

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

## **FARMATSEVTIKA JURNALI**

*Jurnalga 1992 yilda asos solingan  
Yilda 4 marta chiqadi*

## **PHARMACEUTICAL JOURNAL**

*Founded in 1992  
Published 4 times a year*

**№ 2. 2020** \_\_\_\_\_

## **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

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

**TOSHKENT  
2020**

## ФАРМАЦЕВТИК ТЕХНОЛОГИЯ

УДК: 615.322:615.072

Джалилова Диёра Юлдаш кизи, Кариева Ёкут Саидкаримовна

РАЗРАБОТКА ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ КАПСУЛ  
АНТИГЕЛЬМИНТНОГО ДЕЙСТВИЯ

Ташкентский Фармацевтический институт

\* e-mail: yosk@mail.ru

Приведены результаты разработки теста «Растворение» для капсул «Гельминтабс» антигельминтного действия. Несмотря на то, что сухой экстракт «Гельминтабс» является комплексным, было решено основываться на выделившемся в среду растворения количестве одного вещества, содержащегося в «мажорном» количестве – танахина; содержание последнего определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Объем среды растворения выбирали исходя из чувствительности методики количественного определения сексвитерпенового лактона – 700 мл. Во время проведения эксперимента поддерживался температурный режим  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . Исследования по определению оптимальной скорости вращения корзинки показали, что под уравнение первого порядка попадает скорость вращения равная 150 об/мин.

**Ключевые слова:** капсулы, тест «Растворение», *in vitro*, количественное определение, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Начиная с 60-х годов XX века, в фармацевтическую науку вошел термин «биофармация». Именно с данного периода началось углубленное изучение влияния различных факторов на процессы всасываемости, распределения и выведения из организма активных веществ. Основной задачей биофармации является достижение максимального фармакотерапевтического эффекта разрабатываемых лекарственных препаратов и снижение до минимума нежелательных побочных действий. Зарождение биофармации в качестве науки связано с выявлением терапевтической неэквивалентности лекарственных препаратов. Учитывая вышеизложенное, в настоящее время при разработке и внедрении в медицинскую практику лекарственных препаратов на этапе доклинических и клинических исследований проводится изучение биофармацевтических показателей, на которые непосредственное влияние оказывают различные фармацевтические факторы, такие как физическое состояние лекарственного вещества, природа и количество вспомогательных веществ, лекарственная форма, пути введения в организм и др. [1,7].

На сегодняшний день биофармацевтические показатели изучаются в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Для твердых дозированных лекарственных форм эксперименты *in vitro* проводятся с использованием теста «Растворение». Согласно анализу литературных источников, данное испытание проводится как при контроле качества лекарственных средств и разработке состава лекарственных форм, так и для оценки эффективности и безопасности генериков. Для впервые

предлагаемых лекарственных препаратов необходимо провести разработку условий проведения данного исследования [2-6,8].

**Цель исследования.** Учитывая вышеизложенное, целью наших исследований явилось определение биодоступности капсул «Гельминтабс» в исследованиях *in vitro* с предварительным научно-обоснованным подбором условий проведения теста «Растворение».

**Экспериментальная часть.**

**Материалы и методы.** Поскольку сухой экстракт «Гельминтабс» является комплексным и содержит экстракты трех лекарственных растений, количественный анализ капсул для оценки качества сухого экстракта проводили по трем основным биологически активным веществам (сексвитерпеновым лактонам): игалану, артеаннуину В, танахину. Однако при разработке условий проведения теста «Растворение» было решено основываться на выделившемся в среду количестве одного вещества, содержащегося в «мажорном» количестве – танахина. Определение количественного содержания проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Рассчитывали средние значения 5-ти определений, и для испытуемых растворов, и для растворов стандартных образцов.

Методика определения заключалась в следующем: около 0,02 г (точная навеска) содержимого капсулы помещали в мерную колбу объемом 25 мл, растворяли в 20 мл 95% этилового спирта, поместив в ультразвуковую баню на 5 минут. Доводили тем же растворителем до метки. Полученный раствор фильтровали через мембран-

ный фильтр с размером пор 0,45 мкм в специализированный флакон для ВЭЖХ анализа.

20 мкл фильтрата и раствора РСО танахина хроматографировали на жидкостном хроматографе фирмы «Shimadzu», состоящим из четырехградиентного насоса с вакуумным дегазатором с автоматическим сэмплером, термостатом колонок и диодоматричным детектором.

Разделение осуществлялось при следующих условиях:

- колонка C18 с зернением 5 мкм с длиной колонки 15 см, внутренним диаметром 4,6 мм;
- скорость элюирования - 0,7 мл/мин;
- температура термостата - 35 °С;
- время анализа 30 мин с последующей промывкой колонки после каждого образца в течение 5 мин;
- элюирование проводилось ацетонитрилом.
- Параметры детектора: UV/VIS спектрофотометрический детектор с переменной длиной волны от 200 до 400 нм, хроматограммы снимались при длине волны – 212 нм.

Содержание танахина в капсулах «Гельминтабс» (X), вычисляли по формуле:

$$X = \frac{S_{исп} \cdot m_{смд} \cdot V_{исп} \cdot P}{S_{смд} \cdot m_{исп} \cdot V_{смд}} \cdot m_{ср}$$

где:  $S_{исп}$  – площадь пика лактона\* в испытуемом растворе, mAU·Sec

$S_{смд}$  – площадь пика лактона\* в растворе РСО, mAU·Sec

$m_{смд}$  – навеска РСО, г;

$m_{исп}$  – навеска препарата, г;

$V_{смд}$  – объем разведения РСО, мл

$V_{исп}$  – объем разведения препарата, мл

$P$  – содержание танахина в РСО, %

$m_{ср}$  – средняя масса капсулы, г.

Исследования по изучению скорости высвобождения танахина из анализируемой капсулированной лекарственной формы проводили согласно ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» (ГФ XIII изд.).

Анализ литературных данных показал, что при использовании вышеназванного метода на высвобождение активных веществ оказывают влияние такие факторы как, скорость вращения корзинки, объем и pH растворяющей среды и др. Учитывая вышеизложенное, были проведены исследования по подбору оптимальной скорости вращения корзинки при проведении теста «Растворение» для капсул «Гельминтабс». Объем среды растворения выбирали исходя из чувстви-

тельности методики количественного определения танахина – 700 мл. Процесс растворения анализируемых капсул проводили при следующих скоростях вращения корзинки: 50, 100, 150, 200 об/мин. Во время проведения эксперимента поддерживался температурный режим  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . Каждые 15 минут от начала проведения опыта отбирали пробы для количественного определения танахина, перешедшего в растворяющую среду, после чего среду растворения восполняли в равном объеме.

Количество образцов лекарственной формы составило 6 единиц.

**Результаты и обсуждения.** Результаты исследований по высвобождению танахина при всех скоростях вращения корзинки приведены на рис. 1.

Согласно полученным данным, приведенным на рис.1, при скорости вращения корзинки равной 50 об/мин высвобождение танахина составило 34,6%, 50,9%, 62,8% и 71,2% за 15, 30, 45 и 60 минут, соответственно. Согласно требованиям НД за 45 минут должно выделиться не менее 45% активного вещества. Учитывая пассивность выделения танахина в этом случае, данная скорость вращения была исключена из дальнейших исследований.

При трех остальных скоростях вращения корзинки (100, 150, 200 об/мин) высвобождение танахина было более интенсивным. Так, за первые 15 минут при скорости вращения 100, 150, 200 об/мин в аликвоте, взятой из растворяющей среды, было обнаружено 43,5%, 48,8% и 51,9% активного вещества. К окончанию периода равного 45 минутам из капсул выделилось 77,4%, 79,3% и 81,7% танахина, соответственно.

С целью научного обоснования рациональной скорости вращения аппарата «Вращающаяся корзинка» были рассчитаны антилогарифмы значений количественного содержания активного вещества для 100, 150 и 200 оборотов корзинки. Результаты отображены в виде диаграммы на рис. 2.

Результаты, полученные в ходе данного этапа исследований, свидетельствуют, что под уравнение первого порядка попадает скорость вращения корзинки 150 об/мин.

При данной скорости вращения за 45 минут в растворяющую среду выделилось 79,3% биологически активного вещества, что соответствует требованиям ГФ XIII изд. (не менее 75%). Таким образом, в дальнейшем при проведении биофармацевтических исследований капсул «Гельминтабс» методом *in vitro* рекомендуется нижний предел высвобождения танахина, равный 75%

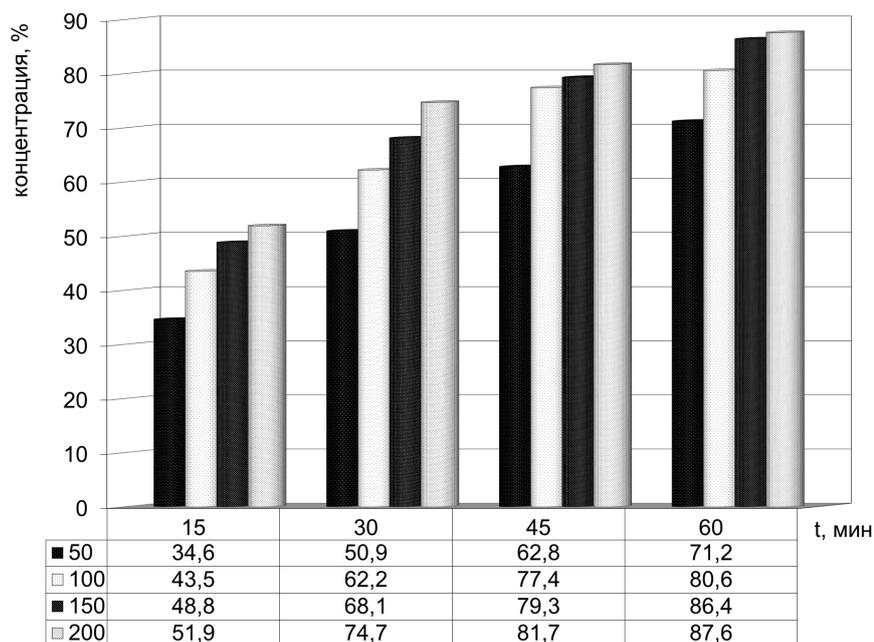


Рис. 1. Высвобождение танахина из капсул "Гельминтабс" в зависимости от скорости вращения корзинки

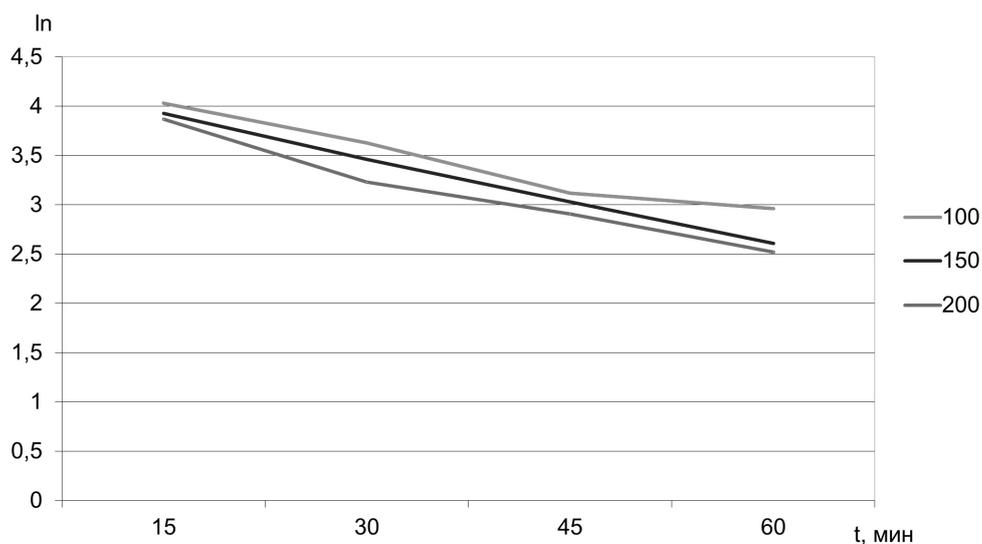


Рис. 2. Кривая антилогарифма растворения танахина в анализируемых капсулах "Гельминтабс"

за 45 мин проведения эксперимента.

**Заключение.** Обобщая полученные результаты можно установить, что для дальнейшего исследования качества капсул «Гельминтабс» с биофармацевтической точки зрения рекоменду-

ются следующие условия проведения опытов *in vitro*: объем среды – 700 мл, скорость вращения корзинки – 150 об/мин, температурный режим -  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ .

**Литература:**

1. Давыдова К.С., Кулинич Ю.И., Шохин И.Е. Тест «Растворение» в контроле качества лекарственных средств // Ремедиум.-2010.-№5.-С.42.
2. Игнатъева Е.В., Шпрах З.С., Ярцева И.В., Санарова Е.В. Тест «Растворение» как элемент комплексной оценки качества капсул, содержащих секоизолярицирезинол //Российский биотерапевтический журнал.-2019.-№1.- Т.18.-С.95-100.
3. Максудова Ф.Х. Биофармацевтические исследования комбинированных капсул нестероидного противовоспалительного действия// Фармацевтический журнал. - Ташкент. - 2016.-№ 1.- С.88-91.

4. Полякова Д., Устинов А. Семинар тренинг ВОЗ по проведению теста растворения, взаимозаменяемости лекарственных средств и системе биофармацевтической классификации// Аптека.- 2007.- №31 (602).

5. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Оценка *in vitro* сравнительной кинетики растворения препаратов моксонидина как фактор, потенциально определяющий эффективность антигипертензивной терапии //Рациональная фармакотерапия в Кардиологии.-2018.-№14 (6).-С.951-957.

6. Сагиндыкова Б.А., Анарбаева Р.М., Исаков А.К. Оценка фармацевтической эквивалентности таблеток амброксола гидрохлорида //Евразийский Союз Ученых.-2016.-№2 (23).-С.167-171.

7. Свистунов А.А., Раменская Г.В., Шохин И.Е. Испытание «Растворение» в фармацевтической практике: современные подходы, концепции и биофармацевтические аспекты //Ремедиум.-2011.-№11.-С.79-80.

8. Чернышкова А.А., Трофимова Е.О. Сравнительный анализ международных и российских требований к установлению взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных препаратов //Ремедиум.-2016.-№6.-С.6-12.

Джалилова Диёра Юлдаш кизи, Кариева Ёкут Саидкаримовна  
**АНТИГЕЛЬМИНТ ТАЪСИРЛИ КАПСУЛАЛАР УЧУН  
 “ЭРИШ” ТЕСТНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

Тошкент фармацевтика институти

\*e-mail: yosk@mail.ru

Антигельминт таъсирли “Гельминтабс” капсулалари учун “Эриш” тестини ишлаб чиқиши натижалари келтирилган. “Гельминтабс” қуруқ экстракти комплекс таркибли бўлишига қарамасдан, энг кўп миқдорда бўлган – танахин моддасининг эритувчи муҳитга ажралиб чиқишига асосланиш мақсадга мувофиқ деб топилди: унинг миқдори юқори самарали суюқлик хроматографияси усулида аниқланди. Эритувчи муҳит ҳажми сексвитерпен лактонни миқдорий таҳлил усулининг сезгирлигидан келиб чиқиб, 700 мл деб белгиланди. Тажрибалар олиб бориш вақтида ҳарорат  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  га тенг бўлди. Қажаванинг оптимал айланиш тезлигини аниқлаш натижасида биринчи даражали тенгламага 150 айл/дақ айланиш тезлиги мос келиши белгиланди.

**Таянч иборалар:** капсулалар, “Эриш” тести, *in vitro*, миқдорий таҳлил, юқори самарали суюқлик хроматографияси.

Djalilova Diyora Yuldash qizi, Karieva Ekut Saidkarimovna\*

**DESIGN OF THE DISSOLUTION TEST  
 FOR CAPSULES OF ANTIHELMINTIC ACTION**

Tashkent Pharmaceutical Institute

\*e-mail: yosk@mail.ru

The results of the development of the “Dissolution” test for helminths capsules of helminthic action are presented in the article. Despite the fact that the Helminthabs dry extract is complex, it was decided to be based on the amount of one substance contained in the “major” amount - tanahine - released in the dissolution medium, the content of the latter was determined by high performance liquid chromatography. The volume of dissolution medium was chosen based on the sensitivity of the method for the quantitative determination of sexwiterpene lactone - 700 ml. During the experiment, the temperature regime was maintained at  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . Studies to determine the optimal rotation speed of the basket showed that under the first-order equation a rotation speed falls for 150 rpm.

**Keywords:** capsules, Dissolution test, *in vitro*, quantification, high performance liquid chromatography.

14.05.2020 й.да қабул қилинди

УДК 615.32:582.734.4:581.45:542.47

Маматханова Мунираҳон Аҳматхон кизи<sup>1</sup>, Гулямова Дурдона Рустамовна<sup>2</sup>,  
 Халилов Равшанжон Муратджанович<sup>1</sup>, Маматханов Аҳматхон Умарханович<sup>1</sup>

**ЗАВИСИМОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В КОРНЯХ  
 AMMOTHAMNUS LEHMANNII ОТ СПОСОБА СУШКИ**

<sup>1</sup> Институт химии растительных веществ им. академика С.Ю. Юнусова АН РУз

e-mail: r.m.khalilov@mail.ru, munir\_05@mail.ru

<sup>2</sup> Ташкентский фармацевтический институт

e-mail: durdona.rustamovna@mail.ru

Изнучена сушка корней Ammothamnus Lehmannii в различных установках, таких как сушильный шкаф без вакуума и при вакууме, сушка инфракрасного излучения, а также сушка с

СОДЕРЖАНИЕ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
№ 2, 2020 г

Вступительное слово главного редактора.....	3
Указ Президента Республики Узбекистан ПҚ-4698.....	5

**Лекарственные растения**

<i>Шобилолова Дилноза Давронжон қизи, Урманова Флюра Фаридовна.</i> К вопросу стандартизации нового противогеморроидального сбора.....	7
--	---

**Фармацевтическая химия**

<i>Тухтаев Хамидулла Бахтиёр ўғли, Нормоҳаматов Нодирали Соҳобаталиевич, Шомуротов Шавкат Абдуганиевич, Раҳмонова Гульнора Гуломовна, Тураев Аббасхан Сабирханович.</i> Синтез и ноотропная активность аналогов димирацетама.....	12
<i>Хамидов Арифджан Жаҳонгирович, Тухтаев Хаким Раҳманович.</i> Физико-химические свойства, состав и микробиологическая чистота горько миндального масла, полученного методом холодного прессования.....	20
<i>Эшбеков Азамат Эркинович, Маликова Мавжуда Хафизовна, Саидходжаева Дилфуза Мир-Тахировна, Раҳманбердыева Рано Каримовна, Сыров Владимир Николаевич, Маулянов Солихжон Алимович</i> Калиево-магниевые комплексы пектиновых веществ створок <i>Phaseolus Vulgaris</i> и их биологическая активность.....	25
<i>Шарипов Авез Тоймуродович, Аминов Собиржон Нигматович, Мавлонов Гофуржон Турдалиевич, Жумабаев Фарходжон Раҳматович.</i> Исследование химического состава и адсорбционных свойств энтеросорбента на основе местного сырья.....	33
<i>Шомаҳсудова Марҳабо Одилхоновна, Абдуқадир Абдурахманович Тулаганов, Назирова Яйра Касымовна, Нишанбаев Собир Зарипбаевич.</i> Разработка методов анализа биологически активных веществ в растительном сырье шафрана посевного ( <i>Crocus sativus</i> ) с помощью хромато-масс-спектрометрии.....	39
<i>Газиева Азиза Суннатовна, Шабилалов Азатджан Аҳматович, Фатхуллаева Муяссар.</i> Синтез координационных соединений цинка (II) с янтарной, 3- и 4-пиридинмонокарбонowymi кислотами.....	43
<i>Исмаилова Пазаат Лутпуллаевна, Муратова Шахноза Хакимбаевна, Исмаилова Мохинур Гафуровна, Аҳмедов Акмал Рустамбекович.</i> Определение количественного содержания суммы флавоноидов и дубильных веществ в сухом экстракте <i>Scutellaria Iscanderi Juz.</i> ....	49
<i>Садретдинова Дурдона Зоқир қизи, Олимов Хайрулла Қаюмович.</i> Разработка условий определения эналаприла малеата в таблетках методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	54

**Фармацевтическая технология**

<i>Джалилова Диёра Юлдаш қизи, Қариева Ёқут Саидқаримовна.</i> Разработка теста “Растворение” для капсул антигельминтного действия.....	59
<i>Маматханова Мунираҳон Аҳматхон қизи, Гулямова Дурдона Рустамовна, Халилов Равшанжон Муратджанович, Маматханов Аҳматхон Умарханович.</i> Зависимость изменения содержания флавоноидов в корнях <i>Amthothamnus Lehmannii</i> от способа сушки.....	62
<i>Саноев Акбар Исомиддинович, Хажибоев Темурбек Атаханович, Халилов Равшанжон Муратджанович, Сағдуллаев Шомансур Шохсаидович.</i> Полноценное использование косточек винограда.....	68