

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI**

FARMATSEVTIKA JURNALI

*Jurnalga 1992 yilda asos solingan
Yilda 4 marta chiqadi*

PARMACЕUTICAL JOURNAL

*Founded in 1992
Published 4 times a year*

№ 3. 2021

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Основан в 1992 г.
Выходит 4 раза в год*

Тошкент 2021

УДК 615.322: 615.072

Мирзакамалова Дилдора Сембаевна, Каримов Отабек Улуғбек ўғли, Маматханова
Мунирахон Ахматхон қизи, Кариева Ёкут Саидкаримовна

ТЕНЭСТРОЛ КАПСУЛАСИНИНГ ТАРКИБИНИ ТАНЛАШ ВА ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ БОРАСИДАГИ ТАДҚИҚОТЛАР

Тошкент фармацевтика институти e-mail: yosk@mail.ru

Мақолада тенэстрол субстанцияси асосида капсула дори шакли учун ёрдамчи моддалар мажмуасини танлаш, технологиясини ишлаб чиқишга оид масалалар ёритилган. Бунда субстанциянинг сочилувчан зичлигидан келиб чиққан ҳолда, капсула размери илмий асосланди ва турли ёрдамчи моддалардан фойдаланиб, капсуланадиган массалар тайёрланди. Ушбу таркибларнинг технологик хоссаларини ҳамда олинган капсулаларнинг сифат кўрсаткичларини аниқлаш натижасида оптимал таркиб танлаб олинди. Тенэстрол субстанциясининг ва танлаб олинган таркибнинг технологик хоссаларини қиёсий ўрганиш натижасида капсулалар учун таклиф этилаётган ёрдамчи моддалар мажмуаси ва ишлаб чиқилган технология илмий асосланганлиги исботланди.

Таянч иборалар: тенэстрол, курук экстракт, капсула, технология, ёрдамчи моддалар, технологик хоссалар, сифат кўрсаткичлар.

Фармацевтика соҳасини ривожланиши натижасида охири ярим аср ичида желатинли капсулаларни аҳамияти дори шакли сифатида анча ортди. Адабиётларда келтирилишича дунёда бир йилда 75 млрд. юмшоқ желатинли капсулалар ишлаб чиқилмоқда, қаттиқ капсулалардан эса – 150 млрд. Бу эса замонавий дориларнинг 6-15% ташкил қилади ва бугунги кунда капсула шаклида дори препаратлар 108 та фармакотерапевтик гуруҳга мансуб. Бунда улар асосан қуйидаги гуруҳларга киради: антибиотиклар, ўсимталар ва замбуруғларга қарши воситалар ҳамда ошқозон безларининг секрециясини пасайтирувчи воситалар [1-3].

Фармацевтика соҳасидаги мутахассислар капсулаларнинг кўпгина афзалликларига гувоҳ бўлишмоқда. Бу эса турли фармакопояларнинг расмий нашрларида ўз аксини топган. 1980 йилда чоп этилган Европа фармакопоесида капсулаларга алоҳида боб ажратилган эди, АҚШнинг XXII (USP XXII) фармакопоесида келтирилган қуйидаги сўзлар капсулаларни таблеткалар олдида афзаллигини исботлайди “...капсулалар беморнинг индивидуал хусусиятларидан келиб чиққан ҳолда ёки битта моддани ёки турли моддаларнинг комбинациясини қўллашга имкон беради. Бу эса капсулаларни дори шакли сифатида таблеткалар олдида афзаллигини кўрсатади” Фаол моддалар ёки уларнинг комбинацияларини желатинли капсулаларга жойлаштиришда ёрдамчи моддаларни кўп микдори талаб этилмайди. Ва бу дори

препаратини ишлаб чиқишда технологик жараён босқичларини, сарфланаётган вақт ва маблағларни камайтиришга олиб келади [1,4,5].

Капсула дори шаклини ривожланишига биринчи сабаб бу кенг қўлланилишни бошлаган антибиотикларни нохуш таъми ва хидини ниқоблаш бўлган. Охири йилларда кўпгина олимлар томонидан олиб борилган изланишлар натижаларига асосан капсула дори шаклини ишлаб чиқишда пресслаш жараёнининг йўқлиги уларни таблетка ва дражеларга нисбатан тезроқ парчаланишини ва организмга тезроқ сўрилишини таъминлайди ҳамда фармакотерапевтик фаоллиги ҳам анча тез намоён бўлади. Шу билан бирга, капсула дори турининг афзалликлари сифатида улар ёрдамида фаол моддаларнинг терапевтик фаоллигини яхшилаш, таъсирини узайтириш, ошқозон-ичак трактининг керакли бўлимида эришини таъминлаш, ҳамда ректал қўллаш имконияти мавжудлигини келтириш лозим [6-9].

Тадқиқот мақсади. Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда, тенэстрол субстанциясининг капсула дори шаклини ишлаб чиқиш мақсади кўйилди.

Тажриба қисми

Материаллар ва усуллар: Тенэстрол субстанцияси шашир ўсимлигини сесквитерпен спиртларнинг мураккаб эфирларини саклаган эстроген таъсирли модда бўлиб, тозаланган сувда яхши эрийди, спирт ва бошқа органик эритувчиларда кам эрийди.

УДК 615.322: 615.072

[10]. Фармакологлар тавсияси билан тенэстрол субстанциясининг терапевтик дозаси 0,005 г тенг деб белгиланди.

Капсула размерини илмий асослаш учун 8 размердаги бўш капсулалардан фойдаланилди.

Капсуланадиган массаларни ҳамда капсулаларнинг сочилувчанлик, сочилувчан зичлик, табиий оғиш бурчаги, парчаланиши, қолдиқ намлик каби технологик хоссалари ва сифат кўрсаткичларини аниқлаш учун амалдаги меъерий ҳужжатларда кенг ёритилган ва қўлланиладиган усуллардан фойдаланилди.

Натижалар ва муҳокама. Биринчи навбатда капсуланинг размерини илмий

асослаш лозим бўлди. Бунинг учун тенэстрол субстанциясининг сочилма зичлиги кўрсаткичидан келиб чиққан ҳолда эгаллаган ҳажми ҳисобланди. Олинган натижалар 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвалда келтирилган натижалар тенэстрол субстанциясининг терапевтик дозаси кичик бўлгани сабабли эгаллаган ҳажми ҳам кичиклигини намоён қилди. Шу сабабли, капсула дори шаклини ишлаб чиқишда 5 размерли (энг кичик) капсулалардан фойдаланиш мақсадга мувофиқлиги белгиланди.

1-жадвал

Тенэстрол субстанциясини сақлаган капсула размерини танлаш натижалари

Капсула размери	5	4	3	2	1	0	00	000
Капсуланинг ўртача ҳажми, см ³	0,13	0,21	0,30	0,37	0,5	0,68	0,95	1,37
Тенэстрол субстанциясининг терапевтик дозаси эгаллаган ҳажм, %	1,04	0,64	0,45	0,37	0,27	0,20	0,14	0,1
Бўш ҳажм, %	98,96	99,36	99,55	99,63	99,73	99,8	99,86	99,9

Қуруқ экстрактнинг кичик терапевтик дозаси катта ҳажмда тўлдирувчи моддадан фойдаланиш зарурлигини кўрсатди. Бу мақсадда лактоза, сахароза, микрокристаллик целлюлоза, кальций карбонат, картошка крахмалидан фойдаланилди. Шу билан бирга массани нам донадорлаш учун боғловчи моддалардан 3, 5, 10% ли крахмал клейстери, турли концентрациядаги этил спирти, тозаланган сув ва 5, 7% ли метилцеллюлоза геллари ишлатилди. Жами 15 га яқин таркиблар тайёрланди ва улардан яхши масса ҳосил қилинган ҳамда ижобий технологик

кўрстакларга эга булган таркиблар 2-жадвалда келтирилган.

Капсуланадиган массаларнинг технологик жараёни: тенэстрол субстанцияси ва тўлдирувчи моддалар эланади ва уларнинг керакли микдори тарозида тортиб олинади. Сўнг доимий аралаштириб турган ҳолда бир хил масса ҳосил бўлгунча боғловчи модда кўшилади. Ҳосил бўлган масса қуритгич шкафида 40-50 °С ҳароратда қуритилади ва донадорланади. Нам гранулалар 2-3% қолдиқ намлик қолгунча қуритгич шкафида қуритилади.

Тенэстрол субстанциясини сақлаган капсуладиган массаларнинг таркиблари ва технологик кўрсаткичлари

Таркиблар	Массаларнинг технологик хоссалари				
	сочилувчанлик, 10 ⁻³ кг/с	сочилувчан зичлик, кг/м ³	табiiй оғиш бурчаги, градус	парчаланиши, дак	қолдиқ намлик, %
ТК-1	3,60±0,85	383±24	41±2,0	5,35±1,10	3,5±0,8
ТК-2	3,16±0,62	362±19	43±3,1	9,50±1,30	3,8±0,3
ТК-3	5,22±0,88	473±36	35±1,8	10,05±0,45	4,6±0,4
ТК-4	6,38±0,73	516±22	32±1,6	6,15±1,15	3,8±0,7
ТК-5	4,30±0,94	396±17	38±2,2	9,25±0,55	4,3±0,8

Капсуладиган массалар тахлили натижаларига асосан қолдиқ намлик кўрсаткичи барча 5 та таркибда белгиланган 5% дан ошмади (3,5±0,8% дан 4,6±0,4% гача).

Парчаланиш вақти бўйича ҳам барча таркиблар бўйича олинган капсулалар меъерий хужжатлар талабларига мос бўлиб 20 дақиқадан ошмади. Ушбу кўрсаткич 5,35±1,10 дақиқадан 10,05±0,45 дақиқагача бўлди.

Маълумки капсулаларни тўлдирадиган машиналарда капсулалар ичига тушадиган массанинг бир хил бўлиши асосан массанинг сочилувчанлигига боғлиқ. Тахлил қилинган массаларда бу кўрсаткич ҳар хил бўлиб, 3,16±0,62*10⁻³ кг/с дан 6,38±0,73*10⁻³ кг/с гача бўлди. Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда

кейинги изланишлар учун 4-таркиб бўйича тайёрланган масса танлаб олинди.

Таклиф этилаётган таркиб бўйича капсулалар технологияси қуйидагича бўлди: тешиклари диаметри 150 мкм бўлган элакдан тенэстрол субстанцияси ҳамда микрокристаллик целлюлоза эланди, уларнинг керакли миқдори тортиб олинди. Фаол субстанция ва тўлдирувчи аралаштирилди ҳамда 60% этил спирти билан керакли намликка эга бўлган бир хил масса ҳосил бўлгунча намланди. Тайёр бўлган масса 40-50°С хароратда қуритилди, донадорланди, сўнг яна бир бор қуритгич шкафида оптимал қолдиқ намликка эга бўлгунча қуритилди. Ҳосил бўлган масса 5 размерли капсулаларга 0,105 г дан жойлаштирилди.

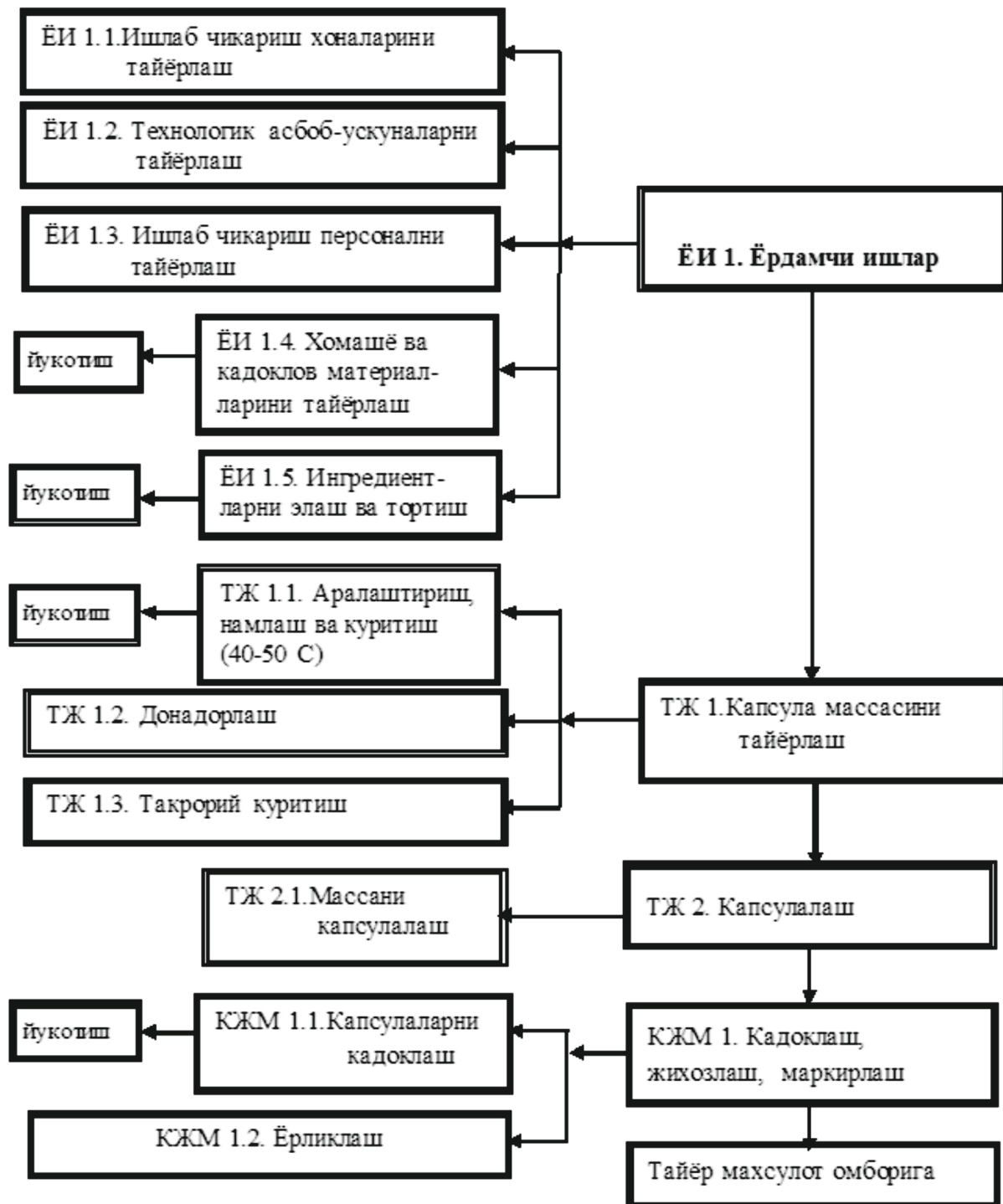
Тенэстрол субстанцияси ва капсуладиган массанинг технологик хоссаларини қиёсий ўрганиш

Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Тахлил қилинган массалар	
		тенэстрол субстанцияси	капсуладиган масса
Фракцион таркиб, мкм	%		
-1000+500		6,3	18,6
-500+250		23,8	33,5
-250+125		47,9	36,3
-125+63		19,7	10,8
-63		2,3	0,8
Сочилувчанлик	10 ⁻³ кг/с	0,829	6,38
Сочилувчан зичлик	кг/м ³	271,3	516,0
Табиий оғиш бурчаги	градус	57,2	32,0
Зичланиш коэффициенти	%	5,32	3,11
Қолдиқ намлик	%	8,06	3,8

УДК 615.322: 615.072

Тайёр капсулаларнинг сифат кўрсаткичлари массанинг технологик кўрсаткичларига боғлиқ. Шу билан бирга массанинг технологик хоссаларига кўшилган ёрдамчи моддалар ҳамда массани тайёрлаш технологияси таъсир кўрсатади. Шу сабабли навбатдаги изланишларда капсуланадиган массанинг технологик хоссаларини ўрганилди ҳамда субстанциянинг ушбу хоссалари билан таққослаб ўрганилди.

Олинган натижалар 3-жадвалда келтирилди. Тенэстрол субстанциясининг капсула дори шаклини олиш технологик жараён чизмаси 1-расмда келтирилган.



1-Расм. Тенэстрол субстанциясининг капсула дори шаклини олиш технологик жараён чизмаси

УДК 615.322: 615.072

Олинган натижаларга асосан капсуланадиган массани донадорлаш натижасида заррачалар ўлчамлари йириклашган. Масалан, -1000+500 мкм ли фракциядаги заррачалар миқдори 6.3%дан 18.6% гача, яъни деярли 3 баробар ошган. -500+250 мкмли фракцияда ушбу кўрсаткич 10%га ошган. 125 мкмдан кичик заррачалар миқдори эса 22%дан 11,6%гача камайган.

Заррачаларнинг ўртача ўлчамлари катталари натижасида капсуланадиган массанинг сочилувчанлик кўрсаткичи ҳам ижобий томонга ўзгарган ва 7,7 баробар ошиб, $6,38 \cdot 10^{-3}$ кг/с ни ташкил қилган. Сочилма зичлик кўрсаткичи $271,3 \text{ кг/м}^3$ дан $516,0 \text{ кг/м}^3$ гача кўтарилган.

Сочилувчанликни ўзгариши табиий оғиш бурчагини камайишига олиб келди, яъни субстанцияда ушбу кўрсаткич 57,2 градусга тенг бўлган бўлса, капсуланадиган масса 32,0 градусгача камайди. Капсула рақамини танлашга ўз таъсирини кўрсатадиган зичланиш коэффициенти ҳам 1,7 баробар камайди.

Маълумки, массаларнинг қолдиқ намлиги 5% дан ошмаслиги белгиланган. Ушбу кўрсаткич куруқ экстрактлар кўринишидаги субстанцияларда кўп ҳолларда белгиланган меъёрдан ошиб кетади. Тенэстрол субстанциясининг қолдиқ намлиги ҳам меъёрдан 1,6 баробар кўп бўлган, аммо капсуланадиган массада ушбу кўрсаткич 3,8% ташкил этди ва талабларга жавоб берди.

Хулоса. Турли ёрдамчи моддалардан фойдаланиб, тенэстрол субстанцияси асосида капсула дори шакли учун таркиб танланди ва технологияси ишлаб чиқилди. Субстанция ҳамда капсуланадиган массанинг технологик хоссалари қиёсий ўрганилди ва танлаб олинган таркиб мақсадга мувофиқлиги исботланди. Яъни капсуланадиган массанинг технологик хоссаларини яхшилангани кўриниб турибди, бу эса ўз навбатида сифатли капсулаларни олиш гаровидир.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Демина Н.Б., Демина М.С. Разработка технологии производства капсульных форм лекарственных препаратов. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической области / под ред. С.Н. Быковского и др. М.: Изд-во «Перо», 2015.- С.196-236.
2. Гаммель И.В., Пятигорская Н.В., Горбунова С.А. Ассортиментный контур сегмента российского фармацевтического рынка лекарственных средств в твердых желатиновых капсулах // Ремедиум. -2017.-№9.-С.26-30.
3. Гаммель И.В., Горбунова С.А. Исследование ассортимента лекарственных средств в твердых желатиновых капсулах // Медицинский альманах. -2018.-№ 1 (52). -С.121-125.
4. Могилюк В. Твердые лекарственные формы: капсулы //Фармацевтическая отрасль. - 2015.- № 3 (50). - С.32-37.
5. Fahr A., Voigt R. Pharmazeutische Technologie. Berlin: Deutscher Apotheker Verlag. 2015: 316-323.
6. Демина Н.Б., Надер А., Анурова М.Н., Смирнов В.В., Бардаков А.И., Краснюк И.И. Высвобождение биологически активных соединений экстракта имбиря из капсул // Фармация. - 2016.- Т. 65, №4.-С.42-44.
7. Федосеева Л.М., Кирьякова В.О. Определение показателей качества капсулированной лекарственной формы с экстрактом травы крапивы коноплевой сухим //Химия растительного сырья. -2017.- №2.-С.149-153.
8. Юрьева И.Н. Изучение влияния технологических факторов на показатели качества таблеток и капсул лекарственного препарата «Флуоксетин» // Пермский медицинский журнал. -2016. -Т. XXXIII. № 1.- С.59-65.
9. Юрьева И.Н., Вдовина Г.П., Корюкина И.П. Разработка состава и технологии капсул лекарственного препарата, содержащего кальций //Пермский медицинский журнал. - 2016. -Т. XXXIII. № 1.- С. 71-78.

УДК 615.322: 615.072

10. Маматханова М.А., Халилов Р.М., Котенко Л.Д., Маматханов А.У. Разработка технологии получения субстанции Тенэстролаэстрогенного действия из надземной части *Ferulatenuisecta*//Химия растительного сырья. -2019.-№1.- С.269–276. (DOI: 10.14258/jcprm.2019013988).

Мирзакамалова Дилдора Сембаевна, Каримов Отабек Улугбекович, Маматханова Мунирахон Ахматхоновна, Кариева Ёкут Саидкаримовна

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПОДБОРА СОСТАВА И РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ КАПСУЛ ТЕНЭСТРОЛА

Ташкентский фармацевтический институт e-mail: yosk@mail.ru

В статье освещены вопросы подбора комплекса вспомогательных веществ и разработки технологии получения капсулированной лекарственной формы на основе субстанции тенэстрола. При этом, исходя из значений насыпной плотности субстанции, был научно обоснован размер капсул, а также приготовлены капсулируемые массы с использованием различных вспомогательных веществ. По результатам изучения технологических свойств данных масс и качественных показателей капсул был выбран оптимальный состав. Данные сравнительного изучения технологических показателей субстанции тенэстрола и массы по предлагаемому составу доказывают научно-обоснованный подход к подбору комплекса вспомогательных веществ и разработке технологии капсул.

Ключевые слова: тенэстрол, сухой экстракт, капсулы, технология, вспомогательные вещества, технологические характеристики, качественные показатели.

Mirzakamalova Dildora Sembaevna, Karimov Otabek Ulugbekovich, Mamatkhanova Munirakhon Akhmatkhanovna, Karieva Ekut Saidkarimovna,

SELECTION OF THE TENESTROL CAPSULE COMPOSITION AND RESEARCHES ON THE TECHNOLOGY DEVELOPMENT

Tashkent Pharmaceutical Institute e-mail: yosk@mail.ru

The article deals with the selection a set of excipients for the capsule on the basis of tenestrol substance, and to develop its technology. In this case, based on the scattering density of the substance, the capsule size is scientifically based and by using various excipients there were prepared a capsular mass. The optimal content is selected as a result of determining the technological and qualitative indicators of these components. As a result of a comparative study of the technological properties of the tenestrol substance and the selected composition, there were scientifically proved the proposed set of excipients and technology.

Key words: tenestrol, dry extract, capsule, technology, excipient, technological indicators, qualitative indicators.