

ТАДЖИКСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

УДК : 615. 1/4 (575.3)

На правах рукописи

МАХСУДОВ КОБИЛДЖОН САИДМАХДИЕВИЧ

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ
АНТИМИКРОБНОГО И РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НА
ОСНОВЕ ШАЛФЕЯ МУСКАТНОГО, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В
ТАДЖИКИСТАНЕ**

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени доктора философии (PhD),
доктора по специальности 6D110401 – Технология получения лекарств

Душанбе – 2023

Диссертационная работа выполнена на кафедре фармацевтической технологии и фармакологии Таджикского национального университета

Научный руководитель:	Мусозода Сафол Мирахмад – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Таджикского национального университета
Официальные оппоненты:	Махмуджанова Камила Султановна , доктор фармацевтических наук, профессор, ученый секретарь Ученого совета Ташкентского научно-исследовательского института при Агентстве по развитию фармацевтической отрасли (г. Ташкент, Республика Узбекистан)
	Мухиддинов Зайниддин Камарович , доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник Института химии имени В.И. Никитина НАНТ (г. Душанбе, Таджикистан)
Ведущее учреждение:	Ташкентский фармацевтический институт, кафедра промышленной технологии лекарственных средств (г. Ташкент, Республика Узбекистан)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 года в «___» часов на заседании диссертационного совета **6D.KOA-031** при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» по адресу: 734003, город Душанбе, р. Сино, ул. Сино 29-31.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» по адресу: 734003, город Душанбе, р. Сино, ул. Сино 29-31. и на официальном сайте www.tajmedum.tj

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук,
доцент**

У.П. Юлдашова

Введение

Актуальность предмета исследования. Народным достоянием Республики Таджикистан являются природные ресурсы в виде дикорастущих лекарственных растений и залежей минеральных руд. В настоящее время использование дикорастущих лекарственных растений в традиционной и народной медицине переживает свой новый пик признания. Благодаря благоприятным климатическим условиям видовой состав дикорастущих лекарственных растений в Таджикистане очень разнообразен и богат. По предварительному подсчету, в республике произрастает свыше 150 видов растений, применяемых или рекомендованных к применению в официальной медицине, и более 1500 видов используются в народной медицине [Мазнев, Н. И. 2008; Саттаров, Д. С. 2019; Чухно, Т. 2007].

Шалфей мускатный (*Salvia sclarea* L.) владеет разнообразной биологической активностью (антиоксидантной, противовоспалительной, антимикробной, обезболивающей, ранозаживляющей), что обусловлено различными компонентами, входящими в состав сырья-эфирное масло, флавоноиды, алкалоиды и дубильные вещества. В силу большой вариабельности химического состава растения от условий произрастания и географической локализации актуальным является исследование, направленные на изучение состава жидкого экстракта шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане, и последующая разработка лекарственного средства для использования в дерматологической практике с противовоспалительным, антимикробным и ранозаживляющим действием. Этиология раневого процесса разнообразна, сложными являются процессы заживления и восстановления тканей, требующие комплексного воздействия лекарственных средств на процесс регенерации. Это объясняет целесообразность использования средств с полимодальным влиянием, какими являются растительные препараты. Bentonитовая глина обладает хорошими сорбционными свойствами, благодаря которым при использовании в качестве мазевой основы способна впитывать гнойный экссудат с поверхности раны.

Таким образом, разработка технологий создания лекарственного препарата с использованием природных ресурсов Республики Таджикистан является составной частью развития экономического потенциала страны.

Степень изученности научной темы. В работе представлены результаты исследования фитохимического состава сырья шалфея мускатного (*Salvia sclarea* L.) и его биологической активности, что показывает перспективность объекта исследования как дополнительного источника получения активных фармацевтических ингредиентов. В связи с этим, актуальным являются научные работы, посвященные разработке технологий лекарственных форм на основе отечественного сырья.

Связь исследования с программами (проектами) и научной тематикой.

Диссертационная работа выполнена инициативно во исполнение Послания Президента Республики Таджикистан, Лидера нации Эмомали Рахмона в Маджлиси Оли Республики Таджикистан от 22.12.2017 года.

Общая характеристика работы

Цель исследования. Целью диссертационной работы является разработка технологии жидкого экстракта листьев шалфея мускатного (ЖЭЛШМ), произрастающего в Таджикистане, состава и технологии мази с ЖЭЛШМ на основе бентонитовой глины, изучение биологической активности мази и ее биологической безвредности.

Задачи исследования. В соответствии с поставленной целью диссертационной работы необходимо было решить следующие задачи:

1. Провести анализ научных литературных источников относительно химического состава и медицинского использования лекарственных растений рода шалфей (*Salvia*) и бентонитовых глин ;
2. Исследовать и обосновать рациональную технологию получения ЖЭЛШМ, произрастающего

в Таджикистане;

3. Разработать проект методик контроля качества на ЖЭЛШМ;
4. Экспериментально обосновать технологию очистки бентонитовых глин и ее стандартизацию;
5. Разработать состав и технологию мази с ЖЭЛШМ на основе бентонитовых глин;
6. Исследовать структурно-механические, физико-химические и биофармацевтические свойства мази;
7. Разработать проект методик контроля качества на мазь с ЖЭЛШМ и установить срок хранения лекарственной формы;
8. Исследовать биологическую безвредность и антимикробную и ранозаживляющую активность;
9. Разработать нормативно-техническую документацию – фармакопейную статью (ФС) и проект технологического регламента на лекарственную форму.

Объект исследования. Листья шалфея мускатного (*Salvia sclarea* L.), произрастающего в Таджикистане, ЖЭЛШМ, нативное сырье бентонитовой глины, модельные образцы мази с ЖЭЛШМ.

Предмет исследования. Фармако-технологические свойства сырья шалфея мускатного; биологически активных веществ (БАВ) листьев шалфея мускатного; антимикробная активность ЖЭЛШМ; структурно-механические, физико-химические и биофармацевтические свойства мази с ЖЭЛШМ; биологическая безвредность, ранозаживляющая и антимикробная активность мази с ЖЭЛШМ; разработка Фармакопейной статьи (ФС) и обоснование критериев стабильности препарата; разработка технологического регламента мази Салвит и его апробация в промышленных условиях, установление условий и сроков хранения, изучение специфической антидиабетической активности исследуемой лекарственной формы.

Научная новизна исследования. Научная новизна диссертационной работы заключается в разработке состава мази на основе природных ресурсов Республики Таджикистан – ЖЭЛШМ, произрастающего в Таджикистане. Новизна исследований подтверждена малым патентом Республики Таджикистан.

Положения, выносимые на защиту. Основными положениями диссертационной работы являются:

- результаты изучения фармако-технологических свойств сырья листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане;
- результаты экспериментального обоснования технологии получения ЖЭЛШМ;
- результаты стандартизации ЖЭЛШМ и установление сроков годности;
- результаты изучения антимикробной активности ЖЭЛШМ;
- результаты физико-химических, структурно-механических и биофармацевтических исследований по разработке состава и технологии мази с жидким экстрактом листьев шалфея мускатного;
- результаты стандартизации мази и установления сроков годности;
- результаты изучения биологической безвредности мази, ранозаживляющей и антимикробной активности мази.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в разработке методологии экспериментальных исследований, необходимых для получения ЖЭЛШМ как готовой лекарственной формы и мягкого лекарственного средства с содержанием ЖЭШЛМ. Научно-практическая ценность диссертационной работы заключается в получении двух лекарственных форм – ЖЭЛШМ и мази с ЖЭЛШМ, которые предложены для использования в дерматологической практике как противовоспалительные, антимикробные и ранозаживляющие средства.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Область исследования соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 6D110401 - Технология получения лекарств пунктам 1,3 и 4.

Степень достоверности результатов. При проведении экспериментальных исследований использованы сертифицированное сырье, реактивы, материалы и оборудование. Методами статистической обработки установлена воспроизводимость и значимость результатов исследований, что позволяет считать их достоверными.

Личный вклад соискателя ученой степени. Диссертационная работа является самостоятельным завершенным научным трудом, посвященным фармацевтической разработке состава и технологии мази с ЖЭЛШМ, произрастающего в Таджикистане. Лично автором проведен информационный поиск по теме диссертационной работы и анализ первоисточников, выполнен комплекс исследований по разработке технологии получения ЖЭЛШМ и его стандартизации. Автором самостоятельно выполнены исследования по разработке состава мази с ЖЭЛШМ и изучению ее физико-химических, реологических и биофармацевтических свойств.

При участии автора проведены исследования антимикробной активности ЖЭЛШМ и мази с ЖЭЛШМ, а также исследования биологическую безвредности и ранозаживляющий активности мази.

Постановка цели, задач исследования, а также обсуждение результатов и обобщение выводов диссертационной работы осуществлены при участии научного руководителя и соавторов, совместно с которыми проводились экспериментальные исследования, являющимися соавторами научных публикаций. Из научных трудов, опубликованных в соавторстве, в диссертации приведены лишь те положения, разработки и рекомендации, которые являются результатом личных исследований автора. Личный вклад автора указывается по тексту диссертации, а также в списке публикаций автореферата.

Апробация и применение результатов диссертации. Результаты диссертационной работы обсуждались на республиканской научно-теоретической конференции, посвященной «5500-летию древнего Саразма», «700-летию выдающегося таджикского поэта Камола Худжанди» и «20-летию изучения и развития естественных, точных и математических наук в сфере науки и образования (2020-2040 годы)» (Душанбе, 20-27 апреля 2020 года); XXVII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (2020), Республиканской научно-теоретической конференции, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан, 110-летию со дня рождения Народного поэта Таджикистана, Героя Таджикистана Мирзо Турсунзаде, 110 - летию со дня рождения Народного писателя Таджикистана Сотима Улугзода и «Двадцатилетию изучения и развития естественных, точных и математических наук в сфере науки и образования (2020-2040 годы)» (Душанбе, 20-27 апреля 2021 года), Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в области фармацевтической технологии» (г. Харьков, 13 октября 2021 г.), Научно-теоретической конференции фармацевтического факультета Таджикского национального университета «Фарматсияи тоҷик: имруз ва фардо» (Душанбе, 13 апреля 2022).

На основании проведенных исследований разработаны и утверждены Фармакопейным комитетом Республики Таджикистан ФС на листьях шалфея мускатного «Шалфея мускатного листа» (ФС РТ – 23–0016–19 от 03 марта 2015 года) и «Жидкий экстракт листьев шалфея мускатного» (ФС МЗиСЗН РТ 23-00-06-22 от 16 сентября 2022 года).

Материалы исследования внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино по теме «Исследование по разработке состава и технологии мази Салвит» (Акт внедрения от 29. 11. 2022 г.) и кафедр фармацевтической технологии, фармакогнозия, организация и фармацевтическая экономика, фармакология и клиническая фармакология, фармацевтическая информация НОУ «Медико-социальный институт Таджикистана» по теме «Фармацевтическая исследование листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане и технологии получения жидкого экстракта листьев шалфея мускатного» (Акт внедрения от 20.09.2021г.).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедр фармацевтической химии и управления и экономики фармации, фармакогнозия фармацевтического факультета ТНУ (протокол № 3 от 21.10.2022 г.), а также на заседании ученого совета фармацевтического факультета ТНУ (протокол № 3 от 02.12.2022 г.).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 11 научных трудов, из них 6 - в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте РФ, 5 тезисов докладов на научно-практических конференциях и получен малый патент на изобретение.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 180 страницах, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материала и методов исследования, трех глав экспериментальных исследований, заключения, списка литературы, приложений. Диссертационная работа содержит 25 рисунков и 57 таблиц. Список литературы включает 152 источника, из них 59 на иностранных языках.

Основная часть исследования

Материал и методы исследования. Исходными объектами исследования были листья шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане и бентонитовая глина Султанабадского месторождения. Промежуточными объектами исследования были жидкий экстракт шалфея мускатного и модельные образцы мази на основе бентонитовой глины с содержанием жидкого экстракта шалфея мускатного.

Заготовку сырья производили в фазе массового цветения в июне-июле 2019 г. на Южном склоне Гиссарского хребта ущелья реки Такоб, расположенной на территории Варзобского района Республики Таджикистан на высоте 1800-2000 м над уровнем моря.

Отбор образцов бентонитовой глины на Султанабадском месторождении производился на площади около одного гектара. На этой территории выкапывали ямы глубиной 70–80 см, которые служили основным источником для отбора образцов на большой поверхности и достаточной глубине.

Все вспомогательные вещества, которые использованы при выполнении работы отвечали требованиям ГФ РФ, ГФУ или мировым фармакопеям.

Алгоритм разработки состава и технологии мази на основе бентонитовой глины с жидким экстрактом шалфея мускатного, произрастающего в РФ представлен в виде схемы в таблице 1.

Таблица 1. - Методология экспериментальных исследований

Этап I. ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЛОК		
Патентный поиск	Литературный поиск	Поиск в сети Internet
Этап II. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ БЛОК		
Получение жидкого экстракта шалфея мускатного	Изучение технологических свойств измельченных листьев шалфея мускатного	
	Выбор оптимального экстрагента, степени измельчения сырья и метода экстракции	
	Стандартизация жидкого экстракта шалфея мускатного	
	Изучение антимикробной активности жидкого экстракта шалфея мускатного	

Продолжение таблицы 1

Подготовка бентонитовой глины	Отмучивание глины, центрифугирование, высушивание, механическая обработка	
	Стандартизация бентонитовой глины	
Разработка состава и технологии мази	Изучение реологических свойств бентонитовой мазевой основы	
	Сравнительные исследования реологических, биофармацевтических и микробиологических свойств модельных образцов мази с жидким экстрактом	
	Стандартизация мази, установление сроков и условий хранения мази с жидким экстрактом шалфея мускатного	
Этап III. БЛОК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ		
Изучение биологической безвредности мази	Изучение ранозаживляющей активности мази	Изучение антимикробной активности мази

Результаты работы. Растительное сырье имеет многокомпонентный химический состав и сложную морфологическую структуру, которые существенно влияют на эффективность процесса экстракции. Поэтому первыми были проведены экспериментальные исследования по определению основных физико-химических и технологических свойств измельченных листьев шалфея мускатного (ШМ), произрастающего в Таджикистане (таблица 2).

С целью изучения извлекающей способности водно-этанольной смеси разной концентрации были проведены исследования по определению выхода экстрактивных веществ из листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане. Водно-этанольную смесь использовали в концентрации 30%, 40%, 50%, 60%, и 70%. Результаты зависимости количества извлеченных экстрактивных веществ от концентрации водно-этанольной смеси приведены на рисунке 1.

Таблица 2. - Физико-химические и технологические свойства сырья шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане

Фармако-технологический параметр	Результаты определений
Содержание влаги (потеря в массе при высушивании), %	9,90 ± 0,06
Зола общая, %	10,56 ± 0,09
Размер частиц, мм	1,0-3,5
Содержание экстрактивных веществ, %	30,32 ± 0,89
Удельная масса, г/мл	1,95 ± 0,027
Объемная масса, г/мл	0,34 ± 0,001
Насыпная масса, г/мл	0,56 ± 0,002
Пористость слоя сырья	0,82 ± 0,02
Порозность сырья	0,7151 ± 0,0083

Продолжение таблицы 2

Свободный объем слоя сырья	0,71 ± 0,04
Коэффициент набухания ЛРС в воде <i>P</i> (Кн)	9,5
Коэффициент набухания ЛРС в этаноле (96 %) <i>P</i> (Кн)	8,0
Коэффициент поглощения ЛРС в воде <i>P</i> (Кп)	6,0
Коэффициент поглощения ЛРС в этаноле (96%) <i>P</i> (Кп)	3,5

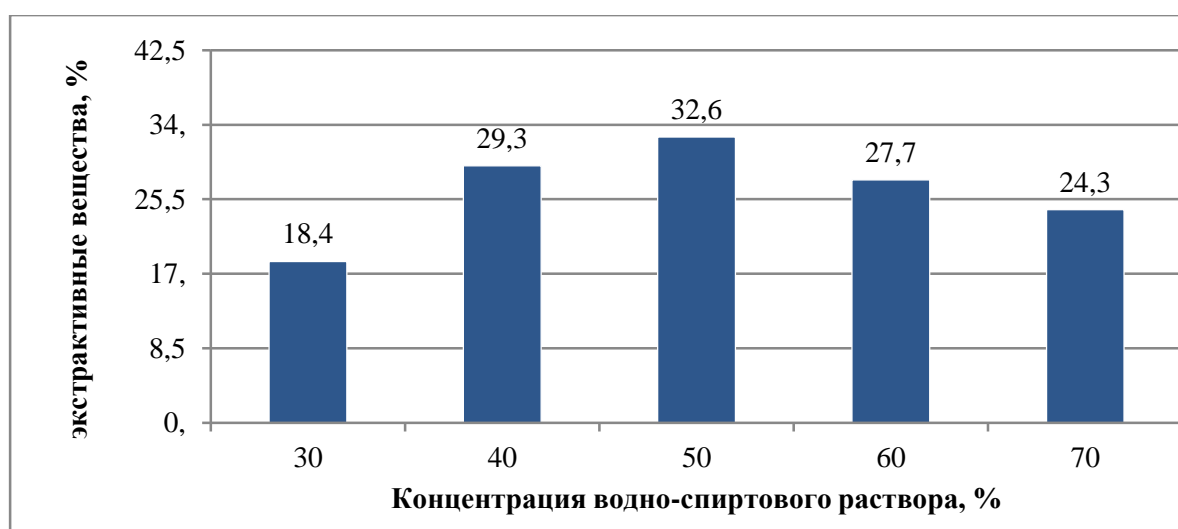


Рисунок 1. - Выход экстрактивных веществ в зависимости от концентрации водно-этанольного раствора

Как видно из рисунка 1, максимальный выход экстрактивных веществ из листьев ШМ, произрастающего в Таджикистане, в количестве 32,6% наблюдается при использовании в качестве экстрагента 50%-ю водно-этанольную смесь.

В разработке технологии экстракции при получении жидких экстрактов не менее важно определить количество экстрагента необходимое для полного истощения сырья. Согласно определению, жидкие экстракты – это жидкие концентрированные водно-этанольные извлечения из ЛРС, получаемые в соотношении 1 : 1. Поскольку жидкие экстракты являются концентрированными извлечениями, то для максимального извлечения БАВ используется заведомо избыточное количество экстрагента, которое затем необходимо упаривать до соотношения 1 : 1. С целью определения числа *n* – количества объемов экстрагента, необходимого для полного истощения сырья были проведены исследования динамики процесса экстракции методом перколяции.

При изучении динамики процесса экстракции были рассчитаны такие критерии характеризующие процесс экстракции, как: содержание сухого остатка в отдельно собранных объемах жидкого извлечения (отпусках) и в суммарных извлечениях, собранных на каждой следующей ступени экстракции (*C_n*, %), содержание экстрактивных веществ в суммарных извлечениях (*D_n*,%) на каждой ступени экстракции. Результаты исследования динамики процесса экстракции представлены на рисунке 2 и рисунке 3.

В эксперименте использовали измельченные листья ШМ размером 1-3,5 мм. Скорость перколяции составляла 1 капля – 1 сек. В процессе перколяции осуществляли последовательный сбор извлечений (отпусков) в количестве 100 мл, равном массе сырья (100 г), т. е. в соотношении 1:1 (массо-объемное соотношение).

Исходя из данных, представленных на рисунке 2 и рисунке 3 видно, что при соотношении сырье: экстрагент от 1:1 до 1:6 на каждой ступени экстракции происходит существенное увеличение количества выхода экстрактивных веществ. Последующее увеличение числа объемов экстрагента выше 6 в незначительной степени увеличивает выход биологически активных веществ.

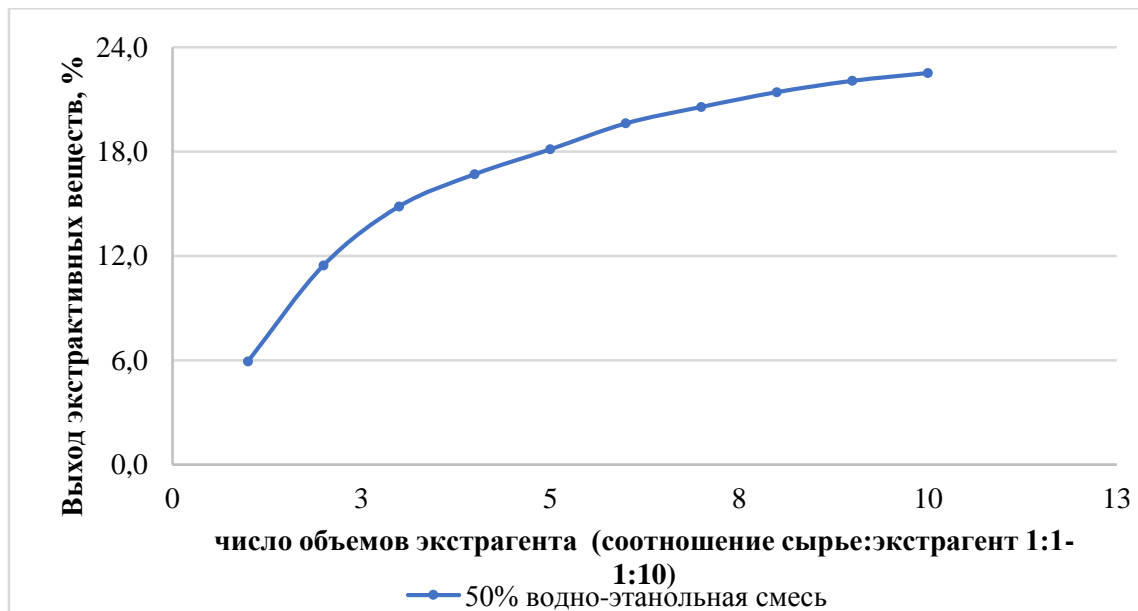


Рисунок 2. - Динамика выхода экстрактивных веществ в жидких извлечениях (отпусках)

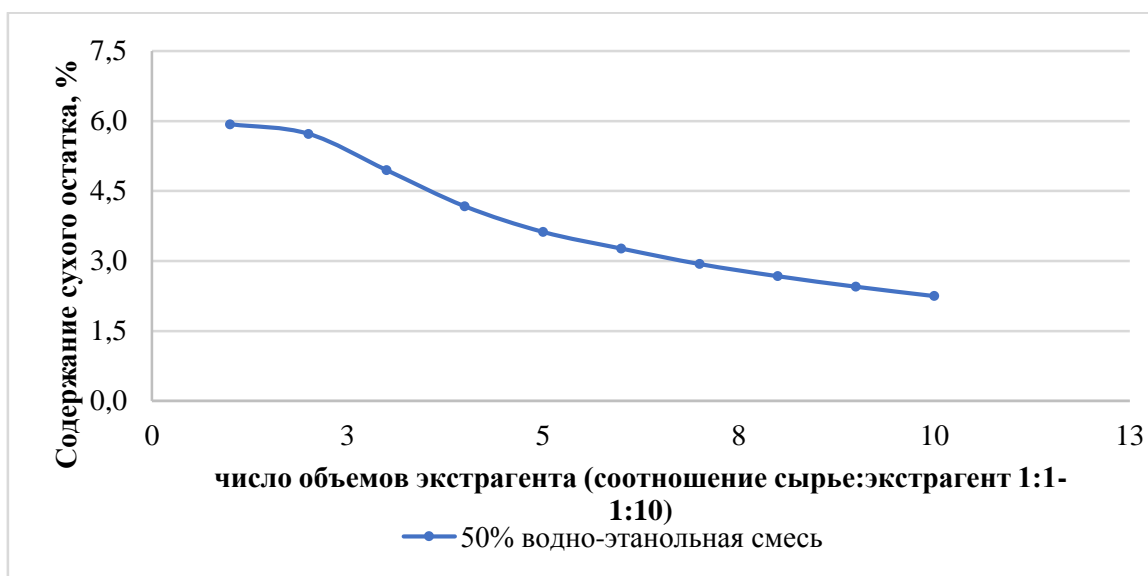


Рисунок 3. - Динамика уменьшения сухого остатка в жидких извлечениях (отпусках)

Таким образом, рационально использовать соотношение сырье : экстрагент как 1:6 при перколяции, т. е. число объемов экстрагента, необходимое для истощения сырья равно 6.

Не менее важным технологическим фактором, который существенно влияет на эффективность экстракции, является размер частиц растительного сырья. Результаты изучения влияния степени измельчения листьев шалфея мускатного на выход флавоноидов и экстрактивных веществ приведены в таблице 2. Жидкие экстракты из фракционированного сырья листьев ШМ, произрастающего в Таджикистане, получали методом реперколяции, как экстрагент использовали 50% водно-этанольную смесь. Результаты количественного

определены суммы флавоноидов в пересчете на кверцетин в жидких экстрактах листьев шалфея мускатного представлены в таблице 3.

Таблица 3. - Количество извлекаемых БАВ в зависимости от степени измельчения листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане

Размер частиц сырья, мм	Содержание экстрактивных веществ, %	Содержание флавоноидов, %
1,0-2,5	32,37 ± 0,05	0,21 ± 0,01
2,5-5	26,37 ± 0,05	0,24 ± 0,02
5-7,5	25,04 ± 0,02	0,22 ± 0,02
7,5-10,0	21,02 ± 0,03	0,19 ± 0,04
10,0-15,0	19,08 ± 0,05	0,18 ± 0,01
p	<0,05	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей (по H-критерию Крускала-Уоллиса)

Как видно из данных таблице 3, степень измельчения листьев ШМ, оказывает влияние на высвобождение БАВ из сырья. С фракции ЛРС размером 1,0-2,5 мм экстрагируется 32,37% экстрактивных веществ и 0,21 % флавоноидов, что несколько ниже фракции 2,5-5 мм, где экстрагируется 0,24% веществ. Исходя из полученных данных, рационально использовать фракцию сырья 1,0-5,0 мм для процесса экстракции.

Следующий этап исследований был направлен на обоснование оптимального метода экстракции БАВ из листьев ШМ, произрастающего в Таджикистане. Для исследований были выбраны классические методы экстрагирования: мацерация с принудительной циркуляцией экстрагента, перколяция и реперколяция. Результаты исследований приведены в таблице 4.

Таблица 4. - Количество извлекаемых БАВ в зависимости от метода экстракции листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане

Метод экстракции	Экстрагент	Содержание экстрактивных веществ, %	Содержание флавоноидов, %
Мацерация с принудительной циркуляцией	Вода	21,3 ± 0,03	0,08 ± 0,002
	Этанол 30%	16,7 ± 0,05	0,11 ± 0,010
	Этанол 50%	26,05 ± 0,015	0,19 ± 0,050
	Этанол 70%	17,9 ± 0,004	0,07 ± 0,012
Перколяция	Вода	28,9 ± 0,05*	0,09 ± 0,031*
	Этанол 30%	18,01 ± 007	0,12 ± 0,020*
	Этанол 50%	30,6 ± 0,02	0,21 ± 0,010*
	Этанол 70%	22,01 ± 0,03*	0,18 ± 0,030*

Продолжение таблицы 4

Реперколяция	Вода	29,09 ± 0,05*	0,10 ± 0,002*.#
	Этанол 30%	18,4 ± 0,06	0,15 ± 0,040*.#
	Этанол 50%	32,6 ± 0,04*.#	0,23 ± 0,020*.#
	Этанол 70%	24,31 ± 0,04*	0,20 ± 0,03*.#

Примечание: * $p < 0,05$ – статистическая значимость различия показателей при сравнении с таковыми при методе Мацерация с принудительной циркуляцией; # $p < 0,05$ при сравнении с таковыми показателями при перколяции (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из данных таблице 4., метод экстрагирования и концентрация водно-этанольного раствора существенно влияют на экстракцию БАВ из листьев ШМ. Не зависимо от метода экстракции максимальное извлечение флавоноидов обеспечивает использование 50% водно-этанольного раствора, что коррелирует с количеством извлеченных экстрактивных веществ из сырья.

На основании полученных данных была разработана технологическая схема получения жидкого экстракта листьев ШМ, произрастающего в Таджикистане.

При терапии раневого процесса бентонитовые глины выступают не только как носители активных веществ, но и как среда, способная очищать рану от раневого экссудата. Очистку бентонитов проводили методом отмучивания с последующей активацией и механической обработкой.

Таким образом, изучение физико-химических и технологических свойств бентонитовых глин осуществлялось в пределах показателей на соответствие фармакопейной статье PhEur 6.4.: описание, идентификация, микробиологическая чистота, рН, потеря в массе при высушивании, объем осадка (объем седиментации), способность к набуханию, дисперсность порошка, крупные частицы. Результаты представлены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5. - Фармакопейные показатели качества бентонитовой глины

Наименование	Требования PhEur 6.4	Показатель
описание		Порошок светло-серого цвета, без запаха, практически не растворим в воде и в органических растворителях
идентификация	+	+
микробиологическая чистота	$\leq 10^3$ КОЕ/г	Общее число аэробных бактерий - 50 КОЕ/г, общее число дрожжей и грибов меньше - 10 КОЕ/г.
рН (2% суспензия)	9.0–10.5	7,5 ± 0,05
потеря в массе при высушивании	$\leq 15\%$	8,1 ± 0,05
объем осадка (объем седиментации)	≤ 2 мл	0,2-0,5 мл
способность к набуханию	≥ 22 мл	29,8-30,2 мл

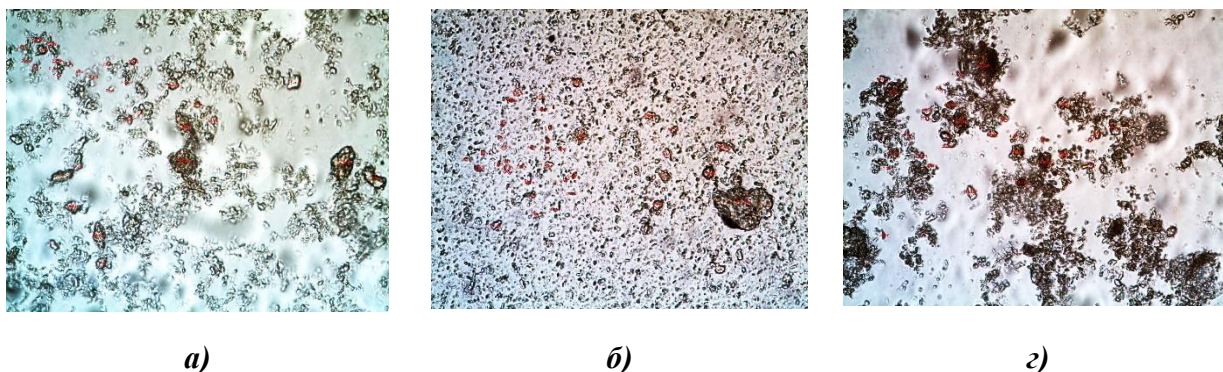
Продолжение таблицы 5

тонкость порошка (измельченность)	+	<32 мкм (фракция)
крупные частички	≤ 0.5%	< 0,5%

Таблица 6. - Технологические характеристики бентонитовой глины

Наименование	Показатель
Основная фракция	Менее 0,1 мм – 95 %
Макс. насыпная плотность, г/мл	0,820±0,050
Сыпучесть, г/с	3,50±0,05
Угол естеств. откоса, °	36-45
Адсорбционная активность, мг/г	62,0±0,2
Емкость катионного обмена, мг×экв	19,4

Были приготовлены суспензии бентонита в глицерине, макрогол 400 и пропиленгликоле, приготовленных в соотношении 1:1. Результаты микроскопических исследований представлены на рисунке 4.



а)

б)

в)

**Рисунок 4. - Микрофотографии суспензий бентонита:
а) в макрогол 400; б) в глицерине; в) в пропиленгликоле**

Как видно из рисунка 4, бентонит набухает в предложенных растворителях в разной степени. Равномерное распределение частиц бентонита по всему объему дисперсионной среды наблюдается в глицерине. Таким образом, с целью разработки мази на основе бентонитовой глины с содержанием ЖЭЛШМ, произрастающего в Таджикистане, были приготовлены суспензии бентонитовой глины, состав которых приведен в таблице 7.

Таблице 7. - Состав суспензий бентонита

Компоненты	Состав, %			
	№1	№2	№3	№4
Бентонитовая глина	10,0	15,0	20,0	25,0
Глицерин	25,0	25,0	25,0	23,0
Вода очищенная	65,0	60,0	55,0	52,0

Продолжение таблицы 8

Масло подсолнечное									82,8
Глицерин			23		6	20	5		
Эмульгатор №1							15		
Вода очищенная			42	54	79	64	65		

Приготовленные общепринятыми методом образцы, после их структурирования в течении суток, подвергались реологическим исследованиям. результаты реологических исследований представлены на рисунке 6. Как видно из приведенных данных, образцы мази отличаются профилем реологического поведения что обусловлено их физико-химическими свойствами коагуляционной структуры. Среди 9 образцов мази представлены липофильные, гидрофильные и эмульсионные дисперсные системы, реологическое поведение которых кардинально отличается. Так образцы №1 и №2 относятся к липофильным системам, имеют высокие структурно-механические свойства, которые выражаются в значительной площади петли гистерезиса и предела течения.

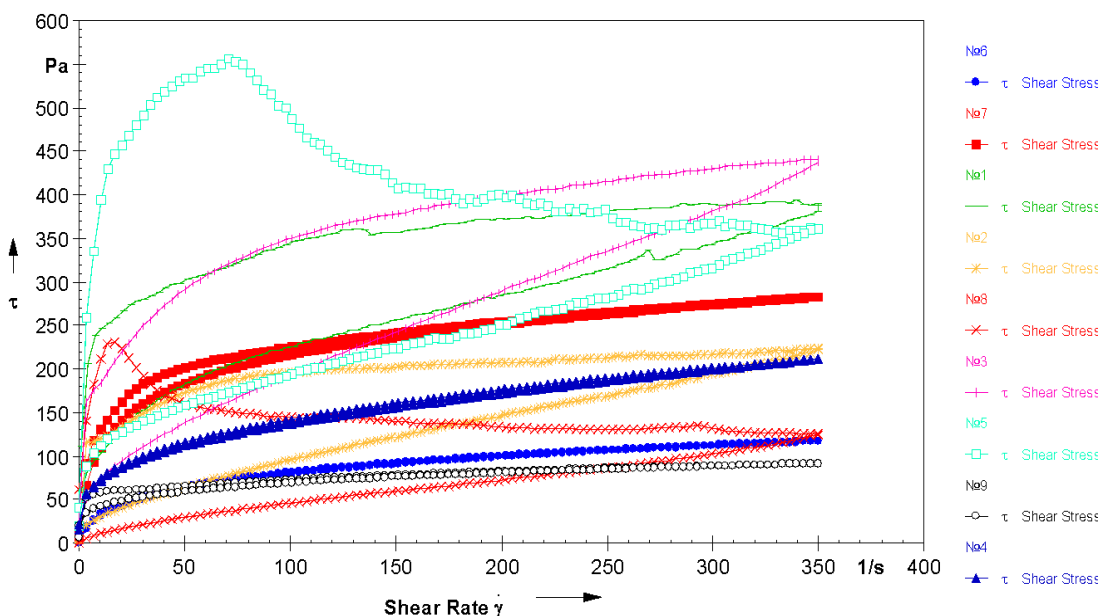


Рисунок 6. - Реограммы течения мазей с содержанием жидкого экстракта шалфея мускатного

Такие системы в большей степени подвержены динамическому разжижению, так как нисходящая кривая находится на отдаленном расстоянии от восходящей кривой. Подробными реологическими свойствами обладает образец №3, который представляет собой гидрофильную макрогольную дисперсную систему. Образцы №5 и №8 являются эмульсионными гетерогенными дисперсными системами, масляная фаза которых отличается как качественно, так и количественно, что и обуславливает их реологический профиль. Образцы №6, №7 и №9 представляют гелевые дисперсные системы, образцы №6 и №7 – гидрогели, образец №9 – олеогель. Характерной особенностью реологического поведения гелей является незначительная площадь петли гистерезиса, т. е. восходящие и нисходящие кривые практически накладываются друг на друга. Образец №4, приготовленный на основе бентонита по совокупности структурно-механических свойств, занимает промежуточное положение между гидрофобными мазями и гелевыми образцами.

Для полной характеристики физической стабильности исследуемых образцов мази были проведены тесты коллоидной и термической стабильности (таблица 9).

Таблица 9. - Термическая и коллоидная стабильность мазей

Стабильность	Образец мази								
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9
Коллоидная	-	+	+	+	-	+	+	+	-
Термическая	-	+	+	+	-	+	+	+	-

Как видно из представленных результатов, образцы № 1, №5 и №9 не прошли тест, что является следствием разной полярности компонентов основы и ЖЭЛШМ. Остальные образцы мази изучались на предмет их биофармацевтических свойств. С этой целью в работе была использована модифицированная методика агаровых пластинок, основанная на физико-химическом определении диффузии веществ в агаровый гель, к которому добавляли реактив (раствор КОН с соединениями флавоноидной структуры образует окраску желтого цвета) с целью прогнозирования биодоступности. Результаты исследований представлены в таблице 10.

Таблица 10. - Динамика высвобождения биологически активных веществ

Номер образца	Время, час					
	0,5	1,0	2,0	3,0	6,0	24,0
	Диаметр окрашенных зон, мм					
2	0	8,1±0,1	9,8±0,1	16±0,1	19,1±0,1	19,1±0,1
3	0	9,1±0,1	10,0±0,1	18,2±0,1	20,5±0,1	22,5±0,1
4	0	9,5±0,1	10,3±0,1	18,8±0,1	21,3±0,1	22,5±0,1
6	0	9,6±0,1	10,5±0,1	18,3±0,1	19,4±0,1	20,0±0,1
7	0	9,2±0,1	10,1±0,1	17,5±0,1	19,1±0,1	20,0±0,1
9	0	9,3±0,1	10,5±0,1	17,6±0,1	19,5±0,1	21,0±0,1
p		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между образцами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса)

Результаты диффузии БАВ указывают на то, что высвобождение веществ флавоноидной структуры происходит с разной интенсивностью из мазей, что обусловлено сродством гидрофильного характера мазей и агарового геля. Мазь на основе бентонита (образец №4) по интенсивности БАВ сопоставима из мазью на макрогальной основе (образец №3).

При исследовании дегидратирующей активности мазей с ЖЭЛШМ (рисунок 7.) было установлено, что образец мази №3, изготовленный на макрогальной основе, имеет 474% осмотической активности на 6-й час эксперимента, что является особенностью макроголов.

Мазь на основе бентонитовой глины (образец №4) имеет умеренную дегидратирующую активность, что позволяет ее использовать на 2-й и 3-й фазе раневого процесса, в том числе и при ожоговых ранах.

Таким образом, комплекс проведенных экспериментальных исследований по

сравнительным исследованиям реологических и биофармацевтическим свойств мазей с ЖЭЛШМ, позволяет предложить мазь на основе бентонитовой глины для дальнейших фармакологических и микробиологических исследований.

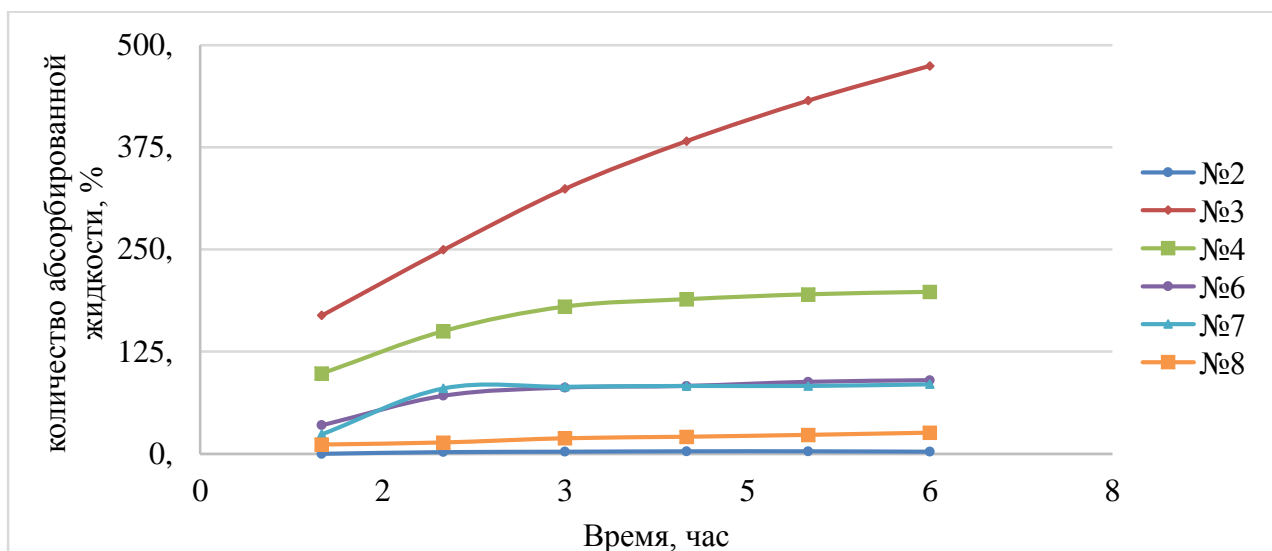


Рисунок 7. - Исследование динамики дегидратирующих свойств мазей с ЖЭЛШМ

С целью определения концентрации ЖЭЛШМ в составе мази была изучена его антибактериальная активность. При анализе литературных данных и собственных предварительных исследований остановились на предполагаемом диапазоне концентраций ЖЭЛШМ от 5 до 15 % в составе разрабатываемой мази. Исследуемые образцы были проверены в отношении широкого спектра микроорганизмов, рекомендованных ВОЗ при анализе антимикробной активности: *Staphylococcus aureus* ATCC 25293, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885/653.

Антимикробную активность ЖЭЛШМ проводили в условия *in vitro* методом диффузии в агар (метод «колодцев») (таблица 11).

Таблица 11. - Результаты изучения микробиологической активности жидкого экстракта шалфея мускатного

Образец (концентрация ЖЭЛШМ)	Культура микроорганизмов					
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>C. ablicans</i>
	Диаметр зоны задержки роста микроорганизмов (среднее значение и стандартное отклонение), мм					
ЖЭЛШМ	21,0±0,7	22,9±0,5	20,5±0,3	-	-	-
№1 (5 %)	13,2±0,4	13,0±0,6	-	-	-	-
№2 (7,5 %)	16,4±0,7	16,8±0,5	17,0±0,4	-	-	-
№3 (10 %)	20,0±0,4	20,4±0,5	19,5±0,6	-	-	-
№4 (12,5 %)	20,5±0,5	21,3±0,4	19,5±0,5	-	-	-
№5 (15 %)	20,9±0,7	22,8±0,5	20,0±0,3	-	-	-
p	<0,001	<0,001	<0,05			

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между образцами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса); * - «-» - зона задержки роста микроорганизма отсутствует

Микробиологические исследования показали умеренный и высокий уровень антимикробной активности выбранных концентраций ЖЭЛШМ в отношении тест-штаммов грамположительной культуры *Staphylococcus aureus*, споровой культуры *Bacillus subtilis*, грамотрицательной культуры *Escherichia coli* и отсутствие антимикробной активности в отношении бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus vulgaris*, и грибов *Candida albicans*.

С увеличением концентрации жидкого экстракта шалфея мускатного (образцы №1-3) происходило существенное повышение антимикробного действия по отношению к *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, при отсутствии задержки роста *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* и *Candida albicans*.

Результаты исследования свидетельствуют, что образец №3 проявляет выраженную антимикробную активность в отношении *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis*. Повышение концентрации жидкого экстракта шалфея мускатного (образцы № 4-5) не приводит к существенному увеличению антимикробной активности. Таким образом, в качестве действующей концентрации ЖЭЛШМ, предполагаемой для введения в состав разрабатываемой лекарственной формы, остановились на концентрации 10 %.

В результате теоретических и экспериментальных исследований, представленных в разделах диссертационной работы обосновано состав мази с ЖЭЛШМ для лечения раневого процесса на 2-й и 3-й фазах, который включает ЖЭШМ -10%, бентонитовую глину – 25%, глицерина – 23% и воды очищенной до 100%.

На основании проведенного комплекса токсикологических исследований можно утверждать об отсутствии токсического действия мази Салвит с ЖЭЛШМ при длительном (30 дней) нанесении на кожу. Результаты исследования показали, что мазь Салвит с ЖЭЛШМ в дозах 1500 и 2800 мг/кг при длительном нанесении на кожу крысам (самцам, самкам)

- не вызывает в местах нанесения раздражающего действия,
- не влияет на общее состояние и поведение животных,
- не вызывает у животных признаков интоксикации,
- не оказывает влияние на общетрофические процессы, клинические и биохимические показатели крови и показатели функционального состояния почек, ЦНС и ЭКГ-параметры.

Выводы

1. По результатам проведенного анализа первоисточников установлено, что растения рода шалфей обладают широким терапевтическим потенциалом в силу разнообразного химического состава, который зависит от климатических условий произрастания лекарственного растения. Показана актуальность разработки технологии получения ЖЭЛШМ, произрастающего в Таджикистане как источника АФИ и как готовой лекарственной формы [1-А, 3-А, 5-А, 8-А].
2. Растущий интерес к использованию глинистых минералов в качестве основ-носителей АФИ и наличие месторождений бентонитовых глин в РТ создает предпосылку разработки технологий рационального использования природного достояния страны [4-А].
3. Проведены исследования по изучению физико-химических и технологических свойств сырья листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане. Комплексно изучено влияние условий экстракции (концентрация водно-этанольного раствора, степень измельчения сырья, метод экстракции) на степень извлечения биологически активных веществ. Установлено, что использование 50% водно-этанольной смеси обеспечивает максимальное извлечение флавоноидов не зависимо от используемого метода экстракции. Реперколяция с делением сырья на равные части является наиболее эффективным методом экстракции среди исследованных [2-А,3-А, 5-А,9-А].

4. Проведены исследования по идентификации полифенольных и терпеновых соединений в ЖЭЛШМ с помощью качественных реакций и ТСХ, разработаны методики количественного определения данных групп БАВ. Разработаны методики контроля качества и спецификация на ЖЭЛШМ, изучена стабильность экстракта при хранении [5-А, 9-А].
5. Проведены исследования на соответствие бентонитовой глины Султонободского месторождения фармакопейным показателям качества [7-А].
6. Проведены комплексные исследования по разработке состава и технологии мази с ЖЭЛШМ, изучено структурно-механические, физико-химические и биофармацевтические свойства мази, на основании которых было проанализировано поведение мази на бентонитовой основе в сравнении с традиционными носителями гидрофильного, гидрофобного и дифильного характера. На основании изучения антимикробной активности мази была обоснована концентрация ЖЭЛШМ в количестве 10,0% [4-А, 7-А, 13-А].
7. Разработаны методики идентификации терпеноидов и флавоноидов, методы количественного обнаружения флавоноидов в составе мази, проведена валидация аналитических методик. Разработана спецификация на препарат «Салвит» и проект методик контроля качества. Изучено стабильность мази при хранении и установлено срок годности 2 года [13-А].
8. Исследована биологическая безвредность мази Салвит, изучение репаративной активности свидетельствует о интенсификации скорости формирования грануляционной ткани и эпителизации раны при ее использовании на этапе доклинических лабораторных исследований. Микробиологические исследования свидетельствуют о высокой активности в отношении культур *S. aureus*, *B. subtilis*, и *E. Coli* [6-А, 13-А].
9. На основе проведенных физико-химических, химических, фармако-технологических, биофармацевтических и биологических исследований разработана и утверждена ФС и технологический регламент. Технологический регламент апробирован в промышленных условиях.

Рекомендации по практическому использованию результатов

Разработанная жидкая лекарственная форма и мази Салвит могут быть зарегистрированы как лекарственный препарат, а разработанная технология ЖЭЛШМ и мази Салвит может представлять интерес для производителей лекарственных препаратов из растительного сырья. Разработанные методики могут быть использованы в лабораториях для обнаружения и количественного определения БАВ в растительном сырье листьев шалфея мускатного и лекарственных препаратов из этого ЛРС [12-А].

Список научных публикаций соискателя ученой степени Статьи в рецензируемых журналах

[1-А]. Махсудов К.С. Фармакогностическое исследование растений рода *SALVIA* L., произрастающего в Таджикистане и перспективы их использования в фармации [Текст] / К.С. Махсудов, А.У. Рахмонов, Р.С. Мусоев, С.М. Мусозода, О.С. Шпичак // Наука и инновация. – 2019. - №3. – С.86-92.

[2-А]. Махсудов К.С. Фармако-технологического исследования листьев шалфея мускатно (*folia Salvia sclarea* L.,) произрастающего в Таджикистане [Текст] / К.С. Махсудов, А.У. Рахмонов, Р.С. Мусоев, С.М. Мусозода, М.Н. Саидова, О.С. Шпичак // Наука и инновация. – 2019. - №4. – С.68-72.

[3-А]. Махсудов К.С. Анатомического строение ассимиляционного аппарата шалфея мускатного (*Salvia sclarea* L.), произрастающего в Таджикистане [Текст] / С.М. Мусозода, А.У.

Рахмонов, К.С. Мухсудов, О.С. Шпичак, Р.С. Мусоев, Ш.С. Холова, Г.Н. Эргашова // Наука и инновация. – 2019. - №4. – С.134-140.

[4-А]. Махсудов К.С. Изучение структурно-механических свойств мази с жидким экстрактом шалфей мускатного, произрастающего в Таджикистане / [Текст] / К.С. Махсудов, А.У. Рахмонов, С.М. Мусозода, О.С. Шпичак // Наука и инновация. – 2020. - №4. – С.82-86.

[5-А]. Махсудов К.С. Разработка технологии жидкого экстракта листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане [Текст] / К.С. Махсудов, А.У. Рахмонов, Ф.И. Наджмидинов, С.М. Мусозода, Ф.Д. Давроншозода // Наука и инновация. – 2021. - №1. – С.44-51.

[6-А]. Махсудов К.С. Исследование биологической безвредности мази Салвит [Текст] / К.С. Махсудов // Наука и инновация. – 2021. - №2. - С.29-41.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

[7-А]. Махсудов К.С. Разработка состава мази с жидким экстрактом шалфея мускатного [Текст] / К.С. Махсудов, А.У. Рахмонов, С.М. Мусозода // Материалы республиканской научно- теоретической конференции, посвященной «5500-летию древнего Сарказма», «700-летию выдающегося таджикского поэта Камила Худжанда» и «20-летию изучения и развития естественных, точных и математических наук в сфере науки и образования (2020-2040)». - Душанбе, 2020. – С.218.

[8-А]. Махсудов К.С. Фотохимическое исследование шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане [Текст] / К.С. Махсудов, Р.С. Мусоев, А.У. Рахмонов // Материалы республиканской научно- теоретической конференции, посвященной «5500-летию древнего Сарказма», «700-летию выдающегося таджикского поэта Камила Худжанда» и «20-летию изучения и развития естественных, точных и математических наук в сфере науки и образования (2020-2040)». - Душанбе, 2020. – С.216.

[9-А]. Махсудов К.С. Разработка технологии получения жидкого экстракта листьев шалфея мускатного (*salvia sclarea* L.), произрастающего в Таджикистане [Текст] / К.С. Махсудов, А.У. Рахмонов, С.М. Мусозода, Ф.Д. Давроншозода, О.С. Шпичак // Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних та косметичних лікарських засобів. – Харьков, 2020 – С. 98-101.

[10-А]. Махсудов К.С. Микроскопическое исследование листьев шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане [Текст] / К.С. Махсудов, С.М. Мусозода, О.С. Шпичак, А.У. Рахмонов, Р.С. Мусоев, М.В. Марченко // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології, IV Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції. - Харьков, 2019. – С.351 - 352.

[11-А]. Махсудов К.С. Анализ рынка лекарственных средств ранозаживляющего действия в Республика Таджикистан [Текст] / К.С. Махсудов, А.У. Рахмонов, С.М. Мусозода, Давтян Л.Л., О.С. Шпичак // Сборник материалов XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов (6-9 апреля 2020 года). - Видокс, 2020. – С. 65.

Патенты

[12-А]. Малый патент на изобретение ТЛ 1094 Республика Таджикистан. «Антибактериальная мазь» / Махсудов К.С., Рахмонов А.У., Мусоев Р.С, Мусозода С.М., Давроншозода Ф.Д, Рахимова М.Х, № 2001418; заявл. 17.03.2020; опубл. 04.06.2020.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АФИ – активный фармацевтический ингредиент
БАВ – биологически активные вещества
ГФРФ – Государственная фармакопея Российской Федерации
ГФУ – Государственная фармакопея Украины
ЖЭЛШМ – жидкий экстракт листьев шалфея мускатного
ЛРС – лекарственное растительное сырье
МКК – методики контроля качества
МЛФ – мягкая лекарственная форма
НД – нормативная документация
РТ – Республика Таджикистан
ТСХ – тонкослойной хроматографии
ФС – фармакопейная статья
ШМ – шалфей мускатный (*Salvia sclarea L.*)

ДОНИШГОҲИ МИЛЛИИ ТОҶИКИСТОН

УДК: 615. 1/.4 (575.3)

Ба ҳуқуқи дастнавис

МАХСУДОВ ҚОБИЛҶОН САИДМАҲДИЕВИЧ

**КОРКАРДИ ТАРКИБ ВА ТЕХНОЛОГИЯИ ШАКЛИ ДОРУҲОИ
ТАЪСИРНОКИАШОНИ ЗИДДИМИКРОБӢ ВА ҶАРОҲАТДАРМОНӢ ДАР АСОСИ
МАРМАРАКИ МУСКАТ, КИ ДАР ТОҶИКИСТОН МЕРӢЯД**

АВТОРЕФЕРАТИ

диссертатсия барои дарёфти дараҷаи илмии доктори фалсафа (PhD), доктор аз рӯи ихтисоси
6D110401– Технологияи ҳосил кардани доруҳо

Душанбе – 2023

Кори илмӣ дар кафедраи технологияи фарматсевтӣ ва фармакологияи Донишгоҳи миллии Тоҷикистон омода гардидааст.

Роҳбари илмӣ:	Мусозода Сафол Мираҳмад – доктори илмҳои фарматсевтӣ, профессори кафедраи технологияи фарматсевтӣ ва фармакологияи Донишгоҳи миллии Тоҷикистон
Муқарризони расмӣ:	Маҳмудҷонова Камила Султановна – доктори илмҳои фарматсевтӣ, профессор, котиби илмии Шурои олимони Институти илмию таҳқиқотии назди Агентии рушди соҳаи фарматсия (ш. Тошканд, Ҷумҳурии Узбекистон)
	Муҳиддинов Зайниддин Қамарович , доктори илмҳои химия, профессор, сарҳодими илмии Институти химияи ба номи В.И. Никитини АМИТ (ш. Душанбе, Тоҷикистон)
Муассисаи тақриздиханда:	Институти фарматсевтии Тошканд, кафедраи технологияи саноатии маводи доруворӣ (ш. Тошканд, Ҷумҳурии Узбекистон)

Ҳимояи диссертатсия рӯзи «___» _____ соли 2023 соати «___» дар ҷаласаи шурои диссертатсионии **БД.КOA-031**-и назди Муассисаи давлатии таълимии «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» бо нишони 734003, шаҳри Душанбе, ноҳияи Сино, кӯчаи Сино, 29-31 доир мегардад.

Бо диссертатсия ва автореферат дар китобхонаи Муассисаи давлатии таълимии «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» бо нишони 734003, шаҳри Душанбе, ноҳияи Сино, кӯчаи Сино, 29-31 ва дар сомонаи расмии www.tajmedum.tj шинос шудан мумкин аст.

Автореферат «___» _____ соли 2023 фиростода шуд.

**Котиби илмии шурои
диссертатсионӣ,
номзади илмҳои фарматсевтӣ**

У.П. Юлдашова

Муқаддима

Мубрамият. Истифодаи растаниҳои худрӯйи шифобахш дар тибби анъанавӣ ва тибби мардумӣ авҷи нави эътирофи худро аз сар гузаронида истодааст. Ба шарофати шароити мусоиди иқлим навъҳои растаниҳои худрӯйи шифобахш дар Тоҷикистон ниҳоят мухталиф ва ғанӣ мебошанд. Аз рӯйи ҳисобҳои тахминӣ, дар ҷумҳурӣ зиёда аз 150 навъи растаниҳои дар тибби расмӣ истифодашаванда ё барои истифода тавсиягардида ва зиёда аз 1500 навъ растаниҳои, ки дар тибби мардумӣ истифода мешаванд, мерӯяд.

Яке аз навъҳои ояндадори флораи Тоҷикистон Мармараки мускат (*Salvia sclarea L.*) ба ҳисоб меравад, ки дорои фаъолнокии мухталифи биологӣ (зиддиоксидантӣ, зиддиилтиҳобӣ, зиддимикробӣ, таскиндихандагӣ, дармонбахшии ҷароҳатҳо) мебошад, ки ин ба моддаҳои мухталифи дар таркиби ашёи хом мавҷудбуда – равғани эфир, флавоноидҳо, моддаҳои даббоғӣ ва алкалоидҳо вобаста аст. Таҳлили сарчашмаҳои ибтидоӣ аз он шаҳодат медиҳад, ки таҳқиқи растаниҳои навъи мармарак, дар бисёр ҳолатҳо, ба равғанҳои эфирӣ нигаронида шудааст. Бо вучуди ин, дар солҳои охир ба дигар гурӯҳи моддаҳои фаъоли биологӣ, ки аз растаниҳои равъи *Salvia* ҳосил мешаванд, тавачҷуҳи зиёд зоҳир карда мешавад. Таҳқиқоте, ки ба омӯзиши таркиби химиявии мармараки мускати дар Тоҷикистон рӯянда равона гардидаанд ва коркарди минбаъдаи шаклҳои дору бо таъсиринокии зиддиилтиҳобӣ, зиддимикробӣ ва дармонбахшии ҷароҳатҳо барои истифода дар амалияи дерматологӣ вазифаи мубрами технологияи фарматсевтӣ мебошад. Этиологияи ҷараёни ҷароҳат мухталиф мебошад, ҷараёни дармонбахшӣ ва барқарор кардани бофтаҳои душвор буда, таъсири комплекси воситаҳои дорувориро дар ҷараёни регенератсия (таҷдид) тақозо менамояд. Ин мувофиқи мақсад будани истифодаи воситаҳои доруворӣ таъсиринокиашон полимодалиро тақозо менамояд, ки препаратҳои аз растаниҳо ҳосилшуда чунин мебошанд. Гилҳои бентонитӣ дорои хусусиятҳои хуби сорбсионӣ (ҷаббандагӣ) мебошанд, ки ба шарофати ин хангоми истифода ҳамчун асоси мазҳо кодиранд, экссудати фасодро аз сатҳи болои ҷароҳатҳо ҷаббида гиранд.

Ҳамин тавр, технологияи коркарди препарати доруворӣ бо истифода аз захираҳои табиӣи Ҷумҳурии Тоҷикистон қисми таркибии рушди иқтисодии аммлакат ба ҳисоб меравад.

Дарачаи коркарди илмӣи проблемаи омӯхташаванда. Дар рисола натиҷаҳои таҳқиқи фитохимиявии ашёи мармараки мускатӣ (*Salvia sclarea L.*) ва фаъолнокии биологӣи он оварда шудаанд, ки дурнамои объекти таҳқиқотро ҳамчун сарчашмаи иловагӣи ашё барои ҳосил кардани ҷузъҳои фаъоли фарматсевтӣ нишон медиҳад. Дар иртибот ба ин, корҳои илмӣе, ки ба таҳияи технологияи шаклҳои дору дар асоси ашёи ватанӣ бахшида шудаанд, мубрам ба ҳисоб мераванд.

Алокаи тадқиқот бо барномаҳо (лоиҳаҳо) ва мавзӯҳои илмӣ. Кори диссертатсионӣ ташаббусӣ буда, бо мақсади татбиқи иҷрои Паёми Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон, Пешвои миллат Эмомалӣ Раҳмон ба Маҷлиси Олии Ҷумҳурии Тоҷикистон аз 22.12.2017 иҷро шудааст.

Тавсифи умумии кор

Мақсади таҳқиқ. Мақсади таҳқиқ таҳияи технологияи экстракти моеи баргҳои мармараки мускати, ки дар Тоҷикистон мерӯяд, таркиб ва технологияи малҳами дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускатӣ дар асоси гилҳои бентонитӣ, омӯзиши фаъолонокии биологӣи малҳам ва безарарии биологӣи он мебошад.

Объекти таҳқиқ. Баргҳои мармараки мускат (*Salvia sclarea L.*), ки дар Тоҷикистон мерӯяд, экстракти моеи баргҳои мармараки мускат, ашёи хоми табиӣи гили бентонитии кони Султанонод, намунаҳои мази дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускат.

Предмети таҳқиқ. Хусусиятҳои фармакологӣи технологияи ашёи хоми мармараки мускат; моддаҳои фаъоли биологӣи баргҳои мармараки мускат; фаъолнокии биологӣи экстракти моеи баргҳои мармараки мускат; хусусиятҳои фармакологӣи технологӣ ва физиқию

химиявӣи гили бентонитӣ; хусусиятҳои сохторию механикӣ, физикийю химиявӣ ва биофарматсевтии мази дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускат; аз ҷиҳати токсикологӣ безарар будан, фаъолонокии дармонбахшии ҷароҳатҳо ва зиддимикробии мази дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускат.

Вазифаҳои таҳқиқ. Вобаста ба ҳадафи дар кори диссертатсионӣ гузошташуда ҳалли вазифаҳои зерин зарур мебошад:

1. Анҷом додани таҳлили сарчашмаву адабиёти илмӣ доир ба таркиби химиявӣ ва истифодаи растаниҳои шифобахши ҷинси мармарак (*Salvia*) ва гилҳои бентонитӣ дар тиб;

2. Таҳқиқ ва асоснок кардани технологияи оқилонаи ҳосил кардани экстракти моеи баргҳои мармараки мускат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд;

3. Коркарди лоиҳаи усулҳои назорати сифат барои экстракти моеи баргҳои мармараки мускат;

4. Ба таври озмоишӣ (эксперименталӣ) асоснок кардани технологияи тоза кардани гилҳои бентонитӣ ва стандартикунонии он;

5. Коркарди таркиб ва технологияи мазҳои дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускат дар асоси гилҳои бентонитӣ;

6. Таҳқиқи хусусиятҳои сохторию механикӣ, физикийю химиявӣ ва биофарматсевтии мазҳо;

7. Коркарди лоиҳаи усулҳои назорати сифат барои мази дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускат ва муқаррар намудани муҳлати коршоямӣи шакли дору;

8. Таҳқиқи безарарии биологӣ ва фаъолонокии зиддимикробӣ ва дармонбахшии ҷароҳатҳо;

9. Коркарди ҳуҷҷатҳои меъёрию техникӣ – мақолаи фармакопейӣ ва лоиҳаи регламенти техникӣ ба шакли дору.

Навгонии илмӣ таҳқиқ. Навгонии илмӣи кори диссертатсионӣ дар коркарди таркиби мази «Салвит» дар асоси захираҳои табиӣи Тоҷикистон – экстракти моеи баргҳои мармараки мускат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд ва гили бентонитии кони Султонобод ифода меёбад. Навгонии таҳқиқ бо патенти моликияти зеҳнӣ тасдиқ гардидааст.

Аҳаммияти назариявӣ ва илмию амалии кор. Аҳаммияти назариявӣи кори диссертатсионӣ аз коркарди методологияҳои таҳқиқоти озмоишӣ, ки барои ҳосил кардани экстракти моеи баргҳои мармараки мускат ҳамчун шакли тайёри дору ва воситаи доруи маҳини дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускат заруранд, иборат мебошад. Арзиши илмию амалии кори диссертатсионӣ дар ҳосил кардани ду шакли дору – экстракти моеи баргҳои мармараки мускат ва мази дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускат, ки ҳамчун воситаи зиддиилтиҳобӣ, зиддимикробӣ ва воситаи дармонбахшии ҷароҳатҳо барои истифода дар амалияи дерматологӣ пешниҳод гардидаанд, ифода меёбад.

Саҳми шахсии унвонҷӯи дарачаи илмӣ. Кори диссертатсионӣ асари мукаммали илмӣи мустақилона анҷомдодашуда мебошад, ки ба коркарди фарматсевтии таркиб ва технологияи мази дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд, бахшида шудааст. Шахсан аз тарафи муаллиф доир ба мавзӯи кори диссертатсионӣ маълумот ҷустуҷӯ ва таҳлили сарчашмаҳои аввалия анҷом дода шудааст, маҷмуи таҳқиқот доир ба коркарди технологияи ҳосил кардани экстракти моеи баргҳои мармараки мускат ва стандартикунонии он иҷро гардидааст, дар мавриди ҳосил намудани гили бентонитии дорои сифати фармакопейӣ ва стандартикунонии он таҳқиқот анҷом дода шудааст. Таҳқиқот доир ба коркарди таркиби мази дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускат ва омӯзиши хусусиятҳои физикийю химиявӣ, реологӣ ва биофарматсевтии он аз тарафи муаллифи диссертатсия мустақилона иҷро гардидааст.

Бо иштироки муаллиф таҳқиқи фаъолнокии зиддимикробии экстракти моеи баргҳои мармараки мускат ва мази дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускат сурат гирифта,

хамчунин дар самти безарии токсикологӣ ва фаъолнокии биологии маз таҳқиқ анҷом дода шудааст.

Пешниҳоди ҳадафҳо, гузоштани масъалаҳои таҳқиқ, ҳамунин муҳокимаи натиҷаҳои таҳқиқ ва ҷамъбасти намудани хулосаҳои кори диссертатсионӣ бо иштироки роҳбари илмӣ ва олимоне, ки дар якҷоягӣ бо онҳо таҳқиқоти озмоишӣ сурат гирифтаасту ҳаммуаллифони интишороти илмӣ мебошанд, амалӣ гардидааст. Аз қорҳои илмие, ки бо ҳаммуаллифӣ интишор гардидаанд, дар диссертатсия танҳо он муқаррарот ва қорқарду тавсияҳои оварда шудаанд, натиҷаи таҳқиқоти шахсии муаллиф ба ҳисоб мераванд. Саҳми шахсии муаллиф аз рӯи матни диссертатсия, ҳамчунин дар рӯйхати интишороти дар автореферат овардашуда зоҳир мешавад.

Мувофиқати диссертатсия ба шиносномаи илмии ихтисос (формула ва соҳаи таҳқиқ). Соҳаи таҳқиқ ба шиносномаи ҚОА-и назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон аз рӯи ихтисоси 6D110401 – Технологияи ҳосил кардани доруҳо мувофиқат мекунад. Натиҷаҳои таҳқиқоти анҷомдодашуда ба соҳаҳои таҳқиқоти ихтисос аз рӯи бандҳои 1, 3 ва 4-и шиносномаи ихтисоси «Технологияи ҳосил кардани доруҳо» мувофиқат менамояд.

Нуктаҳои ба ҳимоя пешниҳодшаванда. Нуктаҳои асосии кори диссертатсионӣ инҳо мебошанд:

- натиҷаҳои омӯзиши хусусиятҳои фармакологӣю технологияи ашёи хомии баргҳои мармараки мускат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд;
- натиҷаҳои ба таври озмоишӣ асоснок кардани технологияи ҳосил кардани экстракти моеи баргҳои мармараки мускат;
- натиҷаҳои стандартикунонии экстракти моеи баргҳои мармараки мускат ва муқаррар намудани муҳлати қоршоямии он;
- натиҷаҳои омӯзиши фаъолнокии зиддимкробии экстракти моеи баргҳои мармараки мускат;
- натиҷаҳои омода намудани ашёи хомии тағйирнаёбандаи гили бентонитӣ барои истифода бо мақсадҳои фарматсевтӣ ва стандартикунонии он;
- натиҷаҳои таҳқиқоти физикию химиявӣ, сохторию механикӣ ва биофарматсевтӣ доир ба қорқарди таркиб ва технологияи мази дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускат дар асоси гили бентонитӣ;
- натиҷаҳои стандартикунонии маз ва муқаррар намудани муҳлати қоршоямии он;
- натиҷаҳои омӯзиши технологияи безарар будани маз, фаъолнокӣ барои дармонбахшии қароҳатҳо ва фаъолнокии зиддимкробии маз.

Дарҷаи эътимодбахш будани натиҷаҳо. Ҳангоми анҷом додани таҳқиқоти озмоишӣ ашёи хом, реактивҳо ва маводу таҷҳизоти сертификатсияшуда истифода гардидааст. Бо методи қорқарди омӯрӣ эътимоднокӣ ва дурустии натиҷаҳои таҳқиқ муқаррар карда шуд, ки имкон медиҳад, натиҷаҳо боварибахш ҳисобида шаванд.

Тасвибу баррасӣ ва амалӣ гардиондани натиҷаҳои диссертатсия. Натиҷаҳои кори диссертатсионӣ дар Конференсияи илмию назариявӣ бахшида ба «5500-солагии Саразми бостон», «700-солагии шоири барҷастаи тоҷик Қамолӣ Ҳуҷандӣ» ва «20-солагии омӯзиш ва рушди илмҳои табию дақиқ ва математика дар соҳаи илму маориф (солҳои 2020-2040)» (Душанбе, 20-27 апрели соли 2020); Конгресси XXVII милли Россия «Инсон ва дору» (2020), Конференсияи илмию назариявӣ бахшида ба 30-солагии Истиқлолияти давлатии Ҷумҳурии Тоҷикистон, 110-солагии рӯзи таваллуди Шоири халқии Тоҷикистон, Қаҳрамони Тоҷикистон Мирзо Турсунзода, 110-солагии рӯзи таваллуди Нависандаи халқии Тоҷикистон Сотим Улуғзода ва «Бистсолагии омӯзиш ва рушди илмҳои табию дақиқ ва математикӣ дар соҳаи илм ва маориф (солҳои 2020-2040)» (Душанбе, 20-27 апрели соли 2021), Конференсияи байналмилалӣ илмию амалии «Таҳқиқоти бунёдӣ ва табиӣ дар соҳаи технологияи фарматсевтӣ» (ш. Харков, 13 октябри соли 2021), Конференсияи илмию назариявии факултети

фармасевтии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон «Фармасияи тоҷик: имрӯз ва фардо» (Душанбе, 13 апрели соли 2022) пешниҳоду баррасӣ гардидаанд.

Дар асоси тадқиқоти гузаронидашуда мақолаи фармакопоявӣ оид ба баргҳои мармараки мускатӣ «Мармараки мускатӣ баргҳо» (ФС РТ-23-0016-19 аз 03 март 2015сол) ва «экстракти моеи баргҳои мармараки мускатӣ» (ФС МЗиСЗНРТ 23-00-06-22 аз 16 сентябри 2022 сол) таҳия ва аз ҷониби Кумитаи фармакопояи Ҷумҳурии Тоҷикистон тасдиқ карда шуд.

Маводҳои тадқиқотӣ ба раванди таълимии кафедраи технологияи фармасевтии Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино дар мавзӯи «Тадқиқот оид ба таҳияи таркиб ва технологияи малҳами Салвит» (Акти иҷро аз 29 ноябри соли 2022) ва кафедраҳои технологияи дорусозӣ, фармакогнозия, ташкил ва иқтисодиёти фармасевтӣ, фармакология ва фармакологияи клиникӣ, фармасевтӣ. маълумоти НОУ «Институти тиббию иҷтимоии Тоҷикистон» дар мавзӯи «Тадқиқоти фармасевтии баргҳои мармарак, ки дар Тоҷикистон меруянд ва технологияи ба даст овардани экстрактҳои моеи барги мармараки мускати» (Акти иҷро аз 20 сентябри соли 2021).

Муҳокимаи кори диссертационӣ дар ҷаласаи кафедраи технологияи фармасевтӣ ва фармакологияи факултети фармасевтии ДМТ (протоколи №3 аз 21.10.2022), инчунин дар ҷаласаи Шӯрои олимони факултети фармасевтии ДМТ (протоколи №3 аз 2.12.2022с.) доир гардидааст.

Интишорот доир ба мавзӯи диссертатсия. Доир ба мавзӯи диссертатсия 11 мақолаи илмӣ, аз ҷумла 6 мақола дар маҷаллаҳои илмӣ тақризшавандаи дар ҚОА-и назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон бақайдгирифташуда интишор гардида, 5 тезису маъруза дар конференсияҳои илмию амалӣ пешниҳод шудааст, ҳамчунин патенти хурди Ҷумҳурии Тоҷикистон барои ихтироъ ба даст оварда шудааст.

Соҳт ва ҳаҷми диссертатсия. Диссертатсия дар 180 саҳифа омода гардида, аз муқаддима, тавсифи умумии қор, шарҳу тафсири мухтасари адабиёти илмӣ, панҷ боби таҳқиқоти озмоишӣ, хулоса, рӯйхати адабиёт ва замима иборат аст. Кори диссертационӣ 25 расм ва 57 ҷадвалро дар бар мегирад. Ба рӯйхати адабиёт 152 сарчашма ворид гардидааст, ки 59-тои он бо забонҳои хориҷӣ мебошанд.

Қисми асосӣ

Мавод ва методҳои таҳқиқ. Объектҳои аввалияи таҳқиқ баргҳои мармараки мускат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд ва гили бентонитии қони Султанонод буданд. Объектҳои миёндаври таҳқиқ экстракти моеи мармараки мускат ва намунаҳои мази дар асоси гили бентонитӣ тайёршуда, ки дар таркибаш экстракти моеи мармараки мускат дорад, ба ҳисоб мерафтанд.

Тайёр кардани ашёи хом дар давраи ба таври умумӣ гул кардани растанӣ дар моҳҳои июн-июли соли 2019 дар нишебии ҷанубии қаторкӯҳи Ҳисор, дараи дарёи Тақоб, ки дар қаламрави ноҳияи Варзоби Ҷумҳурии Тоҷикистон дар баландии 1800-2000 м аз сатҳи баҳр қарор дорад, сурат гирифт.

Интиҳоби намунаҳои гили бентонитӣ дар қони Султанонод дар майдони қариб як гектар сурат гирифт. Дар ин масоҳат чоҳҳои чуқуриашон 70-80 см кандем, ки ҳамчун сарчашмаи асосӣ барои интиҳоби намунаҳо дар сатҳи зарурӣ ва чуқурии кифояткунанда хизмат намуданд.

Ҷамоати моддаҳои ёрирасон, ки ҳангоми иҷрои қор истифода шуданд, ба талаботҳои Фармакопояи давлатии Федератсияи Россия, Фармакопояи давлатии Украина ё фармакопояҳои ҷаҳонӣ ҷавобгӯ буданд.

Алгоритми коркарди таркиб ва технологияи маз дар асоси гили бентонити дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд, дар шакли схема дар ҷадвали 1 пешниҳод гардидааст.

Ҷадвали 1. - Методологияи таҳқиқоти озмоишӣ

Марҳилаи I. БЛОКИ ИТТИЛООТӢ		
Қустуҷӯйи патентӣ	Қустуҷӯйи адабиёт (заминаҳои реферативӣ Scopus, Web of Science, PubMed)	Қустуҷӯ дар шабакаи Internet
Марҳилаи II. БЛОКИ ОЗМОИШИЮ ТЕХНОЛОГӢ		
Ҳосил кардани экстракти моеи мармараки мускат	Омӯзиши хусусиятҳои технологии баргҳои резакардашудаи мармараки мускат	
	Интихоби экстрагенти мувофиқ, дараҷаи резашавии ашёи хом ва методи экстрактсия	
	Стандартиқуннии экстракти моеи мармараки мускат	
	Омӯзиши ғаёлнокии зиддимикробии экстракти моеи мармараки мускат	
Тайёр кардани гили бентонитӣ	Полоиши гил, центрифугакунонӣ, хушконидаи, коркарди механикӣ	
	Стандартиқунонии гили бентонитӣ	
Коркарди таркиб ва технологияи маз	Омӯзиши хусусиятҳои реологии асоси мази бентонитӣ	
	Таҳқиқоти муқоисавии хусусиятҳои реологӣ, биофарматсевтӣ ва микробиологии намунаҳои мази дорои экстракти моеъ	
	Стандартиқунонии маз, муқаррар намудани муҳлат ва шароити нигоҳдории мази дорои экстракти моеи мармараки мускат	
Марҳилаи III. БЛОКИ ТАҲҚИҚОТИ ФАРМАКОЛОГӢ		
Омӯзиши безарарии биологии маз	Омӯзиши ғаёлнокии маз ҷиҳати дармонбахшӣ ба ҷарҳатҳо	Омӯзиши ғаёлнокии зиддимикробии маз

Натиҷаҳои кор. Ашёи хоми растанӣ таркиби бисёрҷузъа буда, сохти мураккаби мофологӣ дорад, ки ба самаранокии ҷараёни экстрактсия таъсири амиқ мерасонад. Аз ин рӯ аввал барои муайян кардани хусусиятҳои асосии физикию химиявӣ ва технологии баргҳои резакардашудаи мармараки мускат (ММ), ки дар Тоҷикистон мерӯяд, таҳқиқоти озмоишӣ анҷом дода шуд (ҷадвали 2).

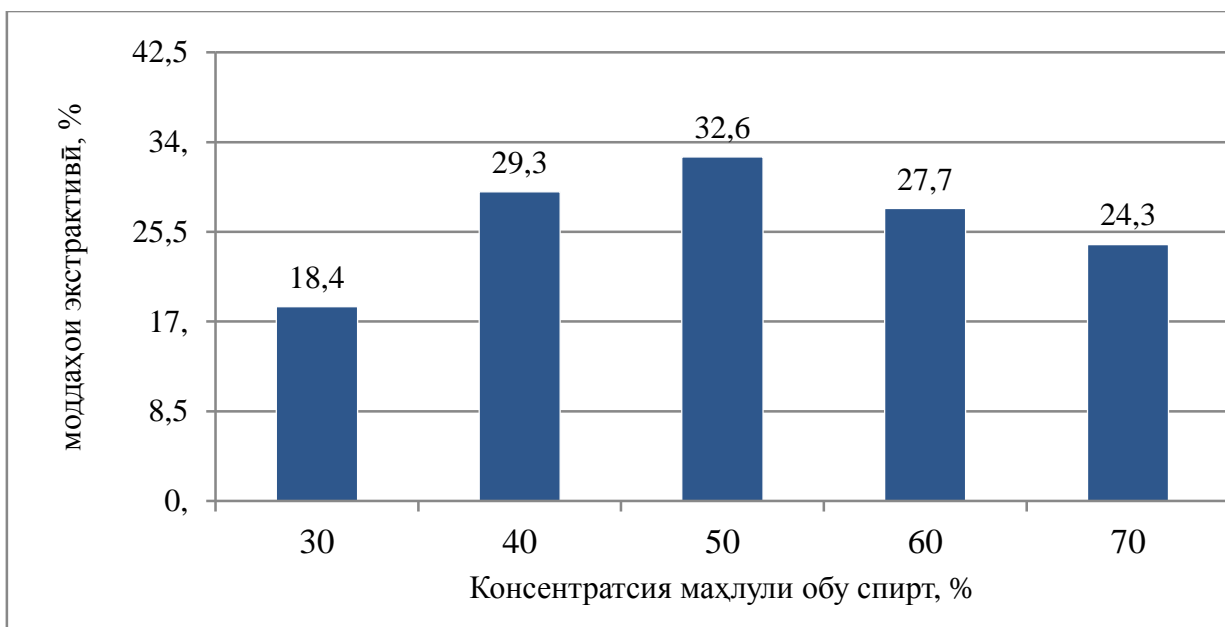
Ҷадвали 2. - Хусусиятҳои физикию химиявӣ ва технологии ашёи хоми мармараки мускат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд

Ноишондиҳандаи технологӣ	Натиҷаҳои ошкоргардида
Миқдори намӣ (талаф ёфтани масса ҳангоми хушконидаи), %	9,90 ± 0,06

Хокистари умумӣ, %	10,56± 0,09
Андозаи зарраҳо, мм	1,0-3,5
Миқдори моддаҳои экстрактивӣ, %	30,32 ± 0,89
Массаи нисбӣ, г/мл	1,95 ± 0,027
Массаи ҳаҷм, г/мл	0,34 ± 0,001
Массаи резашуда, г/мл	0,56 ± 0,002
Ковокии қабати ашёи хом	0,82 ± 0,02
Ковокии ашёи хом	0,7151±0,0083
Ҳаҷми озоди қабати ашёи хом	0,71 ± 0,04
Коэффитсиенти варам кардани ашёи хоми растанӣ дар <i>об P</i> (Кн)	9,5
Коэффитсиент варам кардани ашёи хоми растанӣ дар <i>в этанол (96 %) P</i> (Кн)	8,0
Коэффитсиенти ҷаббиши ашёи хоми растанӣ дар <i>об P</i> (Кп)	6,0
Коэффитсиенти ҷаббиши ашёи хоми растанӣ дар <i>этанол (96%) P</i> (Кп)	3,5

Бо мақсади омӯзиши қобилияти ихроҷ (кашида баровардан)-и омехтаи обу этаноли концентратсияш гуногун барои муайян кардани ҳосилшавии моддаҳои экстрактивӣ аз баргҳои мармараки маскат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд, таҳқиқот анҷом дода шуд. Омехтаи обу этанолро дар концентратсияҳои 30 %, 40 %, 50 %, 60 % ва 70 % исбифода кардем. Натиҷаҳои вобастагии миқдори моддаҳои экстрактивии ихроҷгардида аз концентратсияи омехтаи обу этанол дар расми 1 оварда шудааст.

Чунон ки аз расми 1 аён аст, ҳосилшавии максималии моддаҳои экстрактивӣ аз баргҳои мармараки мускат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд, ҳангоми ба сифати экстрагент истифода бурдани омехтаи обу этаноли 50%-а ба миқдори 32,6 % мебошад.



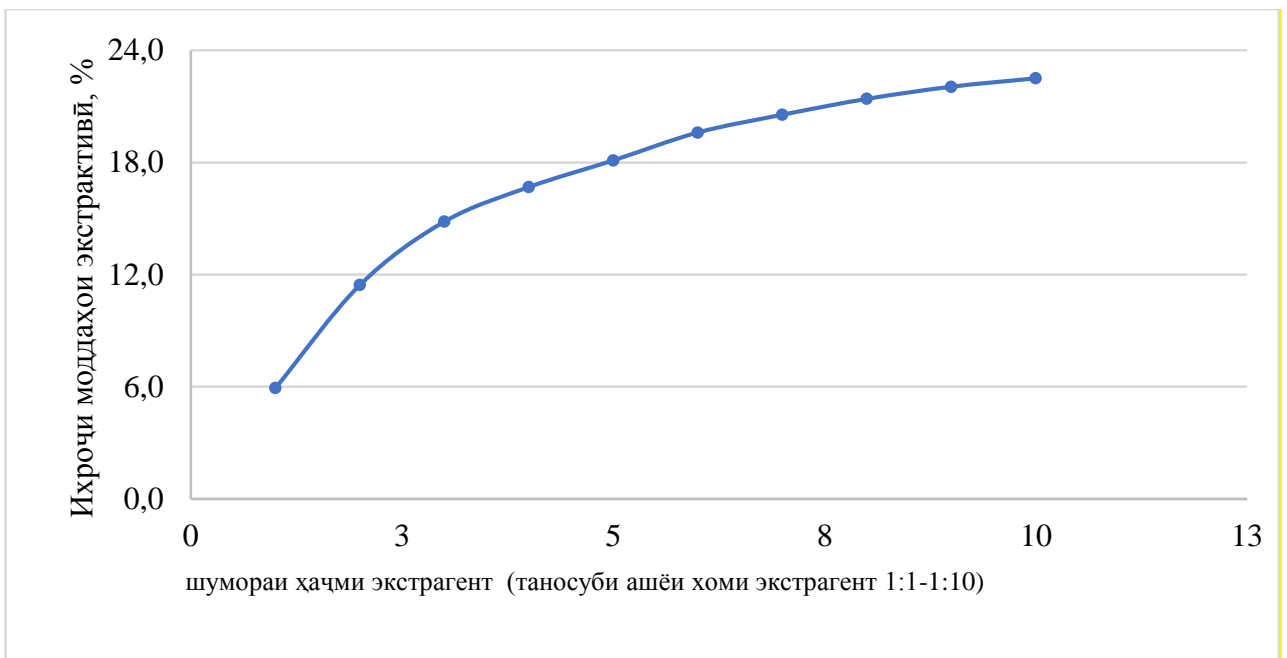
Расми 1. - Ҳосил шудани моддаҳои экстрактивӣ вобаста ба консентратсияи махлули обу этанол

Дар коркарди технологияи экстрактсия ҳангоми ҳосил кардани экстрактҳои моеъ муайян кардани миқори экстрагенте, ки барои пурра сарф шудани ашёи хом зарур аст, аҳамияти камтар дорад. Тибқи муқаррарот экстрактҳои моеъ ҷаббидаи моеи концентрониди обу этанол аз ашёи хоми растанӣ мебошанд, ки дар таносуби 1:1 ҳосил карда мешаванд. Азбаски экстрактҳои моеъ ҷаббидаҳои концентрониди ба ҳисоб мераванд, барои ба таври максималӣ ихроҷ кардани моддаҳои фаъоли биологӣ миқдори ниҳоят фаровони экстрагент истифода мешавад, ки баъдан онро то таносуби 1:1 буғ додан лозим аст. Бо мақсади муайян кардани шумораи n – миқдори ҳаҷми экстрагент, ки барои пурра сарф шудани ашёи хом зарур аст, таҳқиқи динамикаи ҷараёни экстрактсия бо методи перколятсия анҷом дода шуд.

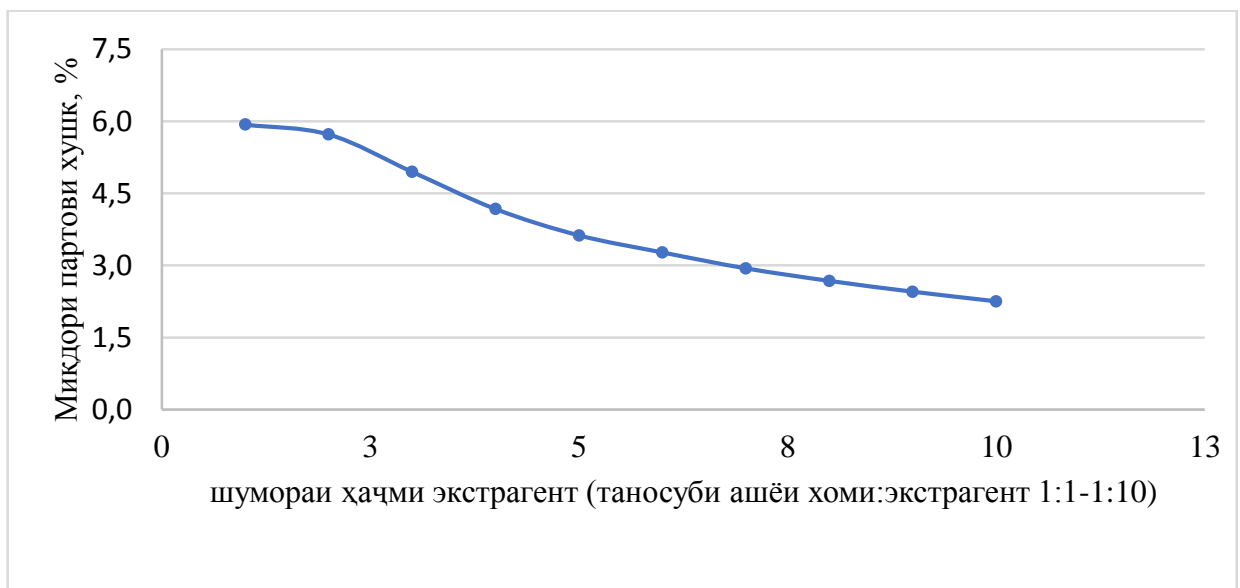
Ҳангоми омӯзиши динамикаи ҷараёни экстрактсия чунин меъёрҳо, ки ҷараёни экстрактсияро тавсия менамоянд, ба ҳисоб гирифта шуданд, ба монанди: миқдори пасмондаи хушк дар ҳаҷми ба таври адохида ҷамъоварикардаи ҷаббида (ҳосила)-ҳои моеъ ва дар ҷаббидаҳои умумӣ, ки дар ҳар як дараҷаи экстрактсия (C_n , %) ҷамъ оварда шудаанд, миқдори моддаҳои экстрактивӣ дар ҷаббидаҳои умумӣ (D_n , %) дар ҳар як зинаи экстрактсия. Натиҷаҳои таҳқиқи динамикаи ҷараёни экстрактсия дар расми 2 ва расми 3 пешниҳод гардидаанд.

Дар озмоиш баргҳои резакардашудаи мармараки мускати андозаашон 1-3,5 мм-ро истифода бурдем. Суръати перколятсия 1 қатра дар 1 сонияро ташкил меод. Дар ҷараёни перколятсия ҷамъоварии пайдарҳами ҷаббида (ҳосила)-хоро ба миқдори 100 мл, баробар ба массаи ашёи хом (100 г), яъне дар таносуби 1:1 (таносуби массау ҳаҷм) амалӣ намудем.

Аз рӯи маълумотҳое, ки дар расми 2 ва расми 3 пешниҳод гардидаанд, аён аст, ки ҳангоми таносуби ашёи хом: экстрагент аз 1:1 то 1:6 ба ҳар як дараҷаи экстрактсия афзоиши назарраси миқдори ихроҷи моддаҳои экстрактивӣ ба амал меояд. Минбаъд ба андозаи зиёда аз 6 афзудани миқдори ҳаҷми экстрагент ба миқори ночиз ихроҷи моддаҳои фаъоли биологиро зиёд мекунад.



Расми 2. - Динамикаи ихроҷи моддаҳои экстрактивӣ дар ҷаббида (ҳосила)-ҳои моеъ



Расми 3. - Динамикаи кам гардидани партови хушк дар ҷаббида (ҳосила) ҳои моеъ

Ҳамин тавр, таносуби ашёи хомро окилона истифода бояд бурд: дар мавриди 1:6 будани экстрагент ҳангоми перколятсия, яъне шумораи ҳаҷми экстрагент, ки барои сарфи ашёи хом зарур аст, ба 6 баробар мебошад.

Омили нисбатан муҳими технологӣ, ки ба самаранокии экстрактсия таъсири назаррас мерасонад, андозаи ҳиссаҳои ашёи хоми растаӣ ба ҳисоб меравад. Натиҷаҳои омӯзиши дараҷаи таъсири реза кардани баргҳои мармараки мускат барои ихроҷи флавоноидҳо ва моддаҳои экстрактивӣ дар ҷадвали 2 оварда шудааст. Экстрактҳои моеъ аз баргҳои фраксиониди (ба ҳиссаҳо ҷудокрадашуда)-и мармараки мускатро, ки дар Тоҷикистон мерӯяд, бо методи реперколятсия, ҳосил намуда, ҳамчун экстрагент 50 % омехтаи обу этанолро истифода бурдем. Натиҷаҳои муайянкунии микдори суммаи флавоноидҳо ҳангоми бозҳисобӣ

дар кватсетин дар экстрактҳои моеи баргҳои мармараки мускат дар чадвали 2 пешниҳод гардидаанд.

Чунон ки аз маълумоти чадвали 3 аён аст, дараҷаи реза кардани баргҳои мармараки мускат барои раҳо ёфтани моддаҳои фаъоли биологӣ аз ашёи хом таъсир мерасонад. Аз фраксияҳои андозаашон 1,0-2,5 мм-и ашёи хоми растанӣ 32,37 % моддаҳои экстрактивӣ ва 0,21 % флавоноидҳо ҳосил карда мешавад, ки назар ба фраксияи 2,5-5 мм, ки дар он 0,24 % моддаҳо ҳосил карда мешаванд, чанде кам аст. Аз маълумотҳои ҳосилшуда бармеояд, ки барои ҷараёни экстрактсия фраксияи ашёи хомро 1,0-5,0 мм истифода бурдан оқилона аст.

Чадвали 3. - Миқдори моддаҳои фаъоли биологӣ ҳосилшуда вобаста ба дараҷаи реза кардани баргҳои мармараки мускат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд

Андозаи ҳиссаҳои ашёи хом, мм	Миқдори моддаҳои экстрактивӣ, %	Миқдори флавоноидҳо, %
1,0-2,5	32,37 ± 0,05	0,21 ± 0,01
2,5-5	26,37 ± 0,05	0,24 ± 0,02
5-7,5	25,04 ± 0,02	0,22 ± 0,02
7,5-10,0	21,02 ± 0,03	0,19 ± 0,04
10,0-15,0	19,08 ± 0,05	0,18 ± 0,01
P	<0,05	<0,05

Эзоҳ: P - аҳамияти омории фарқияти нишондиҳандаҳо (аз рӯи санҷиши Kruskal-Wallis H)

Марҳилаи минбаъдаи таҳқиқ ба асоснок кардани методи мувофиқи экстрактсияи моддаҳои фаъоли биологӣ аз баргҳои мармараки мускат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд, равона гардида буд. Барои таҳқиқ методҳои классикии экстрактсиякунонӣ: матсератсия бо сиркулятсия (гардиш)-и иҷбории экстрагент, перколятсия ва реперколятсия интихоб шуданд. Натиҷаҳои таҳқиқ дар чадвали 4 оварда шудаанд.

Чадвали 4. - Миқдори моддаҳои фаъоли биологӣ ихроҷшаванда вобаста ба методи экстрактсияи баргҳои мармараки мускат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд

Методи экстрактсия	Экстрагент	Миқдори моддаҳои экстрактивӣ, %	Миқдори моддаҳои сохташон флавоноидӣ, %
Матсератсия бо сиркулятсияи иҷборӣ	Об	21,3 ± 0,03	0,08 ± 0,002
	Этанол 30%	16,7 ± 0,05	0,11 ± 0,010
	Этанол 50%	26,05 ± 0,015	0,19 ± 0,050
	Этанол 70%	17,9 ± 0,004	0,07 ± 0,012
Перколятсия	Об	28,9 ± 0,05*	0,09 ± 0,031*
	Этанол 30%	18,01 ± 0,007	0,12 ± 0,020*
	Этанол 50%	30,6 ± 0,02	0,21 ± 0,010*
	Этанол 70%	22,01 ± 0,03*	0,18 ± 0,030*

Давоми ҷадвали 4

Реперколятсия	Об	29,09 ± 0,05*	0,10 ± 0,002*.#
	Этанол 30%	18,4 ± 0,06	0,15 ± 0,040*.#
	Этанол 50%	32,6 ± 0,04*.#	0,23 ± 0,020*.#
	Этанол 70%	24,31 ± 0,04*	0,20 ± 0,03*.#

Эзоҳ: *P<0,05 - аҳамияти омории тафовути нишондодҳо дар муқоиса бо усули Макератсия бо гардиши мачбурӣ; #P<0,05 дар муқоиса бо перколяция (санчиши Mann-Whitney U)

Чунон ки аз маълумоти ҷадвали 4 аён аст, методи экстрактсиякунонӣ ва концентратсияи маҳлули обу этанол ба таври назаррас ба экстрактсияи моддаҳои фаъоли биологӣ аз баргҳои мармараки мускат таъсир мерасонанд. Сарфи назар аз методи экстрактсия ихроҷи максималии флавоноидҳо истифодаи 50 % маҳлули обу этанолро таъмин менамояд, ки бо миқдори моддаҳои экстрактивии аз ашёи хом ихроҷгардида иртиботи мутақобила дорад.

Дар асоси маълумотҳои ҳосилгардида тарҳи технологияи ҳосил кардани экстракти моеи багрҳои мармараки мускат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд, коркард карда шуд.

Ҳангоми муолиҷаи ҷараёни ҷароҳатҳои гилҳои бентонитӣ на танҳо ҳамчун паҳнкунандаи моддаҳои фаъол, балки ҳамчун муҳите, ки қодир аст, ҷароҳатро аз эксудати ҷароҳат тоза намояд, ба кор мераванд. Софқории бентонитҳоро бо методи таҳшинкунӣ бо фаъолкунонӣ ва коркарди механикии минбаъда анҷом додем.

Ҳамин тавр, омӯзиши хусусиятҳои физикию химиявӣ ва технологияи гилҳои бентонитӣ дар доираи нишондодҳои мувофиқи мақолаи фармакопейии PhEur 6.4: тавсиф, идентификатсия (ҳаммонанд кардан), тозагии микробиологӣ, рН, талафот дар масса ҳагоми хушкшудан, ҳаҷми таҳшин (ҳаҷми седиментатсия), қобилияти варамкунӣ, дисперсия (пошхӯрандагӣ)-и хока, ҳиссаҳои калон амалӣ карда шуд. Натиҷаҳо дар ҷадвалҳои 5 ва 6.

Ҷадвали 5. - Нишондодҳои фармакопейии сифати гилҳои бентонитӣ

Номгӯй	Талаботи PhEur 6.4	Нишондод
Тавсиф		Хокаи рангаш хокистарии равшан, бебӯй, дар об ва дар ҳалкунандаҳои органикӣ амалан ҳалнашаванда
Идентификатсия (ҳаммонанд кардан)	+	+
Тозагии микробиологӣ	≤ 10 ³ КОЕ/г	Миқдори умумии бактерияҳои аэробӣ – 50 КОЕ/г, миқори умумии хамиртуруш ва занбурӯғҳо камтар аз – 10 КОЕ/г.
рН (2% суспензия)	9.0–10.5	7,5 ± 0,05
Талафот дар масса ҳангоми хушкшудан	≤ 15%	8,1 ± 0,05
Ҳаҷми таҳшин (ҳаҷми седиментатсия)	≤ 2 мл	0,2-0,5 мл

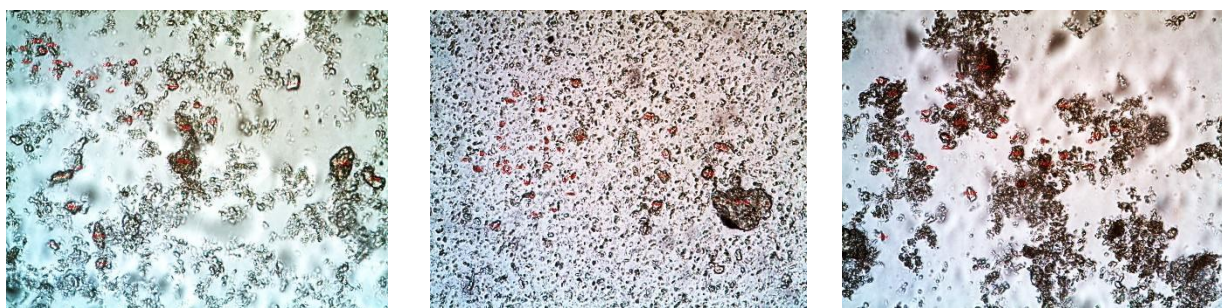
Давоми ҷадвали 5

Қобилияти варамкунӣ	≥ 22 мл	29,8-30,2 мл
Маҳинии хока (резашавандагӣ)	+	<32 мкм (фраксия)
Ҳиссаҳои хурд	$\leq 0.5\%$	< 0,5%

Ҷадвали 6. - Тафсиҷномаҳои технологиҳои гилҳои бентонитӣ

Номгӯй	Нишондод
Фраксияи асосӣ	Камтар аз 0,1 мм – 95 %
Зичии максималии резашавандагӣ, г/мл	0,820±0,050
Пошхӯрандагӣ, г/с	3,50±0,05
Кунҷи нишебии табиӣ, °	36-45
Фаъолнокии адсорбтсионӣ мг/г	62,0±0,2
Зарфи мубодилаи катионӣ, мг×экв	19,4

Суспензияҳои бентонит дар гилитсерин, макрогол 400 ва пропиленгликоли дар таносуби 1:1 тайёркаргардида омода карда шуд. Натиҷаҳои таҳқиқоти микроскопӣ дар расми 4 пешниҳод гардидааст.



а)

б)

в)

Расми 4. - Микросуратҳои суспензияҳои бентонит:

а) дар макрогол 400; б) дар глитсерин; в) дар пропиленгликол

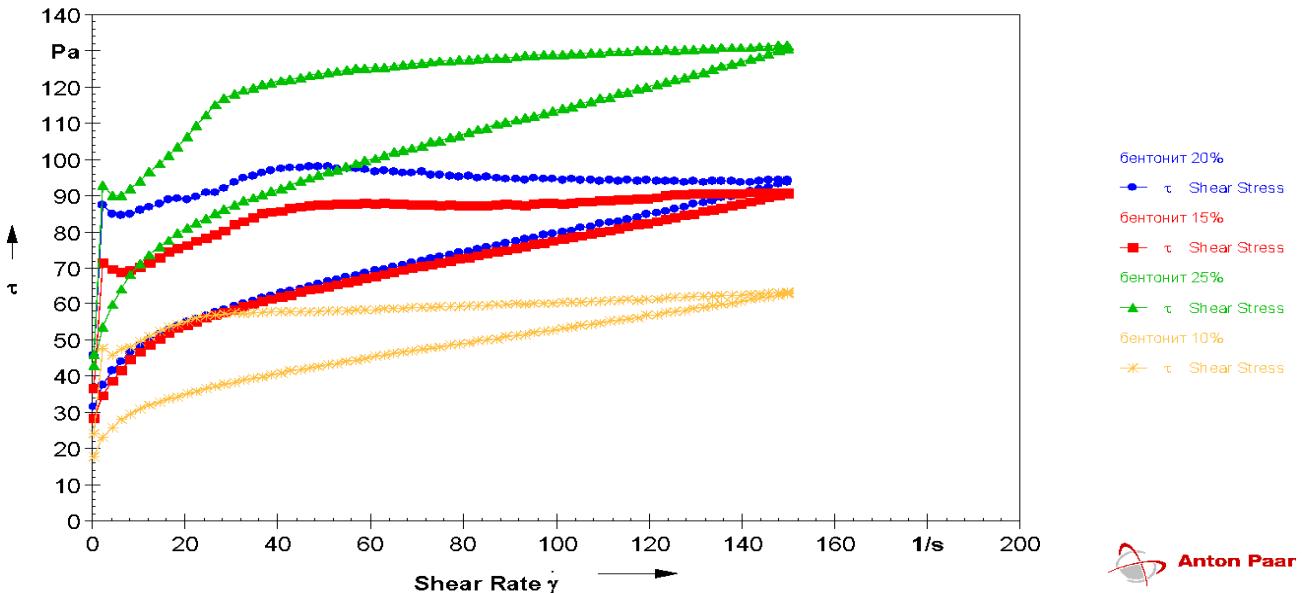
Чунон ки аз расми 4 дида мешавад, бентонит ба андозаҳои гуногун дар маҳлулқунандаҳои пешниҳодгардида варам меқунад. Дар тамоми ҳаҷми муҳити дисперсионӣ тақсимшавии баробари ҳиссаҳои бентонит дар глитсерин ба назар мерасад. Ҳамин тавр, бо мақсади коркарди маз дар асоси гили бентонитии дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд, суспензияҳои гили бентонитӣ тайёр карда шуд, ки таркиби онҳо дар ҷадвали 7 оварда шудааст.

Чадвали 7. - Таркиби суспензияҳои бентонит

Чузьҳо	Таркиб, %			
	№1	№2	№3	№4
Гили бентонитӣ	10,0	15,0	20,0	25,0
Глитсерин	25,0	25,0	25,0	25,0
Оби софкоришуда	65,0	60,0	55,0	50,0

Таҳқиқотҳои пештараи мо барои муайян кардани хусусиятҳои сохтори механикии гели бентонитӣ равона гардида буданд. Натиҷаҳо дар расми 5 пешниҳод гардидаанд.

Бентонит дар муҳити оби глитсерин варам карда, суспензияи часпак ҳосил мекунад, онро мувофиқи маълумотҳои расми 5 ба моеъҳои ғайринютонӣ нисбат додан мумкин аст. Тамоми намунаҳои таҳқиқшуда ҳадди ҷоришавӣ доранд, яъне системаҳо ба майли худ ҷоришаванда намебошанд ва устувории физикиро нигоҳ медоранд. Ба онҳо ҳалқаҳои гистерезис ва мутаносибан хусусиятҳои тикостропӣ хос аст. Афзоиш ёфтани консентратсияи бентонитро зиёд гардидани хусусиятҳои сохтори механикӣ ҳамроҳӣ мекунад.



Расми 5. - Вобастагии шиддати лағзиш (τ , Па) ба градиент суръати лағзиши ($\dot{\gamma}$, s⁻¹) гелҳои суспензиони бентонит

Барои таҳқиқоти муқоисавии имкониятҳои истифодаи асосҳои бентонитӣ ҷиҳати коркарди доруҳо аз тарафи мо нуҳ асос интихоб карда шуд, ки таркиби онҳо дар чадвали 8 оварда шудааст. Ба асосҳо 10 % экстракти моеи баргҳои мармараки мускат ворид намудем. Концентратсияи экстракти моеи баргҳои мармараки мускат дар заминаи таҳқиқотҳои фаъолнокии зиддимикробӣ ва таҳлили сарчашмаҳои аввалия доир ба омӯхтани фаъолнокии фармакологии растаниҳои нави мармарак асоснок карда шуд.

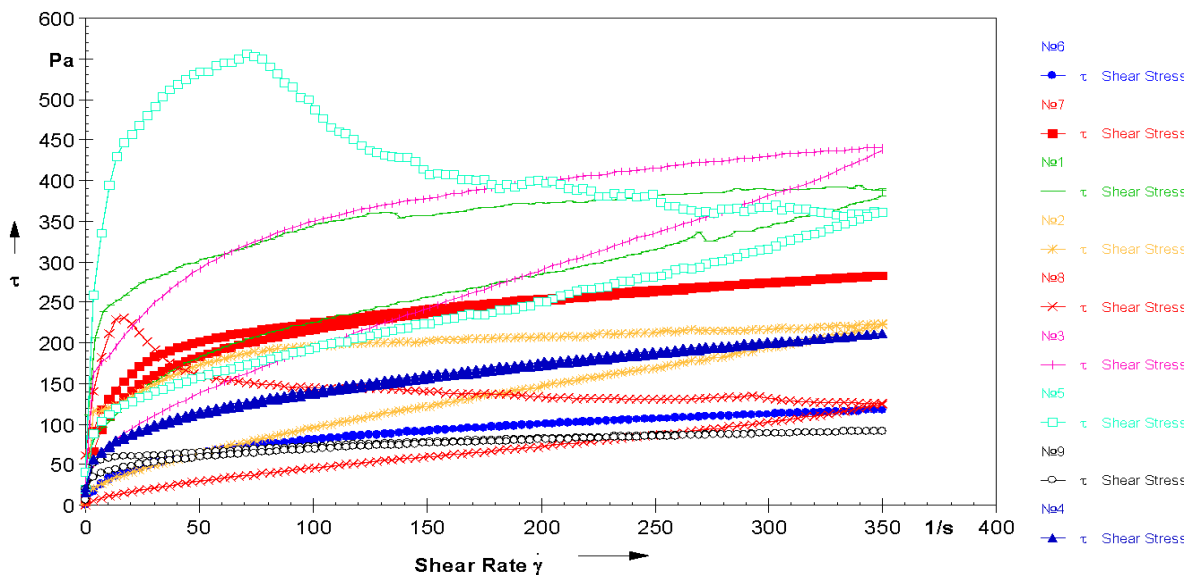
Чадвали 8. - Таркиби мазҳои таҳқиқшуда

Номгӯи чузьҳои мазҳо	Намунаи маз (№ п/п), миқори моддаҳо, %								
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9

Давоми ҷадвали 8

Экстракти моеи баргҳои мармараки мускат	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Вазелин	90	54			34				
Ланолин		36						5	
Гири бентонитӣ				25					
Макрогол 400			72						
Макрогол 1500			18						
Натрий карбоксиметилселлюлоза						5			
Метилселлюлоза							6		
Пентол					2				
Аэросил									7,2
Равгани офтобпараст									82,8
Глицерин				23		6	20	5	
Эмулгатор №1								15	
Оби софкоришуда				42	54	79	64	65	

Намунаҳои, ки бо методҳои мақбули умум таъйир карда шудаанд, пас аз ба сохтор даровардани онҳо дар муддати як шабонарӯз ба таҳқиқоти реологӣ дучор шудаанд. Натиҷаҳои таҳқиқоти реологӣ дар расми 6 пешниҳод гардидаанд.



Расми 6. - Реограмаи ҷоришавии маъҷо, ки дар таркибашон экстракти моеи шалфеи мускат мавҷуд аст

Чунон ки аз маълумотҳои овардашуда аён аст, намунаи мазҳо бо профили рафтори реологӣ фарқ мекунад, ки ин ба хусусиятҳои физикию химиявии сохти коагулятсионии онҳо боис мешавад. Дар байни 9 намунаи мазҳо системаҳои липофилӣ, гидрофилӣ ва эмулсионии дисперсӣ пешниҳод гардидаанд, ки рафтори реологӣ онҳо ба таври қатъӣ фарқ мекунад. Масалан, намунаҳои № 1 ва № 2 ба системаи липофилӣ тааллуқ ва хусусиятҳои баланди сохторию механикӣ доранд, ки аз майдони ниҳоят қалони ҳалқаи гистерезис ва ҳадди чоришавӣ иборат мебошанд. Чунин системаҳо ба миқдори зиёд ба суюқтаршавии динамикӣ дучор гардидаанд, зеро хати қачи пастраванда дар масофаи дур аз хати қачи фарозанда қарор дорад. Чунин хусусиятҳои реологиро намунаи № 3 доро мебошад, ки аз системаи дисперсии гидрофилии макроғоли иборат аст. Намунаҳои № 5 ва № 8 системаҳои дисперсии эмулсионии гетерогенӣ мебошанд, ки массаи фазаи онҳо ҳам аз ҷиҳати сифат фа ҳам аз ҷиҳати миқдор фарқ мекунад ва ин ба профили реолгӣ онҳо боис мегардад. Намунаҳои № 6, № 7 ва № 9 аз системаҳои дисперсии гелӣ иборатанд, намунаҳои № 6 ва № 7 гидрогелӣ ва намунаи № 9 олеогелӣ мебошанд. Хусусияти хоси рафтори реологӣ гелҳо майдони ночизи ҳалқаи гистерезис мебошад, яъне хатҳои қачи пастраварда ва фарозанда амалан аз болои ҳамдигар мегузаранд. Намунаи № 4, ки дар асоси бентонит аз рӯйи маҷмуи хусусиятҳои сохторию механикӣ тайёр карда шудааст, дар байни мазҳои гидрофобӣ ва намунаҳои гелӣ мавқеи мобайниро ишғол менамояд.

Барои тавсифи пурраи устувории физикии намунаҳои таҳқиқшудаи мазҳо тестҳои устувории коллоидӣ ва термикӣ анҷом дода шуд (ҷадвали 9).

Ҷадвали 9. - Устувории термикӣ ва коллоидии мазҳо

Устувор	Намунаи мазҳо								
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9
Коллоидӣ	-	+	+	+	-	+	+	+	-
Термикӣ	-	+	+	+	-	+	+	+	-

Чунон ки аз натиҷаҳои пешниҳодгардида аён аст, ба намунаҳои № 1, № 5 ва № 9 тест анҷом дода нашуд, ки ин натиҷаи қутбҳои мухталиф доштани ҷузъҳои асос ва экстракти моеи барғҳои мармараки мускат мебошад. Намунаҳои боқимондаи мазҳо аз рӯйи предмети хусусиятҳои биофарматсевтиашон омӯхта шуданд. Бо ин мақсад дар қор методикаи тағирдодашудаи пластинкаҳои агаровӣ, ки ба муайянкунии физикию химиявии диффузияи моддаҳо дар гели агаровӣ асос ёфтаасту бо мақсади пешгӯӣ кардани дастрасии биологӣ ба он раектив (маҳлули КОН бо пайвастагиҳои сохторашон флавоноидӣ тобиши ранги зардро ҳосил менамояд) ҳамроҳ намудем, истифода гардид. Натиҷаҳои таҳқиқот дар ҷадвали 10 пешниҳод гардидаанд.

Натиҷаҳои диффузияи моддаҳои фаъоли биологӣ ба он ишора менамоянд, ки раҳо кардани моддаҳои сохторашон флавоноидӣ аз мазҳо бо маҳсулнокии гуногун ба амал меояд, ки ин ба шабоҳати хусусияти гидрофилии мазҳо ва гели агаровӣ боис гардидааст. Мази асосаш бентонит (намунаи №4) аз рӯйи маҳсулнокии моддаҳои фаъоли биологӣ бо мази асосаш макроғоли (намунаи №3) қиёспазир аст.

Чадвали 10. - Динамикаи раҳобахшии моддаҳои фаъоли биологӣ

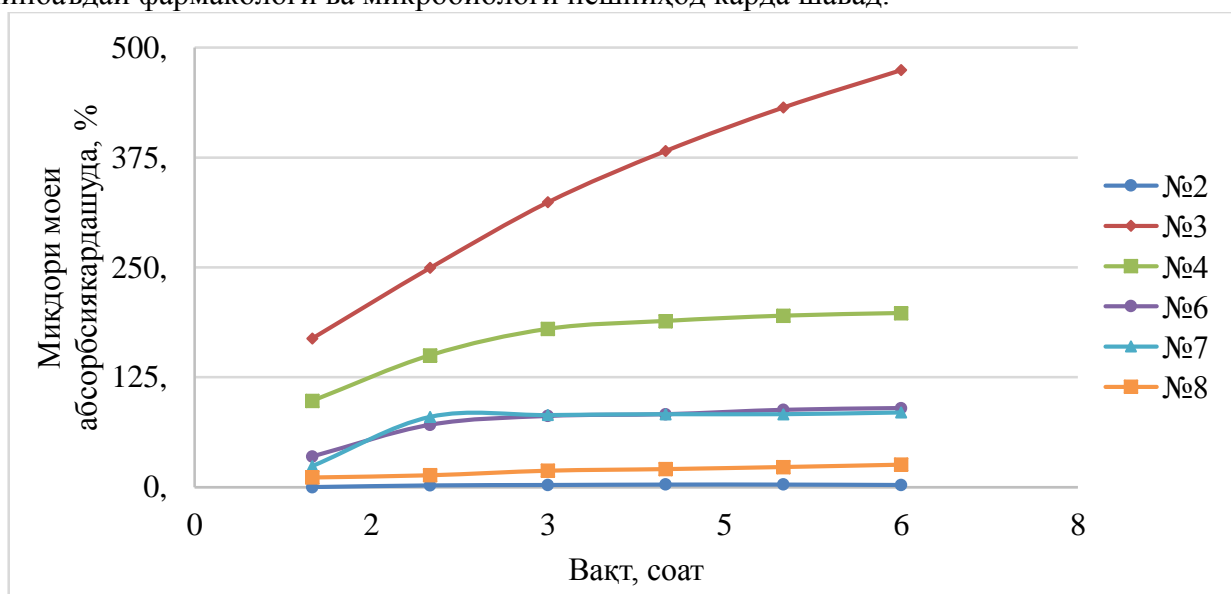
Рақами намуна	Вақт, соат					
	0,5	1,0	2,0	3,0	6,0	24,0
	Диаметри минтақаҳои ранггирфта, мм					
2	0	8,1±0,1	9,8±0,1	16±0,1	19,1±0,1	19,1±0,1
3	0	9,1±0,1	10,0±0,1	18,2±0,1	20,5±0,1	22,5±0,1
4	0	9,5±0,1	10,3±0,1	18,8±0,1	21,3±0,1	22,5±0,1
6	0	9,6±0,1	10,5±0,1	18,3±0,1	19,4±0,1	20,0±0,1
7	0	9,2±0,1	10,1±0,1	17,5±0,1	19,1±0,1	20,0±0,1
9	0	9,3±0,1	10,5±0,1	17,6±0,1	19,5±0,1	21,0±0,1
p		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Эзоҳ: p - аҳамияти оморӣ фарқияти нишондиҳандаҳо байни намунаҳо (аз рӯи санҷиши Kruskal-Wallis H)

Ҳангоми таҳқиқи фаъолнокии дегидратшавандаи мазҳои дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускат (расми 7) муқаррар карда шуд, ки намунаи № 3, ки дар асоси макрогол тайёр карда шудааст, дар соати 6-уми озмоиш 474 % фаъолнокии таровишӣ дорад, ки махсусияти макроголҳо ба ҳисоб меравад.

Мази дорои асоси гили бентонитӣ (намунаи № 4) фаъолнокии муътадили дегидратикунанда дорад, ки ин имкон медиҳад, то он дар фазаи 2-юм ва 3-юми чараёни чароҳат, аз ҷумла ҳангоми чароҳатҳои сӯхтагӣ истифода шавад.

Ҳамин тавр, маҷмуи таҳқиқотҳои озмоишии анҷомдодашуда мувофиқи таҳқиқотҳои муқоисавии хусусиятҳои реологӣ ва биофарматсевтии мазҳои дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускат имкон медиҳад, то мази дорои асоси гили бентонитӣ барои таҳқиқотҳои минбаъдаи фармакологӣ ва микробиологӣ пешниҳод карда шавад.



Расми 7. - Таҳқиқи динамикаи хусусиятҳои дегидратикунандаи мазҳои дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускат

Бо мақсади муайян кардани консентратсияи экстракти моеи баргҳои мармараки мускат дар таркиби маз ғаъолнокии зиддибактериалии он омӯхта шуд. Ҳангоми таҳлили маълумоти адабиётҳо ва таҳқиқотҳои пешакии худ дар диапазони эҳтимолии консентратсияи экстракти моеи баргҳои мармараки мускат таваққуф карда шуд. Намунаҳои таҳқиқшуда нисбат ба микроорганизмҳои зиёд, ки ҳангоми таҳлили ғаъолнокии зиддимикробӣ аз тарафи Созмони умумичаҳони тандурустӣ тавсия гардидаанд, тафтиш карда шуданд: *Staphylococcus aureus* ATCC 25293, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885/653.

Ҷаъолнокии зиддимикробии экстракти моеи баргҳои мармараки мускатро дар шароити *in vitro* бо методи диффузия дар агар (методи «колодтсев») анҷом додем, ҷадвали 11.

Таҳқиқотҳои микробиологӣ сатҳи муътадил ва баланди ғаъолнокии зиддимикробии консентратсияҳои интиҳобшудаи экстракти моеи баргҳои мармараки мускатро нисбат ба тест-штампҳои зироатҳои граммусбати *Staphylococcus aureus*, зироатҳои спорагии *Bacillus subtilis*, зироатҳои грамманфии *Escherichia coli* ва мавҷуд набудани ғаъолнокии зиддимикробиро нисбат ба бактерияҳои *Pseudomonas aeruginosa* ва *Proteus vulgaris* ва занбурӯғҳои *Candida albicans* нишон доданд.

Ҷадвали 11. - Натиҷаҳои омӯзиши ғаъолнокии микробиологӣи экстракти моеи мармараки мускат

Намуна (консентратсияи экстракти моеи баргҳои мармараки мускат)	Парвариши микроорганизм					
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>C. ablicans</i>
	Диаметри мавзеи таъхири нашъунамои микроорганизмҳо (қимати миёна ва тамоили стандартӣ), мм					
Экстракти моеи баргҳои мармараки мускат	21,0±0,7	22,9±0,5	20,5±0,3	-	-	-
№1 (5 %)	13,2±0,4	13,0±0,6	-	-	-	-
№2 (7,5 %)	16,4±0,7	16,8±0,5	17,0±0,4	-	-	-
№3 (10 %)	20,0±0,4	20,4±0,5	19,5±0,6	-	-	-
№4 (12,5 %)	20,5±0,5	21,3±0,4	19,5±0,5	-	-	-
№5 (15 %)	20,9±0,7	22,8±0,5	20,0±0,3	-	-	-
p	<0,001	<0,001	<0,05			

Эзоҳ: p - аҳамияти омории фарқияти нишондиҳандаҳои байни намунаҳо (аз рӯи санҷиши Kruskal-Wallis H); * - «-» - мавзеи таъхири нашъунамои микроорганизм вучуд надорад; n=3.

Бо зиёд кардани консентратсияи экстракти моеи мармараки мускат (намунаҳои № 1-3) ба таври назаррас баланд гардидани таъсирнокии зиддимикробӣ нисбат ба *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, ҳангоми мавҷуд набудани таъхири нашъунамо нисбат ба *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* ва *Candida albicans* ба амал омад.

Натиҷаҳои таҳқиқ аз он шаҳодат медиҳанд, ки намунаи № 3 дар муносибат ба *S. aureus*, *E. coli*, *B. Subtilis* ғаъолнокии назарраси зиддимикробӣ зоҳир менамояд. Баланд кардани консентратсияи экстракти моеи мармараки мускат (намунаҳои № 4-5) барои ба таври қатъӣ

зиёд гардидани фаъолнокии зиддимикробӣ боис намегардад. Ҳамин тавр, ба сифати концентратсияи амалкунандаи экстракти моеи баргҳои мармараки мускат, ки барои ворид намудан ба таркиби шакли коркардшавандаи дору пешбинӣ гардидааст, дар концентратсияи 10 % таваккуф намудем.

Дар натиҷаи таҳқиқоти назаривӣ ва озмоишӣ, ки дар фаслҳои кори диссертатсионӣ пешниҳод гардидаанд, таркиби мази дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускат барои муолиҷаи чараёни чароҳат дар фазаҳои 2-юм ва 3-юм асоснок карда шуд, ки экстракти моеи мармараки мускат – 10 %, гили бентонитӣ – 25 %, гитсерин – 23 % ва оби софкоришуда то 100 %-ро дар бар мегирад.

Дар асоси маҷмуи таҳқиқотҳои токсикологӣ анҷомдодашуда мавҷуд набудани таъсири токсикӣ мази Салвити дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускатро ҳангоми муддати тулонӣ (30 рӯз) молидан ба пӯст собит кардан мумкин аст. Натиҷаҳои таҳқиқ нишон доданд, ки мази Салвити дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускат дар дозаи 1500 ва 2800 мг/кг ҳангоми муддати тулонӣ молидан ба пусти калламушҳо (нару мода):

- дар ҷойи молидашуда таъсири озордиҳанда ба амал намеорад,
- ба ҳолати умумӣ ва рафтори ҳайвонот таъсир намекунад,
- боиси аломатҳои интоксикатсия дар ҳайвонот намегардад,
- ба чараёнҳои умумитрофӣ, нишондиҳандаҳои клиникӣ ва биохимиявӣ хун ва нишондиҳандаҳои ҳолати функционалии гурдаҳо, нишондодҳои системаи марказии асаб ва электрокардиография таъсир намерасонад.

ХУЛОСА

1. Аз рӯйи натиҷаҳои таҳлили анҷомдодаи сарчашмаҳои аввалия муқаррар карда шуд, ки растаниҳои чинси мармарак аз сабаби таркиби мухталифи химиявиашон иқтидори зиёди терапевтӣ доранд, ки ин ба шароити иқлими рӯйидани растании шифобахш вобаста аст. Мубрамии коркарди технологияи ҳосил кардани экстракти моеи баргҳои мармараки мускат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд, ҳамчун сарчашмаи ингредиенти фаъоли фарматсевтӣ ва ҳамчун шакли таъйри дору нишон дода шуд.

2. Мароқи афзоянда ба истифодаи минералҳои гилдор ба сифати асоси ингредиентҳои фаъоли фарматсевтидошта ва мавҷуд будани қони гилҳои бентонитӣ дар ҚТ барои коркарди технологияҳои истифодаи оқилонаи сарватҳои табиӣ мамлакат замина фароҳам меорад.

3. Доир ба омӯзиши хусусиятҳои физикию химиявӣ ва технологияи ашёи хоми баргҳои мармараки мускат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд, таҳқиқот анҷом дода шуд. Таъсири шароити экстрактсия (концентратсияи маҳлули обу этанол, дараҷаи резашавӣ ашёи хом, методи экстрактсия) ба дараҷаи ихроҷи моддаҳои фаъоли биологӣ ба таври маҷмӯӣ омӯхта шуд. Муқаррар карда шуд, ки истифодаи 50 % омехтаи обу этанол ихроҷи максималии флавоноидҳоро сарфи назар аз методи экстрактсия таъмин менамояд. Дар байни методҳои таҳқиқшуда реперколятсия бо ҷудо кардани ашёи хом ба ҳиссаҳои баробар методи нисбатан самарабахши экстрактсия ба ҳисоб меравад.

4. Доир ба идентификатсия (ҳаммонанд кардан)-и пайвастагҳои полифенолӣ ва терпеновӣ дар экстракти моеи баргҳои мармараки мускат бо ёрии реаксияҳои сифатӣ ва хроматографияи маҳинқабат таҳқиқот анҷом дода шуд, методикаҳои муайянкунии миқдории гурӯҳҳои мавҷудаи моддаҳои фаъоли биологӣ коркард карда шуданд. Методикаҳои назорати сифат ва таснифоти экстракти моеи баргҳои мармараки мускат қор карда шуданд, устувории экстракт ҳангоми ниғаҳдорӣ омӯхта шуд.

5. Доир ба мутобикати гили бентонитӣ қони Султаноҷод ба нишондиҳандаҳои сифати фармакопейӣ таҳқиқот анҷом дода шуд.

6. Доир ба коркарди таркиб ва технологияи мази дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускат таҳқиқоти маҷмӯӣ анҷом дода шуд, хусусиятҳои сохторӣ механикӣ,

физикийю химиявӣ ва биофарматсевтии мазҳо омӯхта шуд, ки дар заминаи онҳо рафтори мазҳои асосашон бентонитӣ дар муқоиса бо мазҳои асосашон дорои хусусияти анъанавии гидрофилӣ, гидрофобӣ ва дифилӣ таҳлил карда шуд. Дар заминаи омӯзиши фаъолнокии зиддимикробии маз концентратсияи экстракти моеи баргҳои мармараки мускат ба миқдори 10,0% асоснок карда шуд.

7. Методикаҳои идентификация (хаммонанд кардан)-и терпеноидҳо ва флавоноидҳо, методҳои пайдокунии миқдории флавоноидҳо дар таркиби маз коркард карда шуданд, валидатсияи методикаҳои аналитикӣ анҷом дода шуд. Таснифот ба препарати «Салвит» ва лоиҳаи методикаҳои назорати сифат коркард карда шуд. Устувории маз ҳангоми нигоҳдорӣ омӯхта ва муҳлати коршоямии он 2 сол муқаррар карда шуд.

8. Безарии биологии мази Салвит таҳқиқ карда шуд, омӯзиши фаъолнокии репаративӣ доир ба интенсификация (сермаҳсулӣ)-и суръати ташаккули бофтаҳои гранулятсионӣ ва эпителизатсия (пӯстбандӣ)-и чароҳат ҳангоми истифодаи он дар марҳилаи таҳқиқотҳои лаборатории токлиникӣ шаҳодат медиҳад. Таҳқиқотҳои микробиологӣ доир ба фаъолнокии баланд нисбат ба зироатҳои *S. aureus*, *B. subtilis*, и *E. Coli* шаҳодат медиҳанд.

9. Дар заминаи таҳқиқотҳои анҷомдодаи физикийю химиявӣ, химиявӣ, фармакологию технологӣ, биофарматсевтӣ ва биологӣ мақолаи фармакопейӣ ва регламенти технологӣ коркард ва тасдиқ карда шуд. Регламенти технологӣ дар шароити саноатӣ тасвиб (апробатсия) карда шуд.

Тавсияҳо барои истифодаи амалии натиҷаҳо

Таркиби коркардшудаи мази «Салвит»-и дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускатро ҳамчун препарати доруворӣ ба қайд гирифтани мумкин аст, аммо технология коркардшудаи маз бошад, барои истехсолкунандагони препаратҳои доруворӣ аз ашёи хоми растаниҳои манфиатнок буда метавонад. Методикаҳои коркардшуда дар лабораторияҳо барои пайдо кардан ва муайянкунии сифатии моддаҳои фаъоли биологӣ дар ашёи хоми растаниҳои баргҳои мармараки мускат ва препаратҳои доруворӣ аз ин ашёи хоми растаниҳои шифобахш истифода шуда метавонанд.

Рӯйхати интишороти барои дарёфти дараҷаи илмии доктор PhD

Мақолаҳо дар маҷаллаҳои илмии тақризишаванда

1. **М.** Маҳсудов Қ.С., Раҳмонов А.У., Мусоев, Р.С. Мусозода С.М., Шпичак О.С. Таҳқиқоти фармакогностии растаниҳои чинси *SALVIA L.*, ки дар Тоҷикистон мерӯяд ва дурнамои истифодаи онҳо дар фарматсия // Илм ва фанноварӣ. – Душанбе, 2019. – № 3. – С. 86-92 (бо забони русӣ).

2. **М.** Маҳсудов Қ.С., Раҳмонов А.У., Мусоев Р.С., Мусозода С.М., Саидова М.Н., Шпичак О.С. Таҳқиқоти фармакологию технологияи баргҳои мармараки мускат (*folia Salvia sclarea L.*), ки дар Тоҷикистон мерӯяд // Илм ва фанноварӣ. – Душанбе, 2019. – № 4. – С. 68-72 (бо забони русӣ).

3. **М.** Маҳсудов Қ.С., Мусозода С.М., Раҳмонов А.У., Шпичак О.С., Мусоев Р.С., Холова Ш.С., Эргашова Г.Н. Сохти анатомии дастгоҳи ассимилятсионии мармараки мускат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд / Мусозода С.М., Раҳмонов А.У., Маҳсудов Қ.С., Шпичак О.С., Мусоев Р.С., Холова Ш.С., Эргашова Г.Н. // Илм ва фанноварӣ. – Душанбе, 2019. – № 4 – С. 134-140 (бо забони русӣ).

4. **М.** Маҳсудов Қ.С., Раҳмонов А.У., Мусозода С.М., Шпичак О.С. Омӯзиши хусусиятҳои сохторию механикии мазҳои дорои экстракти моеи мармараки мускат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд // Илм ва фанноварӣ. – Душанбе, 2020. – № 4 – С. 82-86 (бо забони русӣ).

5. **М.** Маҳсудов Қ.С., Раҳмонов А.У., Начмидинов Ф.И., Мусозода С.М., Давроншозода Ф.Д. Коркарди технологияи экстракти моеи баргҳои мармараки мускат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд // Илм ва фанноварӣ. – Душанбе, 2021. – № 1. – С. 44-51 (бо забони русӣ).

6. М. Махсудов Қ.С. Таҳқиқи безарарии биологий мази Салвит // Илм ва фанноварӣ. – Душанбе, 2021. – № 2. – С. 29-41 (бо забони русӣ).

Мақолаву тезисҳо дар маҷмуаҳои конференсияҳо

1. М. Махсудов Қ.С. Коркарди тарқиби мази дорои экстракти моеи мармараки мускат / Раҳмонов А.У., Мусозода С.М. // Конференсияи илмию назариявии ҷумҳуриӣ бахшида ба «5500-солагии Саразми бостон», «700-солагии шоири барҷастаи тоҷик Камоли Хучандӣ» ва «20-солагии омӯзиш ва рушди илмҳои табиӣ, дақиқ ва математикӣ дар соҳаи илм ва маориф (солҳои 2020-2040)» (Душанбе, 20-27 апрели соли 2020). – Душанбе, 2020. – С. 218 (бо забони русӣ).

2. М. Махсудов Қ.С. Таҳқиқи фотохимиявии мармараки мускат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд / Мусоев Р.С., Раҳмонов А.У. // Конференсияи илмию назариявии ҷумҳуриӣ бахшида ба «5500-солагии Саразми бостон», «700-солагии шоири барҷастаи тоҷик Камоли Хучандӣ» ва «20-солагии омӯзиш ва рушди илмҳои табиӣ, дақиқ ва математикӣ дар соҳаи илм ва маориф (солҳои 2020-2040)» (Душанбе, 20-27 апрели соли 2020). – Душанбе, 2020. – С. 216 (бо забони русӣ).

3. А. Махсудов Қ.С. Коркарди технологияи ҳосил кардани экстракти моеи барғҳои мармараки мускат (*salvia sclarea* L.), ки дар Тоҷикистон мерӯяд / Раҳмонов А.У., Мусозода С.М., Давроншозода Ф.Д., Шпичак О.С. // Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних та косметичних лікарських засобів (20 березня 2020 року) Харьков. – Харьков... (бо забони русӣ).

4. М. Махсудов Қ.С. Азназаргузаронии микроскопии барғҳои мармараки мускат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд / / К.С. Махсудов, С.М. Мусозода, О.С. Шпичак, А.У. Раҳмонов, Р.С. Мусоев, М.В. Марченко // IV Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції 20 березня 2019 року – С. 351-352 (бо забони русӣ).

5. М. Махсудов Қ.С. Таҳлили бозори доруҳои шифобахши захмҳо дар Ҷумҳурии Тоҷикистон / К.С. Махсудов, А.У. Раҳмонов, С.М. Мусозода, Давтян Л.Л., О.С. Шпичак // Маҷмуаи маводи Конгресси XXVII миллии Россия «Человек и лекарство». Тезисы докладов (6-9 апрели соли 2020). – Видокс, 2020. – С. 70.

Патентҳо

1. Патенти хурд барои ихтирои ТҶ 1094-и Ҷумҳурии Тоҷикистон. «Мази зиддибактериалӣ» / Махсудов К.С., Раҳмонов А.У., Мусоев Р.С., Мусозода С.М., Давроншозода Ф.Д., Раҳимова М.Х., № 2001418; ариза 17.03.2020; интишор. 04.06.2020.

ФЕХРИСТИ ИХТИСОРАҲО

АФИ – активный фармацевтический ингредиент

БАВ – биологически активные вещества

ГФРФ – Государственная фармакопея Российской Федерации

ГФУ – Государственная фармакопея Украины

ЖЭЛШМ – жидкий экстракт листьев шалфея мускатного

ЛРС – лекарственное растительное сырье

МКК – методики контроля качества

МЛФ – мягкая лекарственная форма

НД – нормативная документация

РТ – Республика Таджикистан

ТСХ – тонкослойной хроматографии

ФС – фармакопейная статья

ШМ – шалфей мускатный (*Salvia sclarea* L.)

АННОТАТСИЯИ

Махсудов Қобилҷон Саидмахдиевич

Коркарди таркиб ва технологияи шакли доруҳои таъсирнокиашони зиддимикробӣ ва ҷароҳатдармонӣ дар асоси мармараки мускат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд

Калидвожа: мармараки мускат (*Salvia sclarae* L.), экстракти моеи баргҳои мармараки мускат, маз, гилҳои бентонитӣ, таъсирнокии зиддимикробӣ ва дармонбахшӣ ба ҷароҳатҳо.

Мақсади кор. Мақсади кори диссертатсионӣ коркарди таркиби илман асоснок ва технологияи экстракти моеи баргҳои мармараки мускат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд ва мази дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускат дар асоси гилҳои бентонитӣ ба ҳисоб меравад.

Методҳои таҳқиқ, дастгоҳҳои истифодашуда: Ҳангоми иҷрои корҳои озмоишӣ методҳои матсератсия, перколятсия, реперколятсия, хроматографияи маҳинқабат, спектрофотометрия, диффузия дар агар, диализи баробарвазн, ҳамчунин методҳои реологии таҳқиқ истифода бурда шуданд. Дар кор таҷҳизоти ба ҳама маълуми химиявӣ ва фармакологию технологӣ мавриди истифода қарор дода шуд.

Натиҷаҳои ҳосилшуда ва наwgонии онҳо: Навгонии илмии кори диссертатсионӣ аз коркарди таркиби мази «Салвит» дар асоси захираҳои табиии Тоҷикистон – экстракти моеи баргҳои мармараки мускат, ки дар Тоҷикистон мерӯяд ва гилҳои бентонитӣ иборат аст. Навгонии таҳқиқ тавассути патенти моликияти зеҳнӣ тасдиқ карда шудааст.

Аҳаммияти назариявии кори диссертатсионӣ аз коркарди методологияи таҳқиқотҳои озмоишӣ, ки барои ҳосил кардани экстракти моеи баргҳои мармараки мускат ҳамчун шакли тайёни дору ва воситаи маҳини доруворӣ дар таркибаш экстракти моеи баргҳои мармараки мускатдошта заруранд, иборат мебошад. Арзиши илмию амалии кори диссертатсионӣ дар ҳосил кардани ду шакли дору – экстракти моеи баргҳои мармараки мускат ва мази дорои экстракти моеи баргҳои мармараки мускат иборат мебошад.

Тавсияҳои барои истифода: шакли коркардшудаи дору ҳамчун перапарати доруворӣ ба қайд гирифта шуда метавонад, технологияи коркардшудаи маз метавонад барои истехсолкунандагони препаратҳои доруворӣ аз ашёи хоми растанӣ мароқангез бошад. Методикаҳои коркардшударо дар лабораторияҳо барои ҳосил кардан ва муайянкунии миқдории моддаҳои фаъоли биологӣ дар ашёи хоми растани баргҳои мармараки мускат ва препаратҳои доруворӣ аз ин ашёи хоми растани шифобахш истифода бардан имконпазир аст.

Соҳаи истифода: фитотерапия, технологияи саноатии доруҳо.

АННОТАЦИЯ

Махсудов Кобилджон Саидмахдиевич

Разработка состава и технологии лекарственных форм антимикробного и ранозаживляющего действия на основе шалфея мускатного, произрастающего в Таджикистане

Ключевые слова: шалфей мускатный (*Salvia sclarae* L.), жидкий экстракт листьев шалфея мускатного, мазь, бентонитовые глины, антимикробное и ранозаживляющее действие.

Цель работы. Целью диссертационной работы является разработка научно-обоснованного состава и технологии жидкого экстракта листьев шалфея мускатного (ЖЭЛШМ), произрастающего в Таджикистане и мази с ЖЭЛШМ на основе бентонитовых глин.

Методы исследования, использованная аппаратура: При выполнении экспериментальной работы использованы методы мацерация, перколяция, реперколяция, тонкослойная хроматография, спектрофотометрия, диффузия в агар, равновесный диализ, а также реологические методы исследования. В работе использованы общеизвестные химические и фармако-технологические оборудования.

Полученные результаты и их новизна: Научная новизна диссертационной работы заключается в разработке состава мази «Салвит» на основе природных ресурсов Республики Таджикистан – ЖЭЛШМ, произрастающего в Таджикистане и бентонитовых глин. Новизна исследований подтверждена патентом интеллектуальной собственности.

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в разработке методологии экспериментальных исследований, необходимых для получения ЖЭЛШМ как готовой лекарственной формы и мягкого лекарственного средства с содержанием ЖЭШЛМ. Научно-практическая ценность диссертационной работы заключается в получении двух лекарственных форм – ЖЭЛШМ и мази с ЖЭЛШМ.

Рекомендации по использованию: Разработанная лекарственная форма может быть зарегистрирована как лекарственный препарат, а разработанная технология мази может представлять интерес для производителей лекарственных препаратов из растительного сырья. Разработанные методики могут быть использованы в лабораториях для обнаружения и количественного определения БАВ в растительном сырье листьев шалфея мускатного и лекарственных препаратов из этого ЛРС.

Область применения: фитотерапия, промышленная технология лекарств

ANNOTATION

Makhsudov Kobildzhon Saidmakhdievich

Development of the composition and technology of dosage forms of antimicrobial and wound healing action based on salvia sclerea L, growing in Tajikistan

Key words: Salvia sclerae L., liquid extract of salvia sclera's leaves, ointment, bentonite clays, antimicrobial and wound healing effects.

Purpose of work. The purpose of the dissertation work is to develop a scientifically based composition and technology of a liquid extract of salvia sclera leaves (ZHELShM) growing in Tajikistan and an ointment with ZhELShM based on bentonite clays.

Research methods, equipment used: During the experimental work, the methods of maceration, percolation, repercolation, thin-layer chromatography, spectrophotometry, diffusion into agar, equilibrium dialysis, as well as rheological research methods were used. Well-known chemical and pharmaco-technological equipment were used in the work.

The results obtained and their novelty: The scientific novelty of the dissertation work lies in the development of the composition of the ointment "Salvit" based on the natural resources of the Republic of Tajikistan - ZhELSHM, growing in Tajikistan and bentonite clays. The novelty of the research is confirmed by an intellectual property patent.

The theoretical significance of the dissertation work lies in the development of a methodology for experimental studies necessary to obtain ZhELSHM as a finished dosage form and a soft drug containing ZhEShLM. The scientific and practical value of the dissertation work is to obtain two dosage forms - ZhELSHM and ointment with ZhELSHM.

Recommendations for use: The developed dosage form can be registered as a medicinal product, and the developed ointment technology may be of interest to manufacturers of herbal medicines. The developed methods can be used in laboratories for the detection and quantification of biologically active substances in plant raw materials of salvia sclera leaves and medicinal preparations from this MHRM.

Application area: herbal medicine, industrial drug technology