карда шуд.



Расми 5. – Нақшаи технологии истеҳсоли ғилофакҳои «Дӯлона-кард»

*Эзоҳ – КО – корҳои омодакунӣ; ЗТ – зинаи технологӣ; БТА – бастабандӣ, тамғагузорӣ, анборкунӣ; АО – амалиёти омодакунӣ; АТ – амалиёти технологӣ; H_m , H_x , $H_{\text{микро}}$ – мутаносибан назорати технологӣ, химиявӣ ва микробиологӣ.

Намунаҳои ЭХМДТ ва намунаҳои ғилофакҳои саҳти желатинии дар асоси ЭХМДТ ба талаботи ФД XIII, ҷилди 1, фасли 1.2.4.2 «Тозагии микробиологӣ» (ДФУ.1.2.4.0002.15) ва ФД XIV, ҷилди 1, фасли «Тозагии микробиологӣ» (ДФУ.1.2.4.0002.18) мувофиқ буда, ба категорияҳои 3.2 ва 3В тааллуқ доранд.

Ҳамчунин, оид ба устуворӣ, муайян кардани муҳлат ва шартҳои нигоҳдории ЭХМДТ ҳангоми истифодабарии дарозмуддат дар шароити табиӣ омӯзиш гузаронида шуд. Таҳқиқот бо роҳи арзёбии хосиятҳо (физикӣ, химиявӣ, биофарматсевтӣ ва микробиологӣ) дар тӯли вақти муайян гузаронида шуданд. Шартҳо ва танзими даврияти санҷиш: 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 моҳ; ҳарорати нигоҳдорӣ 25 ± 2 °C; намии нисбӣ 65 ± 5 % муқаррар карда шуд.

Шароити гузаронидани санҷиши устувории дарозмуддати ғилофаки саҳти «Дӯлона-кард» дар ҳарорати 25 ± 2 °C ва намии нисбӣ 65 ± 5 % ба ҷо оварда шуд. Дар натиҷаҳои таҳқиқи устуворӣ нишондиҳандаҳои асосии сифат, ки тавсиф, аслият, таҷзияшавӣ, ҳалшавӣ, муайянкунии миқдорӣ ва тозагии микробиологиро дар бар мегиранд ва ҳангоми нигоҳдорӣ ба тағйирёбӣ дучор меоянд, оварда шудааст. Даврияти санҷиши намунаҳо бо тартиби 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 моҳ гузаронида шуд. Ҳамин тариқ, дар давоми ҳар се моҳи нигоҳдорӣ нишондиҳандаҳои физикӣ ва химиявии маҳсулоти фарматсевтии «Дӯлона-кард» дар доираи меъёрҳои танзимшаванда қарор дошт ва ба ин васила бастабандии интиҳобшуда, ки ҳифзи бозътимоди маводи доругиро таъмин мекунад, асоснок карда шуд.

Таҳқиқи таҷрибавии захролудкунии шадиди ғилофакҳои «Дӯлона-кард» мувофиқи тавсияҳои усулӣ гузаронида шуд. Таҳқиқот дар 24 каламушҳои наринаи баркамоли қатори WAG, вазнашон 200-220 г бо риояи қоидаҳои кор бо ҳайвоноти озмоишгоҳӣ мувофиқи талаботи ҷорӣ «Конвенсияи Аврупо оид ба ҳифзи ҳайвоноти сутунмуҳрадор, ки барои таҳқиқот ва дигар мақсадҳои илмӣ истифода мешаванд» гузаронида шуд. Барои озмоиш ҳайвонҳо пас аз гузаронидани карантин: бо нигоҳдории онҳо дар шароити парҳези стандартӣ

дар вивариум, аз рӯйи стандартҳои муқарраршуда бо ғизои ғурушавӣ таъмин будан ва дар муддати 14 рӯз ба об дастрасии озод доштан интиҳоб карда шуданд. Аз рӯйи таҳқиқоти захршиносӣ муқаррар карда шуд, ки пас аз қабули ғилофакҳои «Дӯлона-кард» дар вояи 2000 мг/кг, 5000 мг/кг ва 10000 мг/кг дар муқоиса бо каламушҳои солим ҳеҷ гуна зухуроти клиникӣ, ки ҳалали системаи вегетативии асабро нишон диҳад, ошкор нашуд. Набудани ҳатто зухуроти камтарини аломатҳои офталмологӣ, тағйир ёфтани тонуси мушакҳо ва ғайра зоҳир нагашт. Ҳамчунин, аломатҳои махсусиятноки нобасомонии дилу шуш: ҳалали набз, тағйир ёфтани суръати нафас ва сианоз дар луобпардаҳои намоён ба қайд гирифта нашуд. Ғайр аз ин, дар рафти таҷриба ягон аломате, ки ҳалали системаи марказии асабро ифода кунад, муайян нагардид. Ҳамаи ин ба мо имкон медиҳад розӣ бошем, ки дору ба фаъолнокии ҳаракат, ки ба хусусиятҳои суръати ҳаракат ва табиати он вобастагӣ дорад, инчунин ба кашишхӯрии озоди мушакҳо таъсир намерасонад. Ҳамин тавр, натиҷаҳои мушоҳидаҳои зухуроти клиникӣ ва таҳлили онҳо ҳангоми омӯзиши захролудкунии шадиди ғилофакҳои «Дӯлона-кард» ба мо имкон медиҳанд ба ҳулосае оем, ки ягон тағйироти ҷиддии ба баландҳароратӣ (гиперволемия) алоқаманд набуда вучуд надорад. Чунин ҳолат аз безарарии нисбии доругӣ мавриди омӯзиш шаҳодат медиҳад. Аз рӯйи натиҷаҳои таҳқиқоти захршиносӣ, мувофиқи таснифи К.К. Сидоров, муқаррар карда шуд, ки доругӣ «Дӯлона-кард» ба синфи V «Моддаҳои амалан захролуднакунанда» мансуб мебошад.

Ҳулосаҳо

1. Оид ба вазъи имрӯзаи истифодаи растаниҳои шифобахш дар табobati бемориҳои дилу рағӣ омӯзиши адабиёт ва умумикунонии маълумотҳои бадастовардашуда гузаронида шуд [3-М, 7-М, 8-М, 10-М].

2. Таҳлили фитохимиявии меваҳои дӯлонаи туркистонӣ нишон дод, ки дар таркиби онҳо флавоноидҳо (1,27 %), қандҳо (10-12 %), кислотаҳои узвӣ (6621,3 мг/дм³), моддаҳои дабоғӣ (9,33 %) ва гликозидҳо мавҷуд мебошад. Дар асоси таҷрибаҳо нишондиҳандаҳои сифатӣ ва фармако-технологии меваҳои дӯлонаи туркистонӣ дарёфт шуд. Муайян карда шуд, ки баромади зиёди моддаҳои

экстрактивӣ ҳангоми майданокии 1,5-3 мм-и ашёи хом ба даст меояд. Дар чунин майдакунӣ вазни хос – аз 1,14 то 1,60 г/см³, вазни ҳаҷмӣ – аз 0,66 то 0,82 г/см³, вазни пуркунӣ – аз 0,40 то 0,53 г/см³, масомадорӣ – аз 0,31 то 0,33 г/см³, ковокидорӣ – аз 0,25 г/см³ то 0,29 г/см³, ҳаҷми озоди қабати ашё – аз 0,52 то 0,53 г/см³, зариби фурубарии ҳаҷм (спирти этилии 70%) – аз 1,92 то 2,20 баробар буд [2-М, 4-М, 5-М, 7-М, 9-М, 10-М].

3. Истихроҷи моддаҳои фаъоли биологии меваҳои дӯлонаи туркистонӣ бо усулҳои матсератсия, перколятсия ва матсератсияи фавкуссадой гузаронида шуд, ки дар он бартариятнокии матсератсияи фавкуссадой собит гашт. Истихроҷи флавоноидҳо бо ин усул ба миқдори 1,25 % ба даст оварда шуд, ки он 98 % баромади технологиро ташкил медиҳад. Дар асоси ин нақшаи технологии истеҳсоли экстрактҳои моеъ ва хушки меваҳои дӯлонаи туркистонӣ таҳия карда шуд [6-М, 11-М].

4. Таҳлили фармако-технологии 4 таркиби интиҳобшуда нишон дод, ки таркиби ғилофакии иборат аз омехтаҳои экстракти хушки меваҳои дӯлонаи туркистонии стандартишуда, аэросил, стеарати магний ва талк таркиби бартариятнок ба ҳисоб меравад. Муайян карда шуд, ки муҳлати истифодаи ғилофакҳои мазкур 2 солро ташкил медиҳад [12-М].

5. Дар асоси таҳлилу омӯзишҳои гузаронидашуда барои меваҳо, экстрактҳои моеъ ва хушки меваҳои дӯлонаи туркистонӣ, инчунин ғилофакҳои «Дӯлона-кард» регламентҳои технологӣ ва дастурҳои фармакопей таҳия ва тасдиқ карда шуд. Ҳамчунин, нишондоди усулии «Дастурамали чамбоварӣ ва коркарди аввалияи меваҳои растании дӯлонаи туркистонӣ» тартиб ва мавриди истифодаи амалӣ қарор дода шуд [4-М, 5-М, 11-М, 12-М].

Тавсияҳо оид ба истифодаи амалии натиҷаҳои таҳқиқот

1. Маълумоти таҷрибавие, ки дар кори диссертатсионӣ ба даст омад, метавонад барои таҳия ва ба даст овардани доруҳои нави кардиотонӣ дар асоси ашёи хоми меваҳои дӯлонаи туркистонӣ, ки дар Тоҷикистон мерӯяд, истифода бурда шаванд.

2. Натиҷаҳои дар рафти омӯзиш бадастовардашуда, метавонанд дар раванди таълимии ихтисосҳои технологияи фарматсевтӣ, фармакогнозия ва химияи фарматсевтӣ истифода бурда шаванд. Ғайр аз ин, маълумотҳои таҳқиқи нишондодҳои физикӣ-химиявӣ метавонад дар таҳияи шаклҳои нави доругӣ аз меваҳои дӯлонаи туркистонӣ истифода бурда шаванд.

3. Технологияи ҳосилкунии экстракти хушк ва ғилофҳои «Дӯлона-кард» мумкин аст дар ширкатҳои фарматсевтии ватанӣ амалӣ карда шаванд.

Интишорот аз рӯи мавзӯи диссертатсия

Мақолаҳо дар маҷаллаҳои тақризшаванда:

[1-М]. **Каримов, Ф.У.** Растаниҳои авлоди *Crataegus* L. – манбаи маводи доругӣ ва дурнамои онҳо [Матн] / Ф.У. Каримов, С.И. Раҷабов, М.А. Ҳайдарова // Симура. (Маҷаллаи илмӣ тиббӣ). Нашри Донишгоҳи давлатии тиббии Хатлон, 12 (4) – 2021. – С. 148-153.

[2-М]. **Каримов, Ф.У.** Омӯзиши нишондиҳандаҳои фармако-технологии меваҳои *Crataegus turkestanica* ва *Crataegus pontica* / Ф.У. Каримов [Матн] // Илм ва фанноварӣ. – №3. – Душанбе, 2022. – С. 183-188.

[3-М]. **Каримов, Ф.У.** Растаниҳои доругии флораи Тоҷикистон ва ғайрионии биологияи онҳо дар мисоли *Crataegus turkestanica*, *Crataegus pontica*, *Prangos pabularia*, *Artemisia annua*, *Artemisia vachanica* [Матн] / Ф.У. Каримов, Раҳимӣ Фарҳод, Ф.С. Шаропов, С.Р. Нуъмонов, С.И. Раҷабзода, Д. Бобозода // Илм ва фанноварӣ. – №4. – Душанбе, 2022. – С. 134-141.

[4-М]. **Каримов, Ф.У.** Омӯзиши фитохимиявии қисматҳои алоҳидаи дӯлонаи туркистонӣ (*Crataegus turkestanica*) [Матн] / Ф.У. Каримов, С.И. Раҷабзода, С.Ҷ. Юсуфӣ // Илм ва фанноварӣ. – №2. – Душанбе, 2023. – С.117-127.

[5-М] **Каримов, Ф.У.** Анатомо-морфологическое изучение плодов *Crataegus turkestanica* Rojark и *Crataegus pontica* K.Koch [Текст] / Ф.У. Каримов, С.М. Раджабзода, С.Дж. Юсуфи, Ш.С. Холова, Д.А. Бобизода // Известия, Национальной академии наук Таджикистана, Отделение биологических наук. – №3 (222) – 2023 г. – С. 27-33.

[6-М]. **Каримов, Ф.У.** Таҳияи технологияи экстракти хушки меваҳои дӯлонаи туркистонӣ (*Crataegus turkestanica* rojark), ки дар Тоҷикистон мерӯяд [Матн] / Ф.У. Каримов, С.Қ. Юсуфӣ, С.И. Раҷабзода // Илм ва ҷаннаварӣ. –№2. – Душанбе, 2024. – С.138-143.

Мақолаҳо ва ҷаннаварҳо дар маҷаллаҳои конференсия:

[7-М]. **Каримов, Ф.У.** Ботанико-фармакогносгическое исследование рода Боярышника – *Crataegus* L. В флоре Таджикистана [Текст] / Ф.У. Каримов, С.И. Раҷабов / Материалы Республиканской научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и сотрудников ТНУ, посвящённой «30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан» и «20-летию изучения и развития естественных, точных и математических наук в сфере науки и образования (2020-2040 годы)» Том I, – Душанбе – 2021. – С. 192-193.

[8-М]. **Каримов, Ф.У.** Омӯзиши фармакогностикии *crataegus turkestanica*-и Тоҷикистон [Матн] / Ф.У. Каримов, С.И. Раҷабзода, С.Қ. Юсуфӣ // Маводи конференсияи ҷумҳуриявӣ илмию назариявӣ ҳайати устодону кормандони ИИТ ДМТ баҳшида ба «Солҳои рушди саноат (солҳои 2023-2026)» ва «Бузургдошти Мавлоно Ҷалолиддини Балхӣ» (20-27 апрели 2022). – С. 67-70.

[9-М]. **Каримов, Ф.У.** Сравнительное изучение морфологических признаков растений рода Боярышника, произрастающего в Таджикистане [Текст] / Ф.У. Каримов, С.И. Раҷабов, С. Дж. Юсуфи // Материалы республиканской научно-практической конференции на тему «Флора Таджикистана – источник для разработки и применения лекарственных средств». – Душанбе, 2022. – С. 5-7.

[10-М]. **Каримов, Ф.У.** Таъсири фармакологии моддаҳои ғайри биологии авлоди *crataegus* L. [Матн] / Ф.У. Каримов, С.И. Раҷабзода, С.Қ. Юсуфӣ // Маводи конференсияи ҷумҳуриявӣ илмию назариявӣ ҳайати устодону кормандони ИИТ ДМТ баҳшида ба «75-солагии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон», «115-солагии академик Бобоҷон Ғафуров», «Соли 2023-Соли забони русӣ» ва «Соли 2025-Соли байналмиллалӣ ҳифзи пирахҳо» (20-27 апрели соли 2023, Душанбе). – 2023. – С. 288-292.

[11-М]. **Каримов, Ф.У.** Технология жидкого экстракта из плодов боярышника туркестанского, произрастающего в Таджикистане [Текст] / Ф.У. Каримов, С. Дж. Юсуфи // Сборник материалов II Международной научно-практической конференции «Фармакология лекарственных растений и грибов» 25 декабря 2023 года. Воронеж. – 2023. – С. 105-109.

[12-М]. **Каримов, Ф.У.** Разработка технологии капсул с сухим экстрактом из плодов боярышника туркестанского, произрастающего в Таджикистане [Текст] /Ф.У. Каримов, С.Дж. Юсуфи, С.И. Раджабзода // Сборник материалов научно-практической конференции «Современные достижения и перспективы фармацевтической технологии». – 22 февраля 2024. – Ташкент. – С. 76-78.

Номгӯи ихтисораҳо, аломатҳои шартӣ

АХРД –	Ашёи хоми растаниҳои доругӣ
БДР –	Бемориҳои дилу рагӣ
ДМТ –	Донишгоҳи миллии Тоҷикистон
ВТ ва ҲИА ҚТ –	Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон
ДФ –	Дастури фармакопей
ДФУ –	Дастури фармакопеии умумӣ
ИИТ –	Институти илмию таҳқиқотӣ
ИС –	Инфрасурх
МДТ –	Меваҳои дӯлонаи туркистонӣ
МФБ –	Моддаҳои фаъоли биологӣ
МФС –	Матсератсияи фавкусадой
СМКС –	Селлюлозаи микрокристаллии силитсиандудашуда
УБ –	Ультрабунафш
ФД –	Фармакопеяи давлатӣ
ФР –	Федератсияи Русия
ХБММ –	Хроматографияи баландмаҳсули моегӣ
ХТҚ –	Хроматографияи тунукқабата
ҲМТ	Ҳуччати меъёрӣ-техникӣ
ЭК –	Электрофорези капиллярӣ
ЭММДТ –	Экстракти моеи меваҳои дӯлонаи туркистонӣ
ЭХМДТ –	Экстракти хушки меваҳои дӯлонаи туркистонӣ

ТАДЖИКСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

УДК: 615.012 (560+575.3)

На правах рукописи

КАРИМЗОДА ФИРДАВС УБАЙДУЛЛО

**РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ БОЯРЫШНИКА
ТУРКЕСТАНСКОГО, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В РЕСПУБЛИКЕ
ТАДЖИКИСТАН**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по
специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств

Душанбе – 2025

Диссертация выполнена на кафедре фармакогнозии Таджикского национального университета и ГУ «Научно-исследовательский фармацевтический центр» при МЗ и СЗН РТ.

Научный руководитель:	Юсуфи Саломудин Джаббор – академик НАНТ, доктор фармацевтических наук, профессор, начальник управления медицинского и фармацевтического образования, кадровой политики и науки МЗ и СЗН РТ.
Научный консультант:	Раджабзода Сироджиддин Икром , доктор химических наук, профессор кафедры органической химии ТНУ.
Официальные оппоненты:	Бобизода Гуломкодир Мукамал – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической химии и токсикологии ГОУ «Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино» Гулмуродов Исомиддин Сафарович – кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского учреждения «Китайско-Таджикский инновационный центр натуральных продуктов» НАНТ.
Ведущая организация:	ГОУ «Хатлонский государственный медицинский университет»

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 6D.KOA-031 при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» по адресу 734003, г. Душанбе, р. И. Сомони, проспект Рудаки 139 www.tajmedum.tj

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино».

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

У.П. Юлдашева

Введение

Актуальность темы исследования. Глобальная угроза неинфекционных заболеваний представляет собой серьезную проблему здравоохранения и негативно влияет на всестороннее социально-экономическое развитие. Основными причинами нетрудоспособности, инвалидности и смертности во многих развитых и развивающихся странах, в том числе в Республике Таджикистан, являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Среди них, на первом месте ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертония, а также цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ). [Рахимов, З.Я. ва муаллифон, 2016; Раҳмонов Р.А. ва муаллифон, 2017; Jain S.et al., 2018; Зиганьшина, А.В., 2019; Қосимов З.Х., 2019]. [Рахимов З.Я. и др., 2016; Раҳмонов Р.А. и др., 2017; Джейн С. и др. 2018; Зиганьшина, А.В., 2019; Касимов З.Х., 2019]. По данным Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (МЗ и СЗН РТ) ежегодно от различных ССЗ умирает около 16 тысяч человек, особенно, мужчины трудоспособного возраста [Рахимов З.Я. и др., 2013; Султанов Х.С. и др., 2018; Шарифзода, Х.С., 2019].

Результаты отечественных и зарубежных научных исследований показывают, что фитопрепараты полезны для профилактики и лечения ССЗ [Широкова И., 2013; Самбукова Т.В. и др., 2017; Кароматов И.Ю. и др., 2017; Куркин В.А. и др., 2020].

Во флоре Таджикистана отмечено наличие десятков веществ с лекарственными свойствами, таких как адонизид, дигоксин, дигитоксин, кордигит, коргликон, фламин и др., которые широко используются в фармацевтической практике и могут быть получены из отечественных природных источников [Флора Таджикской ССР, 1975].

При этом, обширные исследования отечественных лекарственных растений имеют научное и практическое значение, поскольку большинство из них по оценкам российских государственных фармакопей не подвергались специальным научным изысканиям. Отдельные исследования часто показывают превосходство их биологически активных веществ (БАВ) над аналогами, назначаемыми из других

регионов бывших советских республик. [Сафарзода Р.Ш., 2016; Рахимова М. Х., 2023; Рабиев Р.М., 2023]. Однако, наряду со всеми этими распространенными лекарственными растениями Таджикистана, большинство из них до сих пор не изучены с фармакогностической точки зрения и не включены ни в одну фармакопею. Поэтому, их всестороннее изучение является одной из основных задач отечественной фармации.

В целях эффективного использования лекарственных растений, запасы которых в Республике Таджикистан чрезвычайно богаты, постановлением Правительства Республики Таджикистан от 28 октября 2020 года № 569 принята «Государственная программа развития фармацевтической отрасли Республики Таджикистан на 2021-2025 годы. Согласно данной программы, на первый план выходит производство лекарственных средств с использованием отечественного лекарственного растительного сырья (ЛРС).

Важнейшей задачей считается разработка препаратов, оказывающих положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Таким образом, использование лекарственного растительного сырья для лечения хронических ССЗ у пациентов молодого и пожилого возраста считается перспективным направлением.

Одним из самых применяемых ЛРС является боярышник. В Таджикистане и других странах боярышник (*Crataegus L.*, семейство розоцветных) занимает особое место среди лекарственных растений, а препараты на его основе используются для профилактики и лечения ССЗ. Поэтому боярышник наиболее распространен среди растительных кардиотонических веществ. Лечебные свойства боярышника обусловлены комплексом БАВ, включающихся в его состав флавоноидов, гликозидов, тритерпеновых сапонинов, дубильных веществ, органических кислот, макро- и микроэлементов. [Сагарадзе, В. А., 2019; Шайхутдинов И.Х., 2021; Джалалова Н.К., 2021; Еникеева К.И., 2023; Волкова Н. А., 2023].

С точки зрения современной фитотерапии боярышник является универсальным сердечным средством, терапевтическая эффективность которого обусловлена сочетанием комплекса конкретных направлений его многообразного

фармакологического воздействия. Весьма перспективными в лечении ССЗ считаются фитотерапевтические средства, которые обладают широким спектром действия, в частности, в сочетании с современными синтетическими препаратами. Поэтому, только всестороннее изучение может раскрывать все возможные перспективы применения кардиотонических фитопрепаратов, а также сыграть особо важную роль как в профилактике, так и лечении заболеваний, в том числе и ССЗ.

В связи со сказанным, проведение всесторонних изысканий конкретного объекта – плодов боярышника туркестанского (ПБТ) (*fruits crataegus turkestanica*), произрастающего в Таджикистане, является целесообразным и имеет большое практическое значение, и в то же время, учитывая широкую доступность ресурсов для разработки лекарственных форм для лечения ССЗ, имеет широкие медицинские и экономические перспективы. В связи с этим, разработка новых лекарственных средств из местных растений, пригодных для использования и стабильных при хранении, является одной из основных задач современной фармации.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Лечебные свойства боярышника широко используются в медицинской практике в составе лекарственных средств для профилактики и лечения ССЗ. К настоящему времени опубликовано большое количество фундаментальных отечественных и зарубежных исследований, посвященных распространенности ССЗ. Эффективность и безопасность фитопрепаратов для лечения сердечных заболеваний, особенно лекарственного сырья на основе видов боярышника, а также профилактики и лечения ССЗ с их использованием изучались учеными [Кароматов И. Дж. и др. авторы, 2017; Бекболатова Э.Н., 2017; Анцышкина А.М. и др., 2018; Морозова Т.В., 2019; Гусакова В.А., 2019; Сагарадзе, В. А., 2019; Куркин В.А. и др., 2020; Шайхутдинов И.Х., 2021; Джалалова Н.К., 2021; Еникеева К.И., 2023; Волкова Н. А., 2023]. Однако, в настоящее время исследования одного из важнейших видов боярышника – боярышника туркестанского проводилось лишь в рамках ограниченной группы действующих веществ, входящих в его состав, что недостаточно для разработки лекарственных форм на его основе. Поэтому,

широкое изучение ПБТ с целью получения новой лекарственной субстанции и препаратов для использования при лечении БДР является актуальной задачей.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой.

Диссертационная работы выполнена в рамках реализации «Государственной программы развития фармацевтической отрасли Республики Таджикистан на 2021-2025 годы» (Постановление Правительства Республики Таджикистан от 28 октября 2020 года № 569) и заказного проекта «Комплексное изучение некоторых природных лекарственных растений Таджикистана» (государственный регистрационный номер № 0120TJ01002).

ОБЩЕЕ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ.

Цель исследования. Целью диссертационной работы является разработка технологии жидкого и сухого экстрактов плодов боярышника туркестанского, а также разработка состава и технологии твердых желатиновых капсул с сухим экстрактом плодов боярышника туркестанского (СЭПБТ).

Задачи исследования. Для достижения цели были решены следующие задачи:

1. Анализ использования лекарственных растений для лечения ССЗ;
2. Фитохимические исследования основных групп БАВ, определение фармако-технологических свойств и стандартизация ПБТ;
3. Разработка технологии экстракции и установление показателей качества жидких и сухих экстрактов;
4. Разработка оптимального состава и технологии твердых желатиновых капсул с СЭПБТ, стандартизация и определение срока годности;
5. Разработка нормативно-технических документов (фармакопейных статей и технологических регламентов) на производство лекарственных форм из ПБТ.

Объект исследования. ПБТ, произрастающего в Таджикистане, жидкий и сухой экстракт из ПБТ, капсулы на основе СЭПБТ, а также данные Государственного реестра лекарственных средств и изделий медицинского назначения в Республики Таджикистан.

Предмет исследования. Идентификация БАВ, определение их количественного состава, выбор предпочтительных технологических показателей сырья ПБТ, разработка состава и технологии жидких и сухих экстрактов, а также капсулы на основе СЭПБТ, определение условий и сроков хранения их продукции, а также исследование безопасности твердых желатиновых капсул, изготовленных на основе СЭПБТ.

Научная новизна исследования.

Впервые:

1. Разработана инструкция по сбору и первичной обработке ПБТ;
2. Были разработаны оптимальные технологии производства жидкого и сухого экстрактов из ПБТ, а также твердых желатиновых капсул «Дулона-кард» на основе СЭПБТ;
3. Установлены оптимальные условия хранения сухого экстракта и твердых желатиновых капсул «Дулона-кард» на основе СЭПБТ, а также их стабильность в течение предполагаемого срока годности;
4. Биологическими исследованиями определена безвредность капсул «Дулона-кард» и установлена их пригодность для применения в медицинской и фармацевтической практике;
5. Разработан пакет нормативно-технической документации (НТД) для производства сырья «Плоды Боярышника туркестанского», а также для лекарственных форм: «Жидкий экстракт плодов боярышника туркестанского», «Сухой экстракт плодов боярышника туркестанского» и твердых желатиновых капсул «Дулона-кард».

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.

Изучены особенности процесса извлечения БАВ из ПБТ. Теоретически обоснована и экспериментально подтверждена технология получения жидких и сухих экстрактов, а также твердых желатиновых капсул. Практическая значимость работы заключается в том, что результаты диссертационного исследования используются в научно-исследовательской работе научно-учебных лабораторий и кафедр высших учебных заведений фармацевтического профиля. Результаты

диссертационной работы: результаты по фитохимическому изучению биологически активных веществ внедрены в учебный процесс при преподавании фармацевтической химии и фармакогнозии на кафедрах фармацевтической химии и токсикологии (акт внедрения от 13.11.2023 г.); разработки технологии экстракции освоены в процессе обучения фармацевтической технологии (акт внедрения от 18.01.2024 г.) Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибн Сино; использованы результаты научно-исследовательской работы в процессе проведения научных исследований путем расширения информации по фитохимическому изучению биологически активных веществ в Научно-исследовательском институте (НИИ) Таджикского национального университета (ТНУ) (акт № 144 от 20.09.2023 г.); внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии, фармакогнозии, организации и экономики фармации, фармакологии и клинической фармакологии, фармацевтического помощи и фармацевтической информации НОУ «Медико-социального института Таджикистана» при изучении предмета фармацевтическая технология (акт внедрения от 25.01.2024 г.); внедрены разработки лекарственных форм на основе плодов боярышника туркестанского (акт внедрения от 25.01.2024 г.) и технологии получения жидкого экстракта плодов боярышника туркестанского (акт испытаний (апробации) 008-НД от 25.01.2024 г.) на фармацевтической базе Технологического парка ТНУ; технология получения сухого экстракта плодов боярышника туркестанского в НИИ ТНУ (акт испытаний (апробации) № 23 от 19.02.2024 г.); технология жидкого экстракта боярышника туркестанского (акт испытаний (апробации) от 27.02.2024 г.) и технология сухого экстракта боярышника туркестанского (акт испытаний (апробации) от 23.03.2024 г.) в учебно-научно-производственном центре «Фармация» ГОУ ТГМУ им. Абуали ибн Сино; технология получения твердых желатиновых капсул «Дулона-кард» на основе СЭПБТ внедрена в производство в условиях ГУ «Научно-исследовательский фармацевтический центр» при МЗ и СЗН Республики Таджикистан (акт испытаний (апробации) от 14.05.2024 г.).

Положения, выносимые на защиту:

- обоснование данных о фитохимическом составе ПБТ с применением современных физико-химических методов;
- результаты исследования условий экстракции ПБТ;
- обоснование экспериментальной технологии получения жидких и сухих экстрактов ПБТ;
- обоснование качественного и количественного состава жидких и сухих экстрактов ПБТ;
- данные по разработке оптимального состава и наиболее эффективной технологии твердых желатиновых капсул «Дулона-кард» на основе СЭПБТ для внутреннего применения;
- результаты испытаний соответствуют требованиям фармакопеи для исследуемых объектов: сырья, а также жидких и сухих экстрактов ПБТ, и твердых желатиновых капсул «Дулона-кард» на основе СЭПБТ.

Степень достоверности результатов. Экспериментальные работы проводились на современном оборудовании, имеющем действующие сертификаты испытаний. Точность и достоверность результатов исследования устанавливались с использованием методов статистической обработки, что позволяет считать их надежными.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.04.01 - «Технология получения лекарств». Результаты проведенных исследований соответствуют пунктам 1, 3 и 4 паспорта специальности «Технология получения лекарств».

Согласно пункту 1. Исследования теоретических основ фармацевтической технологии, валидации, управления рисками и передачи технологий от стадии фармацевтической разработки до серийного производства.

Согласно пункту 3. Разработка технологии получения исходных средств (субстанции) и готовых форм лекарственных средств.

Согласно пункту 4. Исследования по изучению технологических особенностей получения готовых форм лекарственных средств из различных видов исходного сырья, материалов и вспомогательных веществ.

Личный вклад соискателя учёной степени в исследования. В ходе диссертационного исследования автором выбрано научное направление и цель исследования, сформулированы задачи, необходимые для достижения цели и обоснованы пути их реализации. Решая поставленные задачи, он лично проводил обширные экспериментальные исследования. Соискатель ученой степени определил и обосновал фитохимический состав боярышника туркестанского как в качественном, так и в количественном отношении, используя современные физико-химические методы исследования.

Автором была разработана превосходная технология получения жидкого, сухого экстрактов и твердых желатиновых капсул. Предложена усовершенствованная технология получения экстракта методом ультразвуковой мацерации (УЗМ). Все экспериментальные данные, включенные в диссертацию, анализ и обобщение научных данных по разработке технологии жидкого и сухого экстрактов плодов боярышника туркестанского, разработка состава и технологии капсул на основе СЭПБТ получены соискателем лично или при его непосредственном участии. Им лично сформулированы выводы и основные положения диссертации.

Апробация и реализация результатов диссертации. Основное содержание диссертации отражено в 12 опубликованных материалах: на Республиканских научных и теоретических конференциях состава преподаватели и сотрудников ТНУ, посвященных празднованию «30-летней годовщины независимости республики Таджикистан» и «Двадцатилетия обучения и развития естественных, точных и математических наук в области науки и образования (2020-2040 гг.)» (20-27 апреля 2021 г, Душанбе); научно-теоретической конференции преподавателей и сотрудников НИИ ТНУ, посвященной «Годам промышленного развития (2022-2026 гг.)» и «День памяти Мавлоно Джалолиддина Балхи» (20-27 апреля, 2022, Душанбе); научно-практической конференции «Флора Таджикистана – источник

разработок и внедрения лекарственных средства», (30 ноября 2022 г, Душанбе); научно-теоретической конференции состава преподавателей и сотрудников НИИ ТНУ, посвященная «75 -летию Таджикского Национального университета», «115 - летию со дня рождения академика Бободжона Гафурова», «2023 год – Год русского языка» и «2025 год – Международный год сохранения ледников» (20-27 апреля 2023 г., Душанбе); Международной научно-практической конференции на тему «Фармацевтический рынок Таджикистана: их проблемы и перспективы» (17 октября 2023 г, Душанбе); материалах II Международной научно-практической конференции «Фармакология лекарственных растений и грибов» (25 декабря 2023 г., Воронеж), научно-практической конференции «Современные достижения и перспективы фармацевтической технологии» (22 февраля 2024 г., Ташкент); материалах Международной научно-практической конференции «Биофармацевтические аспекты разработки лекарственных средств» (15 октября 2024 г.).

В результате проведенных исследований были разработаны и утверждены:

4 фармакопейные статьи (ФС) на различные лекарственные формы ПБТ:

- «Плоды боярышника туркестанского» (ФС РТ - 23-00-103-24);
- «Жидкий экстракт плодов боярышника туркестанского» (ФС РТ-23-00-105-24);
- «Сухой экстракт плодов боярышника туркестанского» (ФС РТ - 23-00-106-24);
- капсулы «Дулона-кард» (ФС РТ - 23-00-107-24);
- методическое указание «Инструкция по сбору и первичной обработки плодов боярышника туркестанского»;
- производственные регламенты для жидкого экстракта плодов боярышника туркестанского (ЖЭПБТ), СЭПБТ и капсул «Дулона-кард».

Публикации по теме диссертации. По теме диссертационного исследования опубликовано 12 работ, в том числе 6 научных статей в рецензируемых журналах ВАК при Президенте Республики Таджикистан, 6 тезисов докладов Республиканских и Международных конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертация объемом 164 страниц

содержит 41 таблицу, 24 рисунка и состоит из следующих разделов: список сокращений, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, резюме, выводы, а также список использованной литературы, включающий 156 источников (135 отечественных источников и стран СНГ, 21 работа из дальнего зарубежья).

ОСНОВНЫЕ ЧАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования. ПБТ, произрастающего в Таджикистане, жидкие и сухие экстракты плодов боярышника туркестанского, капсулы на основе СЭПБТ.

В исследованиях использовалось оборудование, прошедшее метрологическую аттестацию и имеющее сертификат/документ о соответствии. При проведении исследования использовались методы, относящиеся заданной нормативной документации.

Статистическая обработка результатов проводилась в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV издания с использованием пакета программ Statistica 8.0.

Растения семейства боярышниковых, особенно их плоды, тщательно изучены с химической точки зрения, и некоторые из них имеют фармакопейную статусу. Фитохимическое изучение ПБТ в сравнении с лекарственными сортами обеспечивает определенную степень изученности и достоверности объекта исследования. Поэтому, были проведены дополнительные исследования по определению химического состава ПБТ, что дало теоретическую основу для дальнейшей переработки плодов в готовую продукцию.

Проведен анализ динамики созревания ПБТ и накопления в них флавоноидов на основе гиперозида. Плоды, взятые для испытаний, сушили на открытом воздухе в тени. Результаты проведенных исследований показали, что в ПБТ, собранных в конце августа и начале сентября с территории Файзабадского района и в ПБТ, собранных с территории Бальджуванского района содержится $1,27 \pm 0,02$ % и $1,25 \pm 0,01$ % гиперозида, соответственно. Поэтому, для дальнейшего исследования

были отобраны ПБТ из района Файзабад. На основе полученного опыта разработаны методические указания «Инструкция по сбору и первичной обработке плодов боярышника туркестанского».

Параллельно было проведено фитохимическое исследование ПБТ с использованием методов тонкослойная хроматография (ТСХ), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), капиллярный электрофорез (КЭ), спектрометрия в ультрафиолетовом (УФ) и инфракрасном (ИК) частях света и элементарный анализ. При этом, особое внимание в работе уделено флавоноидным соединениям, а также наличию сахаров, гликозидов, дубильных веществ и органических кислот как биологически активных компонентов.

В ходе анализа методом ВЭЖХ выявлено, что в плодах и лекарственных формах боярышника туркестанского из общего количества флавоноидных соединений (1-1,5 %) наиболее многочисленны гиперозид (до 75 %), кверцетин, рутин, апигенин и витексин, которые экспрессируются в виде флавоноловый гликозидов, имеющих нестероидную природу.

Установлено, что из общей суммы сахаров (до 10–12 %) наибольшее количество приходится на фруктозу и глюкозу, а из общей суммы дубильных веществ (до $9,3 \pm 0,77$ %) – наибольшую долю составляют танины. Проведенные исследования показали, что химический состав плодов является природным комплексом активных химических соединений большого перечня из органических кислот: лимонная, яблочная, янтарная, галловая, кофейная, хлорогеновая и макро- и микроэлементы (K, Mg, Ca, Mn, Fe, Zn, Cu).

Таким образом, фитохимические исследования состава ПБТ доказали, что наличие большинства кардиотонических БАВ присутствуют на уровне, достаточном для разработки кардиологических лекарственных средств, способных обеспечить всю эту фармакологическую нагрузку. Поэтому, разработка стабильных и удобных лекарственных форм на основе ПБТ является рациональным выбором.

В результате анатомического исследования ПБТ были выявлены следующие характеристики. Поперечное сечение плодов соответствует круглой форме. Из узких спиральных полостей состоит оболочка проводящих полос — ксилема.

Механические ткани, отдельные окаменелые клетки присутствуют в клеточных зонах, где могут быть также призматические кристаллы кальцита и мелкие отдельные кристаллики.

Сырье ПБТ в исследуемых образцах показало общность при сравнении с требованиями фармакопейной статьи ФС.2.5.0061.18 *Crataegi fructus*. По некоторым показателям (количество флавоноидов, сложность химического состава БАВ-ов), наоборот, ПБТ оказались выше фармакопейной нормы. Результаты качественных исследований ПБТ, собранных в Файзабадском районе на трех этапах сбора представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Показатели качества сырья ПБТ

Список показателей	Нормативные требования по данным ГФ. XIV	В начале созревания плодов	В начале зрелости	В конце зрелости
Влажность, %	Не более 14	12,00	12,00	12,00
Общая зола, %	Не более 3	2.60	2.60	2.60
Зола нерастворимая в соляной кислоте, %	Не более 1	0,75	0,75	0,75
Почерневшие плоды, %	Не более 2	0,2	0,2	0,2
Дефектные плоды, %	Не более 1	0,1	0,1	0,1
Гнилые, изъеденные насекомыми, поломанные плоды, ветки и листья, %	Не более 5	0,5	0,5	0,5
Органические соединения, %	Не более 1	0,2	0,2	0,2
Минеральные смеси, %	Не более 0,5	-	-	-
Тяжелые металлы, %	Не более 0,01	-	-	-
Остаточное количество пестицидов, %	Согласно, (общей фармакопейной статьи) ОФС.1.5.3.0011.15, Не более 1-ой части от нормы	-	-	-
Наличие флавоноидов	+	+	+	+
Количественное содержание действующего вещества (гиперозида), %	Не менее 0,63	0,70 ±0,50	1,27 ±0,02	0,83±0,02

При выборе предпочтительной технологии получения лекарственной формы важно изучить наличие в ней биологически активных веществ, проявляющих цепочку фармакологической активности в состояниях: сырье – экстракт – готовое лекарство.

Выход экстрактивных веществ и общего количества флавоноидов из первичного сырья является довольно важным фактором. Он определяет его степень

измельченности. Поэтому, исследовано влияние степени измельченности на эффективность выхода БАВ. В таблице 2 представлены влияние степени измельчения сырья на выход экстрактивных веществ и количество флавоноидов.

Таблица 2. – Влияние степени измельчения сырья на выход экстрактивных веществ и количество флавоноидов

Степень тонкости сырья, мм	Выход экстрактивных веществ, %	Общее содержание суммы флавоноидов по пересчету на гиперозид, %
0,5-1,5	22.76	1,09±0,01
1,5-3,0	25.45	1,25±0,02
3.0-5.0	19.98	0,93±0,01

Согласно данным таблице 2, наибольший выход 25,45 % приходится на экстрактивные вещества при размере сырья 1,5-3,0 мм. Далее приводятся данные при других размерах сырья: 0,5-1,5 мм - 22,76 %, 3,0-5,0 мм - 19,98 %, поэтому, оптимальный размер сырья была выбран 1,5-3,0 мм. Между тем, общее содержание флавоноидов при размере измельченности 1,5-3,0 мм показало преобладающий выход (1,25±0,02 %)

Определены другие технологические показатели материала: удельный вес (г/см³), насыпная плотность (г/см³), плотность при заполнении (г/см³), пористость (г/см³), свободный объем слоя материала (г/см³), количество экстрактивных веществ (г) для ПБТ, результаты которых представлены в таблице 3.

Таблица 3. – Фармако-технологические показатели ПБТ (n=5)

Технологический показатель	Размер частиц сырья, мм		
	0,5-1,5	1,5-3,0	3.0-5.0
Удельный вес, г/см ³	1,60±0,01	1,41±0,03	1,14±0,01
Насыпная плотность, г/ см ³	0,82±0,01	0,74±0,02	0,66±0,03
Масса наполнение, г/ см ³	0,53±0,02	0,47±0,02	0,40±0,01
Пористость, г/ см ³	0,32±0,01	0,33±0,01	0,31±0,01
Порозность, г/см ³	0,28±0,01	0,29±0,01	0,25±0,01
Свободный объем слоя материала, г/см ³	0,52±0,01	0,53±0,01	0,52±0,01
Объемная скорость поглощения (экстрагента):			
Очищенная вода	2,90±0,01	3,00±0,02	2,80±0,02
Спирт этиловый, 10 %	2,03±0,01	2,10±0,01	2,12±0,01
Спирт этиловый, 20 %	2,00±0,01	2,20±0,02	2,35±0,01
Спирт этиловый 40 %	2,10±0,02	2,12±0,10	2,30±0,02
Спирт этиловый, 60 %	2,02±0,02	1,55±0,02	2,25±0,02
Спирт этиловый, 70 %	1,92±0,02	2,10±0,03	2,20±0,02
Спирт этиловый, 80 %	1,88±0,01	2,01±0,01	2,05±0,02
Спирт этиловый, 95 %	1,85±0,02	1,95±0,01	2,00±0,05

Как видно из таблицы 3, числовые выражения фармако-технологических показателей сырья ПБТ в зависимости от степени его измельчения составляют: удельный вес - от 1,14 до 1,60 г/ см³, насыпная плотность - от 0,66 до 0,82 г/ см³, плотность заполнения - от 0,40 до 0,53 г/ см³, пористость - от 0,31 до 0,33 г/ см³, порозность - от 0,25 г/ см³ до 0,29 г/ см³, свободный объем слоя материала - от 0,52 до 0,53 г/ см³, объемный коэффициент поглощения (70 % этиловый спирт) - от 1,92 до 2,20.

Экспериментально было выбрано соотношение сырье:экстрагент - 1:10, что позволяет максимально извлечь активные компоненты (таблица. 4).

Таблица 4. – Влияние соотношения сырье:экстрагент на высвобождение БАВ

Соотношение ингредиентов сырье:экстрагент (экстрагент)	Выход экстрактивных веществ, %	Общее содержание флавоноидов по гиперозиду, %
1:5	18,16±0,95	0,93±0,01
1:10	25,41±0,95	1,25±0,02
1:20	25,20±0,98	1,25±0,05

Для извлечения экстрактивных веществ из ПБТ и правильного выбора подходящего растворителя были применены различные концентрации этилового спирта и количества чистой воды.

Данные по экстракции, определению количества экстрактивных веществ, получены в зависимости от концентрации водно-спиртового раствора (%) ПБТ и степени их измельчения представлены в таблице 5.

Таблица 5. – Выход экстрактивных веществ в зависимости от степени измельчения и вязкости водно-спиртового раствора (%), (n = 5)

Экстрагент/растворитель	Экстрактивные вещества, %		
	Размер частиц сырья, мм		
	0,5 – 1,5	1,5-3,0	3.0-5.0
Очищенная вода	22,20	23,78	19.23
Спирт этиловый, 10 %	18,50	19.05	16.12
Спирт этиловый, 20 %	20,25	20.35	18.50
Спирт этиловый, 40 %	21,47	21.80	20.25
Спирт этиловый, 60 %	22, 96	24.20	22.50
Спирт этиловый, 70 %	24.18	25.45	24.02
Спирт этиловый, 80 %	21,87	23.45	19.45
Спирт этиловый, 95 %	20.55	21.16	17.03

При использовании в качестве экстрагента 70 % этилового спирта и степени измельчения сырья (1,5 - 3,0 мм) из ПБТ полученное экстрагируемое вещество составляло (25,45 %) - наибольшее количество (таблица 5).

В опытно-производственной фармацевтической базе Технопарка ТНУ и научно-исследовательской лаборатории «Химия и технология лекарственных растений» НИИ ТНУ получены жидкие и густые извлечения из ПБТ методами мацерации, перколяции и УЗМ, каждый в трехкратной повторности.

В экспериментах использовалось только растительное сырье, которое было выделено из семян. По общему выходу флавоноидов, который определялся методом ВЖЭХ анализа и УФ-спектрофотометрии, проводилась сравнительная оценка эффективности методов.

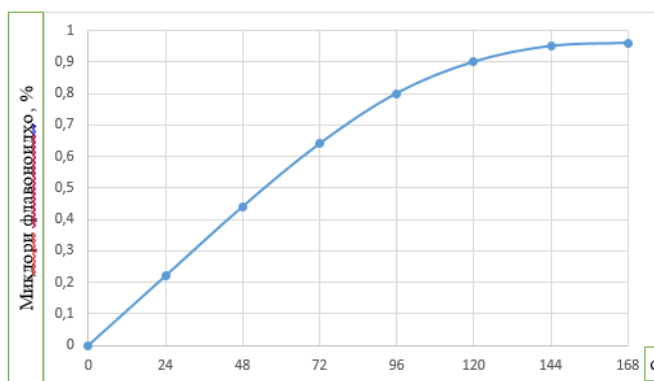


Рисунок 1. – Динамика содержания флавоноидов при жидкостной экстракции ПБТ методом мацерации

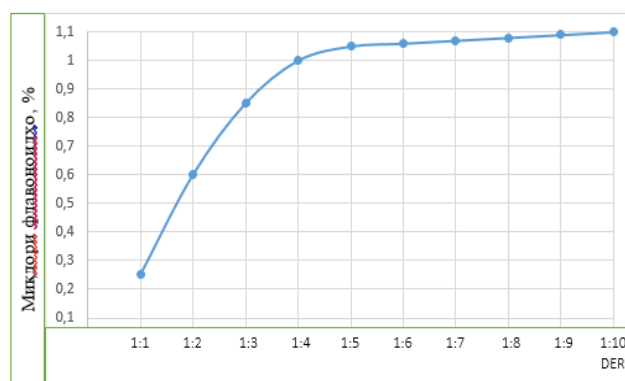


Рисунок 2. – Динамика содержания флавоноидов при экстракции ПБТ методом перколяции

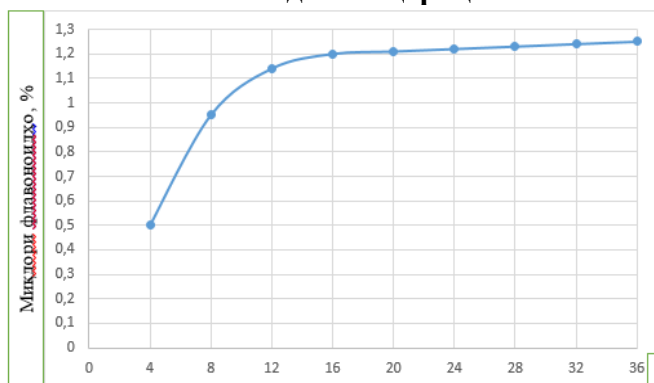


Рисунок 3. – Динамика содержания флавоноидов при экстракции ПБТ методом УЗМ

Полная деградация материала в процессе экстракции методом мацерации наблюдалась только через 115 часов. Количество флавоноидов в экстрактах при последующей экстракции оставалось постоянным. Таким

образом, оптимальное (предпочтительное) время экстракции было установлено в 115 часов. Если включить ферментацию, отстаивание, фильтрацию и сгущение экстракта, то общая продолжительность процесса составила 211 часов.

Для получения экстракта методом перколяции в соотношение 1:10 предпочтительное количество стадий составляло 6 этапов. При дальнейшем повышении доли экстрагента существенно не увеличилась технологического выхода, что свидетельствует о полной деградации сырья. В общей сложности общее время процесса экстракции ПБТ составило 110 часов.

В ходе данного эксперимента была получена сравнительная характеристика методов экстракции ПБТ, которая представлена в таблице 6.

Таблица 6. – Сравнительные свойства жидких экстрактов, полученных различными методами экстракции.

Метод экстракции	Плотность , г/см³	Истощение, сырье %	Общее время извлечения, с.	Сухой остаток, %	Сумма флавоноидов, %
Мацерация	1,01±0,03	75±20	211	19.57	0,96±0,001
Перколяция	1,03±0,02	82±56	110	21.34	1,10±0,005
Ультразвуковая мацерация	1,1±0,04	96±80	75	25.20	1,25±0,2

Наши исследования выявили и доказали целесообразность применения УЗМ. Это на много сокращает время технологического процесса, а также высокий выход БАВ. Таким путем экспериментально обосновано использование экстракции с ресурсосберегающей технологией, а также максимальным извлечением БАВ из растительного сырья.

Технологическая схема производства ЖЭПБТ состоит из 8 этапов: I - подготовка экстрагента (мерная емкость, реактор); II - подготовка лекарственного растительного сырья (измельчение, просеивание, взвешивание); III - получение извлечения ЛРС (с ультразвукового реактора); IV - предварительная очистка (центрифуга/отстаивание); V – фильтрование извлечения (фильтры); VI - концентрирование экстракта до

соотношения 1:1 (рекуперация спирта); VII - подготовка емкостей, крышек и колпачков; VIII - розлив, упаковка и маркировка - готовая продукция.

На основании полученных результатов разработана фармакопейная статья «Жидкий экстракт плодов боярышника туркестанского».

Сухие экстракты получают по той же технологии, что и стандартизированные жидкие экстракты. Общая схема получения сухих экстрактов включает: экстракцию лекарственного растительного сырья, очистку экстракта, выпаривание и сушку, стандартизацию, фасовку, но в ней выполняются только стадии выпаривания, сушки, стандартизации и фасовки. При таком порядке из ЖЭПБТ был получен сухой экстракт. Полученные результаты показали, что СЭПБТ имеет гигроскопическое свойство и требует стабилизацию.

Для обоснования выбора наполнителя (стабилизирующего) были изучены технологические свойства смесей СЭПБТ (таблица 7).

Таблица 7. – Технологические свойства сухих экстрактов и капсульных смесей

Технологические параметры	Состав		
	СЭПБТ	Безводная лактоза:сухой экстракт (1:1)	СМКЦ: сухой экстракт (1:1)
Сыпучесть, г/с	0,81±0,12	1,80±0,11	1,57±0,04
Угол естественного откоса, град.	55±0,10	32±0,10	40±0,10
Объем наполнения, V ₀ , мл	122,32	190,54±1,90	187,62±2,80
Объем наполнения после уплотнения, V ₁₀ , мл	144,45	176,58±1,44	181,72±1,42
Общий объем после уплотнения, V ₅₀₀ , мл	104,70	169,58±0,71	174,47±0,43
Общий объем после уплотнения, V ₁₂₅₀ , мл	94,40	167,43±0,74	148,57±0,38
Метод уплотнения, (V ₁₀ - V ₅₀₀), мл	9,69	6,69±0,47	7,25±0,87
Насыпной объем, м/V ₀ , г/мл	0,81	0,52±0,21	0,53±0,46
Насыпной объем после уплотнения, м/V ₁₂₅₀ , г/мл	1,05	0,59±0,33	0,67±0,32
Коэффициент прессуемости, %	23,02	13,01	21,04

Показатели сыпучести и угол естественного откоса сухого экстракта являются надежными показателями стабильности в течение срока

годности. По нашему опыту, это практически то же самое, что и показатель силицифированной микрокристаллической целлюлозы (СМКЦ) ($1,57 \pm 0,04$) – удовлетворительно; безводная лактоза найдено ($1,80 \pm 0,11$) – хорошо. Полученные результаты могут быть использованы в качестве основы для смеси экстракта и безводной лактозы в соотношении 1:1. Данное сочетание обеспечивает стабильность СЭПБТ в течение срока хранения. Таким образом, успешная реализация этапа стабилизации в нашем исследовании позволяет нам запускать технологический процесс (рис. 4).

Полученный сухой экстракт (субстанция) прошел стандартизацию по регламентированным показателям. Стандартизация проведена в соответствии с требованиями государственной фармакопеи (ГФ) XIV Российская Федерация (РФ) «Экстракты» ОФС.1.4.1.0021.15. СЭПБТ является мелким коричневым порошком, имеет характерный запах. Флавоноиды в пересчете на гиперозид (сумма) составила $2,5 \pm 0,22$ %, потеря массы при сушке – 5-7 %, тяжелых металлов – не более 0,01 %. На основании полученных показателей разработана фармакопейная статья «Сухой экстракт плодов боярышника туркестанского».

При сравнении состава элементов в растительном сырье и СЭПБТ с использованием методов предлагаемой технологии был идентифицирован ряд элементов, таких как: K, Mg, Ca, Mn, Fe, Zn, Cu

Сравнительное изучение элементного состава ПБТ и СЭПБТ доказало, что их присутствие количественно необходимо для разработки сердечно-сосудистых лекарственных средств и не требует дополнительного внесения элементов.

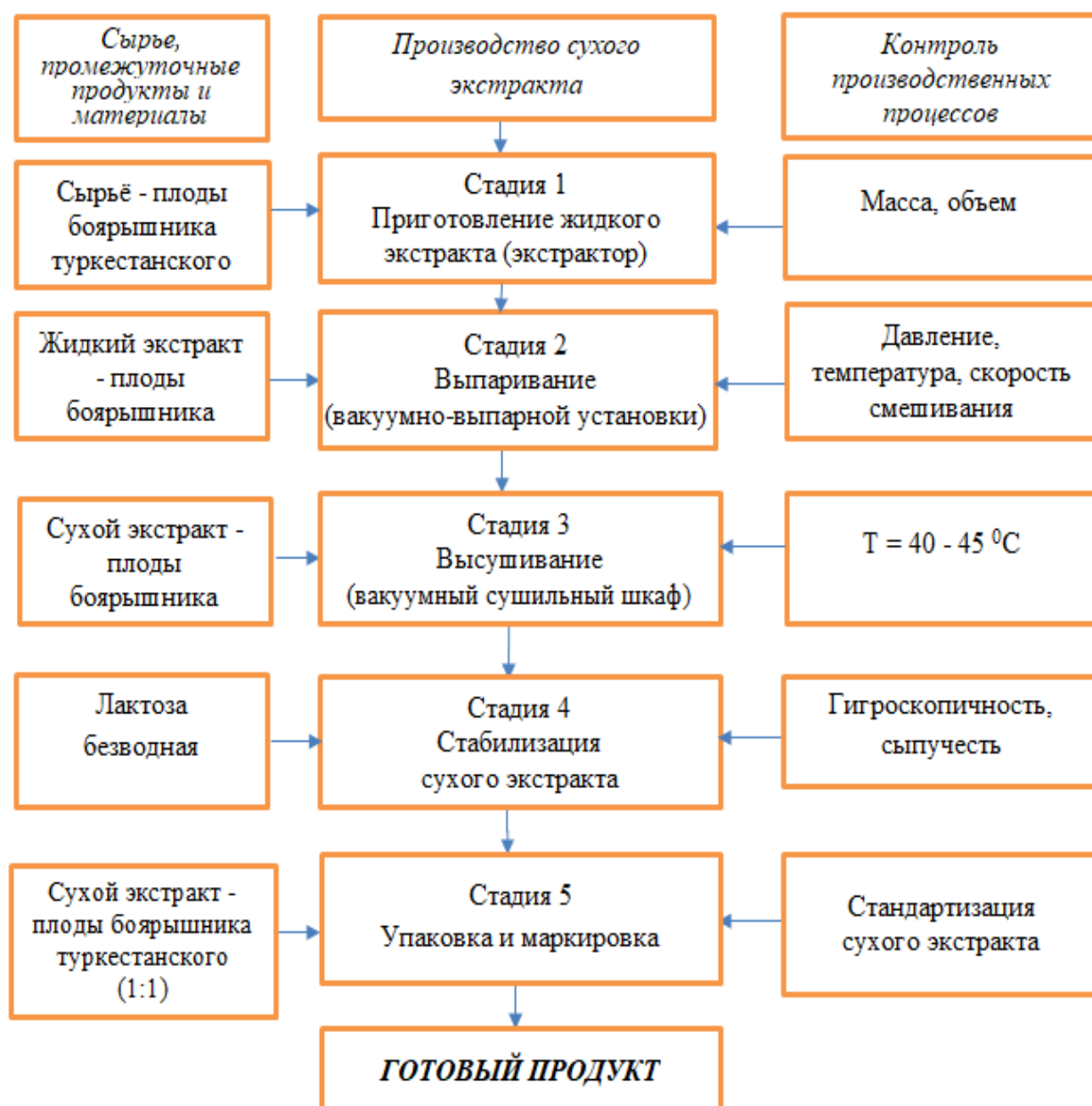


Рисунок 4. – Технологическая схема производства СЭПБТ

Учитывая фармако-технологические критерии разработки капсул с СЭПБТ, нами был проведен выбор капсулируемого состава и их взаимосвязь со вспомогательными веществами, в качестве скользящих которых общепринятыми являются тальк, стеарат магния и аэросил А-380. Эксперименты показали, что данные вещества в концентрации до 2 % от массы капсулируемой смеси способны обеспечить требуемую скользкость, нормальный угол откоса, сыпучесть и текучесть капсулируемого состава. Сравнительные результаты выбранных составов приведены в таблице 8.

Таблица 8. – Технологические свойства капсулируемого состава в зависимости от скользящих веществ, добавленных в СЭПБТ

Состав	Расход, г/с	Угол естественного откоса, град.	Уплотнение			
			Способы уплотнения, (V ₁₀ - V ₅₀₀), мл	Плотность наполнения, г/мл		Коэффициент уплотнения, $k = 100 \cdot \frac{v_0 - v_{1250}}{v_0}$
				Перед уплотнением	После уплотнения	
№ 1. Аэросил А-380 – 1 %	3,72±0,02	35,2 ⁰	1.5	0,510±0,11	0,676±0,11	22±1,12
№ 2. Стеарат магния – 1 %	3,51±0,06	34,5 ⁰	2.0	0,534±0,12	0,691±0,12	24±0,09
№ 3. Тальк - 1 %	3,82±0,05	33,5 ⁰	2.1	0,560±0,11	0,720±0,12	25±0,12
№ 4. Смешанный*	3,92±0,05	32,1 ⁰	1.8	0,540±0,11	0,68±0,11	25±0,52

* Примечание - смесь аэрозоля А-380 – 1 %, магния стеарата - 0,5 %, талька - 0,5 %

Как видно из таблицы 8, наиболее выраженную сыпучестью, угол естественного откоса и удельный вес порошка показал состав № 4, с наименьшим показателем 32,10, а плотность наполнения после уплотнения – с показателем 0,68±0,11 г/мл. При использовании стандартизированной смеси всех трех вспомогательных веществ (талька, стеарата магния и аэросила А-380) с СЭПБТ технологические свойства капсулируемого состава показали желаемое превосходство. В результате был разработан следующий состав оболочки (таблица 9).

Таблица 9. – Состав твердой желатиновой капсулы на основе СЭПБТ (на 1 капсулу)

№, п/п	Компоненты	Масса компонентов, мг	Доля каждого компонента в капсуле, %
1	ЭХМДТ (1:1)	500,00	98,0
2	Аэросил	5,00	1,0
3	Стеарат магния	2,50	0,5
4	Тальк	2,50	0,5
5	Вес брутто:	510,00	100,0

Суточная доза полученного состава установлена в размере 1500 мг, которая по нашей рекомендации должна быть разделена на 3 приема. Тогда, для заполнения капсулы с учетом разовой дозы и вспомогательных веществ масса смеси составит 510,0 мг. Состав твердой желатиновой капсулы приведен в таблице 9.

Плотность наполнения полученной капсульной композиции составляет 0,68±0,11 г/см³, что определялось путем расчета коэффициентов прессуемости и сжимаемости для разовой дозы капсульной композиции в твердых

желатиновых капсулах размера № 0 - номинальный объем 0,68 см³ производства «Диапазон-фарм», Россия, которые полностью соответствуют ОФС.1.4.1.0005.15, ГФ XIV. В состав этих капсул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, входят диоксид титана (2 %) и желатин (до 100 %).

Технологические операции были проведены в опытно-производственном аппарате – капсульной машине DTJ – 30, Nanjing Hanyoo Avtomation.Tech. Co. LTD, China, на базе Научно-исследовательского фармацевтического центра при МЗ и СЗН РТ в соответствии с технологической схемой. В производственном процессе разработанная капсульная композиция продемонстрировала хорошие свойства: сыпучесть, текучесть, обеспечивающие хорошую технологичность процесса, в результате чего не потребовалось дополнительных технологических операций по гранулированию состава. В результате были получены капсулы размера № 0, которым дали условное название «Дулونا-кард». Полученные капсулы были стандартизированы в соответствии с фармацевтическими и товароведческими требованиями.

Дальнейшие исследования распадаемости и растворимости капсул проводились на приборах ZT 220 - «Erweka» и DT128 - «Erweka» производства Германии, на базе кафедры «Фармацевтической технологии и фармакологии» фармацевтического факультета ТНУ. Полученные показатели оценивались в сравнении с требованиями ОФС.1.4.2.0013.15 и ОФС.1.4.2.0014.15 ГФ XIV. Данные соответствуют нормам требования фармакопей. Время разложения и растворения капсул приведено в таблице 10.

Таблица 10. – Результаты исследования распадаемости и времени растворения капсул «Дулونا-Кард» (n=5)

Серийный номер	Распадаемость, мин.	Растворимость, %
Требования	не более 30	не менее 75 за 45 минут.
1	9±1	87,47±024
2	7±1	92,36±0,14
3	7±1	91,85±047
4	8±1	90,57±031
5	7±1	94,27±013
Итог	7,6	91,30

Как видно из таблицы 10, время распада составляет 7,6 мин. а количество веществ, выделившихся в среду растворителя, составило 91,30 %.



Рисунок 5. Технологическая схема производства капсулы «Дулونا-кард»

*Примечание: ПС - подготовительная стадия; ТС - технологическая стадия; УМО - упаковка, маркировка, отпуск; ПР - подготовительная работа; ТО - технологическая операция; K_t , K_x , $K_{микр}$ - соответственно технологический, химический и микробиологический контроль.

Технологическая схема получения капсулы «Дулونا-Кард» представлена на рисунке 5. Наполнение твердых желатиновых капсул на опытно-промышленной машине был завершен в соответствии с технологической схемой. По результатам диссертационной работы разработаны нормативно-технические документы: технологический регламент и фармакопейные статьи для производства жидких и сухих экстрактов ПБТ, а также капсул «Дулونا-кард».

Образцы СЭПБТ и твердых желатиновых капсул на основе СЭПБТ соответствуют требованиям ГФ XIII, «Микробиологическая чистота» (ОФС.

1.2.4.000123.15) том 1, раздела 1.2.4.2; «Микробиологическая чистота»

(ОФС. 1.2.4.0002.18) том 1 и относятся к категориям 3.2. и 3Б ГФ XIV.

Также, проведено исследование по изучению стабильности и определению сроков годности и условий хранения СЭПБТ при длительном хранении в естественных условиях. Исследования проводились путем оценки свойств (физических, химических, биофармацевтических и микробиологических) в течение определенного периода времени. Условия и периодичность испытаний: 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 месяца; температура хранения 25 ± 2 °C; относительная влажность воздуха была установлена на уровне 65 ± 5 %.

Условия проведения испытаний на длительную прочность твердых капсул «Дулона-кард» осуществлялись при температуре 25 ± 2 °C и относительной влажности воздуха 65 ± 5 %. Представлены результаты исследования стабильности, включающие основные показатели качества, в том числе описание, подлинность, разложение, растворимость, количественное определение, микробиологическую чистоту и изменения при хранении. Интервалы контроля составляли 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 и 24 месяца. Таким образом, в течение каждых трех месяцев хранения физико-химические показатели фармацевтического препарата «Дулона-кард» находились в пределах регламентируемых норм, что оправдывает выбранную упаковку, обеспечивающую надежную защиту лекарственного средства.

Экспериментальное исследование острой токсичности капсул «Дулона-кард» проводилось в соответствии с методическими рекомендациями. Исследования проводились на 24 половозрелых крысах-самцах линии WAG, массой 200-220 г, с соблюдением правил работы с лабораторными животными в соответствии с действующими требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для исследований и в иных научных целях». Животных для тестирования отбирали после карантина: содержания в виварии в условиях стандартного питания, обеспечения рациона приемлемой пищей по установленным нормам и свободного доступа к воде в течение 14 дней.

Токсикологические исследования показали, что после приема капсул «Дулона-кард» в дозах 2000; 5000 и 10000 мг/кг клинических проявлений, свидетельствующих о нарушении вегетативной нервной системы, по сравнению со здоровыми крысами не выявлено; отсутствовали даже малейшие проявления офтальмологических симптомов. Никаких изменений в мышечном тонусе и т.п. не наблюдалось. Также не отмечено специфических признаков сердечно-легочной недостаточности: нарушений пульса, изменения частоты дыхания, цианоза видимых слизистых оболочек; кроме того, в ходе эксперимента не было выявлено никаких симптомов, указывающих на нарушение функции центральной нервной системы. Все это позволяет предположить, что препарат не оказывает влияния на двигательную активность, которая зависит от особенностей скорости движения и его характера, а также от свободного сокращения мышц. Таким образом, результаты наблюдений за клиническими проявлениями и их анализ при изучении острого отравления капсулами «Дулона-кард» позволяют сделать вывод об отсутствии серьезных изменений, не связанных с высокой температурой (гиперволемией). Данная ситуация свидетельствует об относительной безвредности исследуемого препарата. По результатам токсикологических исследований, согласно классификации К.К. Сидорова установлено, что препарат «Дулона-кард» относится к V классу «Практически нетоксичные вещества».

Выводы

1. Проведен обзор литературы и обобщение полученных данных о современном состоянии применения лекарственных растений в лечении сердечно-сосудистых заболеваний [3-А, 7-А, 8-А, 10-А].
2. Фитохимический анализ плодов боярышника туркестанского показал, что в них содержатся флавоноиды (до 1,27 %), гликозиды (определенны), сахара (10-12 %), органические кислоты (6621,3 мг/дм³), дубильные вещества (9,33 %) и гликозиды. Установлено, что в жидком и сухом экстракте ПБТ были выявлены гиперозид (около 0,63 %); кверцетин (до 0,17 %); рутин (до 0,10 %), которые составляют часть общего содержания флавоноидов. На основе проведенных экспериментов были установлены качественные и фармако-технологические характеристики ПБТ. Установлено, что наибольший выход экстрактивных веществ достигается при измельчении сырья в

размере частиц 1,5-3 мм. При таком измельчении удельный вес был равен - от 1,14 до 1,60 г/см³, насыпная плотность - от 0,66 до 0,82 г/см³, масса наполнителя - от 0,40 до 0,53 г/см³, пористость - от 0,31 до 0,33 г/см³, порозность - от 0,25 до 0,29 г/см³, свободный объем слоя сырья - от 0,52 до 0,53 г/см³, объемный коэффициент поглощения (70 % этиловый спирт) - от 1,92 до 2,20 [2-А, 4-А, 5-А, 7-А, 9-А, 10-А].

3. Извлечение биологически активных веществ из ПБТ осуществлялось с использованием методов мацерации, перколяции и ультразвуковой мацерации. При этом, было установлено, что ультразвуковая мацерация является наиболее эффективной. Уровень извлечения флавоноидов с помощью этого метода составил 1,25 %, что соответствует примерно 98 % от технологического выхода. На основании этого разработана технологическая схема производства жидких и сухих экстрактов из плодов боярышника туркестанского. На основе этого была разработана технологическая схема производства жидких и сухих экстрактов из ПБТ, по сравнению с фармакопейными методами [6-А, 11-А].

4. Фармако-технологический анализ четырех выбранных компонентов показал, что наиболее предпочтительным является капсулированный состав, состоящий из смеси стандартизированного сухого экстракта плодов боярышника туркестанского, аэросила, стеарата магния и талька. Установлено, что срок хранения этого продукта составляет 2 года [12-А].

5. В результате проведенных анализов и исследований были разработаны и утверждены технологические регламенты и фармакопейные статьи для плодов, жидких и сухих экстрактов ПБТ, а также капсулы «Дулона-Кард». Было разработано и внедрено методическое указание под названием «Инструкция по сбору и первичной переработке плодов боярышника туркестанского» [4-А, 5-А, 11-А, 12-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

1. Все экспериментальные данные, полученные при выполнении диссертации, могут быть применены при разработке оптимальных условий и методов получения новых кардиотонических лекарственных средств на основе боярышника туркестанского - природного сырья, произрастающего в Таджикистане.

2. Результаты, полученные при выполнении настоящей работы, могут быть использованы в учебном процессе по специальностям фармацевтическая технология, фармакогнозия, фармацевтическая химия. Следовательно, данные по изучению физико-химических показателей могут быть использованы при разработке новых лекарственных форм на основе плоды боярышника туркестанского.
3. Технология производства сухого экстракта и капсул «Дулона-кард» может быть внедрена на отечественных фармацевтических предприятиях.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах:

- [1-А]. **Каримов, Ф.У.** Растаниҳои авлоди *Crataegus* L. – манбаи маводи доругӣ ва дурнамои онҳо [Матн] / Ф.У. Каримов, С.И. Раҷабов, М.А. Ҳайдарова // Симурғ. (Маҷаллаи илмӣ тиббӣ). Нашрияти Донишгоҳи давлатии тиббии Хатлон, 12 (4) – 2021. – С. 148-153.
- [2-А]. **Каримов, Ф.У.** Омӯзиши нишондиҳандаҳои фармако-технологии меваҳои *Crataegus turkestanica* ва *Crataegus pontica* / Ф.У. Каримов [Матн] // Илм ва фанноварӣ. – №3. – Душанбе, 2022. – С. 183-188.
- [3-А]. **Каримов, Ф.У.** Растаниҳои доругии флораи Тоҷикистон ва ғайрионии биологии онҳо дар мисоли *Crataegus turkestanica*, *Crataegus pontica*, *Prangos pabularia*, *Artemisia annua*, *Artemisia vachanica* [Матн] / Ф.У. Каримов, Раҳимӣ Фарҳод, Ф.С. Шаропов, С.Р. Нуъмонов, С.И. Раҷабзода, Д. Бобозода // Илм ва фанноварӣ. – №4. – Душанбе, 2022. – С. 134-141.
- [4-А]. **Каримов, Ф.У.** Омӯзиши фитоҳимиявии қисматҳои алоҳидаи дӯлонаи туркистонӣ (*Crataegus turkestanica*) [Матн] / Ф.У. Каримов, С.И. Раҷабзода, С.Ҷ. Юсуфӣ // Илм ва фанноварӣ. – №2. – Душанбе, 2023. – С.117-127.
- [5-А] **Каримов, Ф.У.** Анатомо-морфологическое изучение плодов *Crataegus turkestanica* Rojark и *Crataegus pontica* K.Koch [Текст] / Ф.У. Каримов, С.М. Раджабзода, С.Дж. Юсуфи, Ш.С. Холова, Д.А. Бобизода // Известия, Национальной академии наук Таджикистана, Отделение биологических наук. – №3 (222) – 2023 г. – С. 27-33.

[6-A]. **Каримов, Ф.У.** Таҳияи технологияи экстракти хушки меваҳои дӯлонаи туркистонӣ (*Crataegus turkestanica* rojark), ки дар Тоҷикистон мерӯяд [Матн] / Ф.У. Каримов, С.Ч. Юсуфӣ, С.И. Раҷабзода // Илм ва фанноварӣ. –№2. – Душанбе, 2024. – С.138-143.

Статьи и тезисы материалов конференций:

[7-A]. **Каримов, Ф.У.** Ботанико-фармакогностическое исследование рода Боярышника – *Crataegus* L. в флоре Таджикистана [Текст] / Ф.У. Каримов, С.И. Раджабов / Материалы Республиканской научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и сотрудников ТНУ, посвящённой «30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан» и «20-летию изучения и развития естественных, точных и математических наук в сфере науки и образования (2020-2040 годы)» Том I, – Душанбе – 2021. – С. 192-193.

[8-A]. **Каримов, Ф.У.** Омӯзиши фармакогностикии *crataegus turkestanica*-и Тоҷикистон [Матн] / Ф.У. Каримов, С.И. Раҷабзода, С.Ч. Юсуфӣ // Маводи конференсияи ҷумҳуриявӣ илмию назариявӣ ҳайати устодону кормандони ИИТ ДМТ баҳшида ба «Солҳои рушди саноат (солҳои 2023-2026)» ва «Бузургдошти Мавлоно Ҷалолиддини Балхӣ» (20-27 апрели 2022). – С. 67-70.

[9-A]. **Каримов, Ф.У.** Сравнительное изучение морфологических признаков растений рода Боярышника, произрастающего в Таджикистане [Текст] / Ф.У. Каримов, С.И. Раджабов, С. Дж. Юсуфи // Материалы республиканской научно-практической конференции на тему «Флора Таджикистана – источник для разработки и применения лекарственных средств». – Душанбе, 2022. – С. 5-7.

[10-A]. **Каримов, Ф.У.** Таъсири фармакологии моддаҳои ғаёли биологии авлоди *crataegus* L. [Матн] / Ф.У. Каримов, С.И. Раҷабзода, С.Ч. Юсуфӣ // Маводи конференсияи ҷумҳуриявӣ илмию назариявӣ ҳайати устодону кормандони ИИТ ДМТ баҳшида ба «75-солагии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон», «115-солагии академик Бобочон Гафуров», «Соли 2023 – Соли забони русӣ» ва «Соли 2025-Соли байналмиллалӣ ҳифзи пирияхҳо» (20-27 апрели соли 2023, Душанбе). – 2023. – С. 288-292.

[11-А]. **Каримов, Ф.У.** Технология жидкого экстракта из плодов боярышника туркестанского, произрастающего в Таджикистане [Текст] / Ф.У. Каримов, С. Дж. Юсуфи // Сборник материалов II Международной научно-практической конференции «Фармакология лекарственных растений и грибов» 25 декабря 2023 года. Воронеж. – 2023. – С. 105-109.

[12-А]. **Каримов, Ф.У.** Разработка технологии капсул с сухим экстрактом из плодов боярышника туркестанского, произрастающего в Таджикистане [Текст] /Ф.У. Каримов, С.Дж. Юсуфи, С.И. Раджабзода // Сборник материалов научно-практической конференции «Современные достижения и перспективы фармацевтической технологии». – 22 февраля 2024. – Ташкент. – С. 76-78.

Список сокращений

БАВ -	Биологически активные вещества
ВЭЖХ,	Высоко-эффективная жидкостная хроматография
ГФ -	Государственная фармакопея
ЖЭПБТ -	Жидкий экстракт плодов боярышника туркестанского
ИК -	Инфракрасный
КЭ -	Капиллярный электрофорез
ЛРС -	Лекарственное растительное сырье
МЗ и СЗН РТ -	Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан
НИИ -	Научно-исследовательский институт
НТД -	Нормативно-техническая документация
ОФС -	Общая фармакопейная статья
ПБТ -	Плоды боярышника туркестанского
РФ -	Российская Федерация
СМКЦ -	Силицифированная микрокристаллическая целлюлоза
ССЗ -	Сердечные-сосудистые заболевания
СЭПБТ -	Сухой экстракт плодов боярышника туркестанского
ТНУ -	Таджикский национальный университет
ТСХ -	Тонкослойная хроматография
УЗМ -	Ультразвуковая мацерация
УФ -	Ультрафиолетовый
ФС-	Фармакопейная статья

АННОТАТСИЯ

Каримзода Фирдавс Убайдулло

«Таҳияи шаклҳои доругӣ дар асоси дӯлонаи туркистонӣ, ки дар Ҷумҳурии Тоҷикистон мерӯяд»

Калидвожаҳо: Дӯлонаи туркистонӣ, меваҳо, таҳлили фитохимиявӣ, нишондиҳандаҳои фармако-технологӣ, экстракти моеъ, экстракти хушк, ғилофакҳо, «Дӯлона-кард», маводи кардиотонӣ.

Мақсади кор. Ҳадафи кори диссертатсионӣ: коркарди технологияи экстрактҳои моеъ ва хушкӣ меваҳои дӯлонаи туркистонӣ (*fruits crataegus turkestanica*), инчунин коркарди таркиб ва технологияи ғилофакҳои саҳти желатинӣ бо экстракти хушкӣ дӯлонаи туркистонӣ мебошад.

Усулҳои тадқиқот. Дар тадқиқотҳои таҷрибавӣ усулҳои зерин ба кор бурда шуданд: истихроҷи ултрасадоӣ, истифодаи усулҳои физикӣ-химиявӣ ХТҚ, спектрофотометрияи УБ-й, ХБММ, макро- ва микроскопӣ ва фармако-технологӣ. Дар тадқиқот таҳҳизотҳои истифода шудаанд, ки аз санҷиши метрологӣ гузаштаанд ва дорои сертификат/хуҷҷати мутобиқат мебошанд.

Натиҷаҳои ба даст овардашуда ва навоариҳои онҳо. Бори аввал дастур оид ба ҷамъоварӣ ва коркарди аввалияи МДТ таҳия карда шудааст. Технологияи оптималии истеҳсоли экстракти моеъ ва хушк аз МДТ кор карда баромада шуд. Аввалин бор таркиб ва технологияи ғилофакҳои «Дӯлона-кард» дар асоси ЭХМДТ таҳия гашт.

Бори аввал усулҳои муайян кардани сифат ва миқдори моддаҳои таъсиркунандаи МДТ ва таркиби шакли доругии коркардшудаи он пешниҳод карда шуда, стандартҳои экстрактҳои моеъ, хушк ва ғилофакҳои саҳти желатинӣ дар асоси ЭХМДТ гузаронида шудааст. Дар баробари ин барои экстрактҳои хушк ва ғилофакҳои саҳти желатинӣ дар асоси ЭХМДТ шартҳои бартариатноки нигоҳдорӣ, инчунин устувории онҳо дар давоми мӯҳлати пешбинишудаи нигоҳдорӣ пешниҳод гаштааст.

Муайян карда шудааст, ки ғилофакҳои саҳти желатинии таҳияшуда бо номи шартии «Дӯлона-кард» ба синфи V захролудкунандагӣ тааллуқ доранд.

Бори аввал ДФ-ҳо ба: «Меваҳои дӯлона туркистонӣ», «Экстракти моеи меваҳои дӯлонаи туркистонӣ», «Экстракти хушкӣ меваҳои дӯлонаи туркистонӣ» ва ғилофакҳои саҳти желатинии «Дӯлона-кард», инчунин бастаи ХМТ барои истеҳсоли онҳо таҳия карда шудааст. Бори аввал дар шароити таҷрибавӣ-саноатӣ технологияи истеҳсоли ғилофакҳои саҳти желатинии «Дӯлона-кард» тартиб шуд.

Тавсияҳо барои истифода: Шакли таҳиягашта дар намуди ғилофакҳои саҳти желатинӣ метавонад ҳамчун маҳсулоти дорувории баромадаш растанигӣ ба қайд гирифта шавад ва технологияи коркардшудаи экстрактҳои моеъ ва хушк метавонад барои истеҳсолкунандагони маҳсулоти доруворӣ мавриди тавачҷӯх қарор ёбад. Усулхоеро, ки дар тадқиқот истифода шудаанд, дар раванди омӯзиши фанҳои технологияи фарматсевтӣ, химияи фарматсевтӣ ва фармакогнозия, инчунин фаъолияти озмоишгоҳҳои фарматсевтӣ барои гузаронидани таҳлили сифатӣ ва миқдорӣ, инчунин муайян кардани МФБ - и ашё ва шаклҳои доругии меваҳои растании дӯлонаи туркистонӣ метавонанд истифода шаванд.

Соҳаи татбиқ: фитотерапия, таҷрибаи тиббӣ ва технологияи саноатии доруҳо.

АННОТАЦИЯ

Каримзода Фирдавса Убайдулло

«Разработка лекарственных форм на основе боярышника туркестанского, произрастающего в Республике Таджикистан»

Ключевые слова: боярышник туркестанский, плоды, фитохимический анализ, фармако-технологический параметр, жидкий экстракт, сухой экстракт, капсулы, «Дулона-кард», кардиотоническое средство.

Цель работы. Целью диссертационной работы является разработка технологии жидкого и сухого экстрактов плодов боярышника туркестанского (*fruits crataegus turkestanica*), а также разработка состава и технологии твердых желатиновых капсул на основе сухого экстракта ПБТ.

Методы исследования. В ходе экспериментального исследования применялись следующие методы: ультразвуковая экстракция, физико-химическое использование ТСХ, УФ-спектрофотометрия, ВЭЖХ, макро-и микроскопические, а также фармако-технологические методы. В исследованиях использовалось оборудование, прошедшее метрологическую аттестацию и имеющее сертификат/документ о соответствии.

Полученные результаты и их новизна. Впервые разработана инструкция по сбору и первичной переработке ПБТ. Разработана оптимальная технология производства жидкого и сухого экстракта на основе ПБТ. Впервые разработаны состав и технология капсул «Дулона-кард» на основе СЭПБТ.

Впервые предложены методики качественного и количественного определения действующих веществ ПБТ в составе разработанной лекарственной формы. Проведена стандартизация жидкого, сухого экстракта и твердых желатиновых капсул на основе СЭПБТ. Предложены оптимальные условия хранения сухого экстракта и твердых желатиновых капсул на основе СЭПБТ, а также их стабильность в течение предполагаемого срока годности.

Установлено, что разработанная твердая желатиновая капсула с условным названием «Дулона-кард» относится к V классу токсичности.

Впервые разработаны ФС на «Плоды боярышника туркестанского», «Жидкий экстракт плодов боярышника туркестанского», «Сухой экстракт плодов боярышника туркестанского», твердые желатиновые капсулы «Дулона-кард», а также пакет НТД на их производство. Впервые разработана технология изготовления твердых желатиновых капсул «Дулона-кард» в опытно-промышленных условиях.

Рекомендации по использованию. Разработанная лекарственная форма в виде твердых желатиновых капсул, может быть зарегистрирована как лекарственный препарат растительного происхождения, а разработанная технология жидких и сухих экстрактов может представлять интерес для производителей лекарственных препаратов.

Методики, использованные в ходе изучения, могут быть внедрены в учебный процесс при изучении фармацевтической технологии, фармацевтической химии и фармакогнозии, а также фармацевтических лабораториях для проведения качественного и количественного анализа, а также обнаружения БАВ в растительном сырье и лекарственных формах боярышника туркестанского.

Область применения: фитотерапия, медицинская практика и промышленная технология лекарств.

ANNOTATION

Karimzoda Firdavs Ubaydullo

«Development of dosage forms based on Turkestan hawthorn, growing in the Republic of Tajikistan»

Keywords: *Crataegus turkestanica*, fruits, phytochemical analysis, pharmaco-technological parameters, liquid extract, dry extract, capsules, «Dulona-card», cardiotonic agent.

The purpose of the work. The purpose of the dissertation is to develop the technology of liquid and dry extracts of *Crataegus turkestanica* fruits, as well as to develop the composition and manufacturing technology of hard gelatin capsules containing the dry extract of CTF.

Research methods. The following methods were used in the experimental study: ultrasonic extraction, physicochemical analysis using of TLC, UV spectrophotometry, HPLC, macro- and microscopic, as well as pharmaco-technological methods. The research was conducted using equipment that had passed metrological certification and possessed a certificate/document of conformity.

The results obtained and their novelty. For the first time, instructions for the collection and primary processing of CTF have been developed. An optimal technology for the production of liquid and dry extracts based on CTF has been established. Additionally for the first time, the composition and technology of «Dulona-card» capsules based on DECTF have been developed.

For the first time, methods for the qualitative and quantitative determination of the active substances of CTF in the developed dosage form have been proposed. Standardization of liquid, dry extract and hard gelatin capsules based on DECTF has been carried out. Optimal storage conditions for the dry extract and hard gelatin capsules based on DECTF, as well as their stability throughout the expected shelf life, have been determined.

It has been established that the developed hard gelatin capsule with the conventional name «Dulona-card» belongs to toxicity class V.

For the first time, FS have been developed for “Fruits of *Crataegus turkestanica*,” “Liquid extract of *Crataegus turkestanica* fruits,” “Dry extract of *Crataegus turkestanica* fruits,” and the hard gelatin capsules “Dulona-card,” along with a package of normative and technical documentation RTD for their production. Additionally, for the first time, a production technology for the hard gelatin capsules “Dulona-card” has been developed under pilot industrial conditions.

Recommendations for use. The developed dosage form in the form of hard gelatin capsules can be registered as a medicinal product of plant origin, and the developed technology of liquid and dry extracts can be of interest to manufacturers of medicinal products.

The methods used in the study can be integrated into the educational process when studying pharmaceutical technology, pharmaceutical chemistry and pharmacognosy, as well as pharmaceutical laboratories for conducting qualitative and quantitative analysis, as well as detecting BAS in plant materials and medicinal forms of *Crataegus turkestanica*.

Scope: phytotherapy, medical practice and industrial technology of medicines.