

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

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. Салиндыкова Б.А., Анорбаева Р.М., Исаков А.К. Оценка фармацевтической эквивалентности таблеток амброксола гидрохлорида // Евразийский Союз Ученых. - 2016. - №2 (23). - С.167-171.
7. Сеиступное 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” тестни ишлаб чиқиш натижалари келтирилган. “Гельминтабс” қуруқ экстракти камплекс таркибли бўлишига қарамасдан, энг кўп миқдорда бўлган – тананин моддасининг эритувчи муҳитга ажратиш 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. Таҷрибалар олиб бориш вақтида ҳарорат $37 \pm 1^\circ\text{C}$ га тенг бўлди. Кажаванинг 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 кизи¹, Гулямова Дурдона Рустамовна²,
Халилов Равшанжон Муратджанович¹, Маматханов Аҳматхон Умарханович¹

ЗАВИСИМОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В КОРНЯХ
AMMOTHAMNUS LEHMANNII ОТ СПОСОБА СУШКИ

¹ Институт химии растительных веществ им. академика С.Ю. Юнусова АН РУз

e-mail: r.m.khalilov@mail.ru, munir_05@mail.ru

² Ташкентский фармацевтический институт

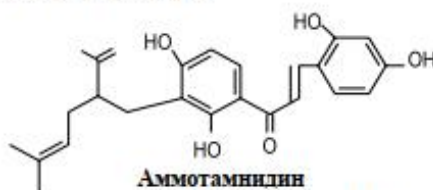
e-mail: durdona.rustamovna@mail.ru

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

принудительной вентиляцией воздуха при температуре $60 \pm 5^\circ\text{C}$. Учитывая данные об изменении содержания действующих веществ и расхода времени, установили, что оптимальными условиями сушки корней *Ammothamnus Lehmannii* является сушка при температуре не выше 60°C с принудительной вентиляцией воздуха в течение не менее 5 часов. Для этого определены следующие оптимальные условия сушки с принудительной вентиляцией корней *Ammothamnus Lehmannii*: толщина слоя растительного сырья на противне сушилки – 15 мм; скорость подаваемого воздуха – 9 м/с; температура процесса – не более 60°C ; продолжительность процесса – не менее 5 ч.

Ключевые слова: *Ammothamnus Lehmannii*, антигельминтный препарат, сушка корней.

Ammothamnus Lehmannii Bunge (рус. – аммотамнус Леманна) из семейства *Fabaceae* (бобовые) – невысокий кустарник, произрастает на песках и по гравельно-галечниковым субстратам. Растение цветет в апреле-мае, плодоносит в мае-июне. Распространен в Узбекистане в Бухарской и Сурхандарьинской областях. Корни аммотамнуса Лемана содержат 4,7 – 5,1 % органических кислот, такие как лимонная, яблочная, винная, шавелевая, молочная, янтарная, малиновая, а также фенолкарбоновые кислоты и их производные: *p*-гидрооксibenзойная, протокатеховая, феруловая. Алкалоиды составляют 0,12 – 0,72%: *N*-окись матрина, софокарпидин, матрин, софокарпин, цитизин, леманин, *N*-окись леманина [1]. В корнях этого растения из флавоноидов изолированы аммотамнидин, кверцетин, лютеолин, леманин [2].



Аммотамнидин

Эмпирическая формула: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_6$
Температура плавления: $112\text{--}114^\circ\text{C}$

Установлена антигельминтная активность аммотамнидина, выделенного из *Ammothamnus Lehmannii*, цестодоцидная активность которого составляет 92,1% [3]. Исходя из этого, в Институте химии растительных веществ АН РУз разработан антигельминтный препарат на основе суммы флавоноидов из корней *Ammothamnus Lehmannii*, способ получения которого заключается в экстракции корней 90%-ным этиловым спиртом, упаривании экстракта, разбавлении кубового остатка водой и извлечении флавоноидов бутанолом, сгущении бутанольного раствора, затем растворении густой массы в щелочном растворе и осаждении суммы флавоноидов кислотой, фильтрации, промывании дистиллированной водой и сушке [4]. При этом важное значение имеет правильная сушка растительного сырья, так как после сбора растения биохимиче-

ские процессы в сырье протекают, как в живом растении, затем по мере обезвоживания начинают преобладать процессы распада биологически активных веществ. Поэтому сушку растения начинают сразу после сбора. Сушка лекарственного растительного сырья является сложным биохимическим процессом, который должен обеспечить сохранность не только внешних признаков, но и содержание биологически активных веществ в сырье [5].

Исходя из вышесказанного, нами изучена сушка корней *Ammothamnus Lehmannii* в различных сушильных установках.

Экспериментальная часть

Подбор способа сушки корней *Ammothamnus Lehmannii*. Во время экспериментов использовали разрубленные на куски корни *Ammothamnus Lehmannii* размером 5-7 мм.

Количественное определение флавоноидов в корнях проводили методом, описанным в литературе [6].

По 2,0 кг свежих заготовленных образцов растительного сырья высушили в следующих условиях, определяя выход влаги в интервале каждые 0,5 часа:

- в сушильном шкафу без вакуума, при температуре $60 \pm 5^\circ\text{C}$;
- в сушильном шкафу при вакууме 0,6-0,8 кгс/см² и температуре $60 \pm 5^\circ\text{C}$;
- в сушилке инфракрасного излучения "ИКС-2М" (Россия) при температуре $60 \pm 5^\circ\text{C}$,
- с принудительной вентиляцией воздуха при температуре $60 \pm 5^\circ\text{C}$.

Результаты выхода влаги во времени приведены в виде диаграмм на рис. 1-4, содержание суммы флавоноидов в высушенном сырье приведено в табл. 1.

Как видно из диаграмм, приведенных на рис. 1-4, сушка на установке с инфракрасным излучением и сушка с принудительной вентиляцией по расходу времени превосходят от других рассмотренных способов.

Как видно из табл. 1, сушка в сушильном шкафу без вакуума и установке с инфракрасным излучением приводит к снижению действующих веществ в высушенном сырье.

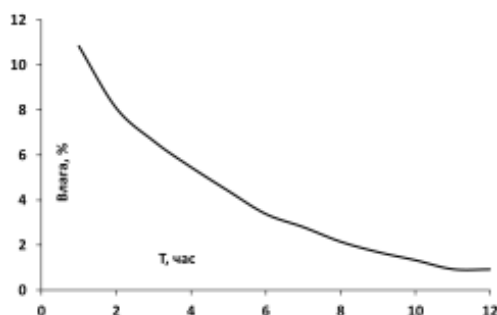


Рис. 1. Сушка корней *Ammorthamnus Lehmannii* в сушильном шкафу без вакуума

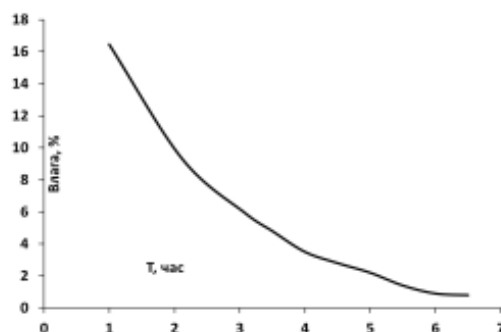


Рис. 2. Сушка корней *Ammorthamnus Lehmannii* под вакуумом

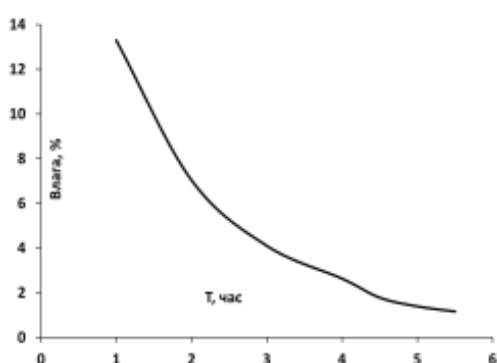


Рис. 3. Сушка корней *Ammorthamnus Lehmannii* на установке с инфракрасным излучением

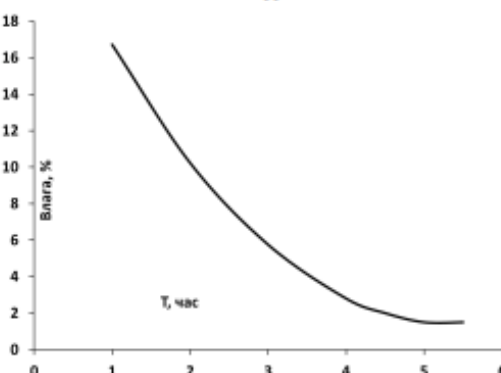


Рис. 4. Сушка корней *Ammorthamnus Lehmannii* с принудительной вентиляцией

Таблица 1

Влияние способа сушки на содержание действующих веществ

Тип сушильного шкафа	Содержание суммы флавоноидов в высушенных корнях <i>Ammorthamnus Lehmannii</i> , %
Без вакуума	1,3
С вакуумом	1,35
Сушилка инфракрасного излучения	1,26
С принудительной вентиляцией	1,52

С учетом данных об изменении содержания действующих веществ и расхода времени на процесс установили, что оптимальными условиями сушки корней *Ammorthamnus Lehmannii* является сушка при температуре не выше 60°C с принудительной вентиляцией воздуха в течение

Таблица 2

Факторы и интервалы варьирования

Уровень факторов	Фактор			
	X_1	X_2	X_3	X_4
Верхний	15	15	60	5
Средний	20	12	50	4
Нижний	25	9	40	3
Интервал варьирования	5	3	10	1
Единица измерения	мм	м/с	°C	ч

не менее 5 часов.

Оптимизация процесса сушки корней *Ammorthamnus Lehmannii* с принудительной вентиляцией воздуха. Для определения условий максимальной сушки корней *Ammorthamnus Lehmannii* применяли метод математического планирования эксперимента по Боксу-Уилсо-

ну [7]. В качестве влияющих факторов выбрали следующие: X_1 – толщина слоя растительного сырья на противне сушилки, мм; X_2 – скорость подаваемого воздуха, м/с; X_3 – температура процесса, °С; X_4 – продолжительность процесса, ч.

Основные уровни и интервалы варьирования выбранных факторов приведены в табл. 2.

Параметром оптимизации служило содержание влаги по отношению к массе сырья. Во всех опытах количество сырья и метод выделения

были идентичными. В опытах использовали по 1,0 кг сырья.

Установлены два уровня четырех факторов, т.е. полный факторный эксперимент типа 2⁴. Использована дробная реплика 2, реплики от полного факторного эксперимента 2⁴ с применением планирования типа 2⁴-1 с генерирующими соотношениями $X_4 = X_1 \cdot X_2$.

Матрица планирования экспериментов и результаты опытов приведены в табл. 3.

Таблица 3

Матрица планирования экспериментов и их результаты

№ опыта	Код фактора					Значения Y		
	X_1	X_2	X_3	X_4	$X_4=X_1 \cdot X_2$	Y_1	Y_2	Y_{cp}
1	+	+	+	-	+	33,1	35,5	34,3
2	+	+	-	-	-	23,4	26,8	25,1
3	+	-	+	-	-	25,4	26,2	25,8
4	+	-	-	-	+	25,7	23,3	24,5
5	+	+	+	+	+	38,1	41,3	39,7
6	+	+	-	+	-	31,7	33,3	32,5
7	+	-	+	+	-	31,2	32,6	31,9
8	+	-	-	+	+	33,8	32,8	33,3

Результаты опытов представлены в виде уравнения регрессии:

$$Y = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 + b_4 X_4; \quad (1)$$

где: b_0, b_1, \dots, b_4 – коэффициенты регрессии неполного квадратного уравнения.

Коэффициенты регрессии определили по формуле:

$$b_i = \frac{\sum_{j=1}^N (X_{ij} \cdot Y_j)}{N}; \quad (2)$$

где: i – номер опыта (1, 2, ..., 8); j – номер фактора (1, ..., 4); X_{ij} – кодированное значение факторов; N – число опытов в матрице.

Пользуясь формулой (2), рассчитали значения коэффициентов регрессии:

$$b_0 = 30,88; b_1 = 2,01; b_2 = 2,03; b_3 = 3,46; b_4 = 2,06$$

Подставляя рассчитанные значения b_i – коэффициентов в уравнение 1, получили следующее уравнение регрессии первого порядка:

$$Y = 30,88 + 2,01 X_1 + 2,03 X_2 + 3,46 X_3 + 2,06 X_4$$

Чтобы убедиться в правильности проведения эксперимента, адекватности полученной модели, провели статистическую обработку полученных данных (табл. 4).

Расчет однородности дисперсий проверили по критерию Кохрена:

$$G_{max} = \frac{S_{max}^2}{\sum_{i=1}^N S_i^2} \leq G_{кр} \quad (3),$$

$$G_{кр} = 0,6798 \text{ [8]}; G_{max} = 0,2928; G_{max} < G_{кр}$$

Как видно из полученных результатов расчетов, G_{max} соответствует условиям формулы 3, что доказывает однородность дисперсии.

Дисперсию воспроизводимости для двух повторных опытов определяли по формуле

$$S_i^2 = \frac{2 \sum_{j=1}^N (Y_{ij} - Y_j)^2}{N} = \frac{\sum_{j=1}^N S_j^2}{N} = 2,3656 \quad (4);$$

где: $i=1,2, \dots, N$.

Находили дисперсию адекватности по формуле:

$$S_{ad}^2 = \frac{n \sum (Y_{cp} - Y_{рас})^2}{N - q} = 2,2492 \quad (5);$$

где: $q = K + 1$; K – число коэффициентов регрессии.

Адекватность модели проверяли по критерию Фишера:

$$F_{max} < F_{таб}; \quad (6)$$

Таблица 4

Статистический анализ

ΔY_i	ΔY_i^2	$S_i^2 = 2 \Delta Y_i$	$Y_{\text{ср}}$	$\Delta Y_i = Y_{\text{ср}} - Y_{\text{ср}}$	$(\Delta Y_i)^2$
-1,2	1,44	2,88	33,538	0,76	0,581
-1,7	2,89	5,78	25,338	-0,24	0,056
-0,4	0,16	0,32	25,338	0,41	0,170
1,2	1,44	2,88	25,438	-0,94	0,879
-1,6	2,56	5,12	40,463	-0,76	0,581
-0,8	0,64	1,28	32,263	0,24	0,056
-0,7	0,49	0,98	32,313	-0,41	0,170
0,5	0,25	0,50	32,363	0,94	0,879
$\Sigma S_i^2 = 19,74$			$\Sigma (\Delta Y_i)^2 = 3,3737$		

Для оптимизации процесса сушки нами проведено восемь экспериментов в двух повторностях ($f_1 = 2, f_2 = 8$). Поэтому $F_{\text{таб}}(2;8) = 4,5$ [8].

Коэффициент Фишера экспериментов вычисляли по формуле:

$$F_{\text{исп}} = \frac{S_{\text{ср}}^2}{S_{\text{г}}^2} = \frac{2,2492}{2,3656} = 0,9115 \quad (7);$$

Выше приведенные результаты показывают, что $F_{\text{исп}} < F_{\text{таб}}$, следовательно, модель адекватна.

Для проверки значимости коэффициентов регрессий определяли доверительные интервалы (Δb):

$$\Delta b_i = t \cdot S b_i \quad (8);$$

где: t – табличное значение критерия Стьюдента при числе степеней свободы, с которыми определялась S^2 в выбранном уровне значимости (обычно 0,05); $S b_i$ – квадратичная ошибка коэффициента регрессии.

$$S b_i = \pm \sqrt{\frac{S_{\text{г}}^2}{N}} = 0,5553 \quad (9);$$

$$t_{\text{кр}} = 3,182; \Delta b_i = 1,7671$$

Коэффициент значим, если его абсолютная величина больше доверительного интервала ($b_i > \Delta b$). Значимыми оказались все факторы.

Установили, что по количественному вкладу в процессе сушки с принудительной вентиляцией корней *Ammothamnus Lehmannii* факторы располагаются в следующем порядке: $X_1 > X_2 > X_3 > X_4$.

Таким образом, проведенными исследованиями методом математического планирования эксперимента самые оптимальные показатели получены при пятом эксперименте (39,7%). Исходя из этого, установлены следующие оптимальные условия сушки с принудительной вентиляцией корней *Ammothamnus Lehmannii*:

- толщина слоя растительного сырья на противне сушилки – 15 мм;
- скорость подаваемого воздуха – 9 м/с;
- температура процесса $\leq 60^\circ\text{C}$;
- продолжительность процесса ≥ 5 ч.

Для экономии энергии процесс сушки можно проводить с дискретным подводом тепла. Для этого каждые 30 мин необходимо отключать источник подачи тепла и подавать холодный воздух.

Литература:

1. Большая химическая энциклопедия. *Ammothamnus Lehmannii* // Источник https://chempedia.info/info/ammothamnus_lehmannii/
2. Сыров В.Н., Юданов М.П., Гурсунова Н.В., Хушбактова З.А. Выделение, структурные исследования и противовирусная активность леманина и аммотамнидина, выделенных из *Ammothamnus Lehmannii*. // Хим.-фарм. журн., –Москва, 2010. –Том. 44. –№2. –С 16-18.
3. Исламова Ж.И., Каминский И.П., Хушбактова З.А., Краснов Е.А., Осипова С.О., Сыров В.Н. Экспериментальная оценка антивирусного действия некоторых природных соединений из флоры Центральной Азии // Инфекция, иммунитет и фармакология. №4. 2013. С.34-38.
4. Исламова Ж.И., Халилов Р.М., Маматханова М.А., Муталова Д.К., Котенко Л.Д., Маматханов А.У., Саидходжаева Д.М., Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Сагдуллаев Ш.Ш. Способ получения антивирусного средства // Патент РУз № IAP 05454, Официальный бюллетень № 11, 2017.
5. Вишнякова С.В., Жукова М.В. Лекарственные и эфиромасличные растения. Екатеринбург: УГЛТУ, 2017. – 41 с.

6. Котенко Л.Д., Халилов Р.М., Маматханов А.У., Сағдуллаев Ш.Ш. Стандартизация корней *Ammothamnus Lehmannii* // Фармацевтический вестник Узбекистана, –Ташкент, 2015. –№2. –С. 80-83.
7. Бабин А.В., Рахитов Д.Ф. Организация и математическое планирование эксперимента. - Екатеринбург, 2014. – С. 85-94.
8. Рузинов Л.П. Статистические методы оптимизации химических процессов. – М.: Химия, 1972. – 182 с.

Маматханова Мунирахон Ахматхон кизи¹, Гулямова Дурдона Рустам кизи²,
Халилов Равшанжон Муратджанович¹, Маматханов Ахматхон Умарханович¹

ҚУРИТИШ УСУЛЛАРИНИ *AMMOTHAMNUS LEHMANNII* ИЛДИЗИДАГИ ФЛАВОНОИДЛАР МИҚДОРНИНГ ЎЗГАРИШИГА БОҒЛИҚЛИГИ

¹ ЎзР ФА академик С.Ю. Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институти

e-mail: munir_05@mail.ru

² Тошкент фармацевтика институти

e-mail: durdona.rustamovna@mail.ru

Ammothamnus Lehmannii илдизларини $60 \pm 5^\circ\text{C}$ ҳарорат остида қуритилини, вакуумли қуритиш икафи, вакуумсиз қуритиш икафи, инфрақизил нурланишли қуритиш жиҳози ва ҳавони мажбурий шамоллатувчи қуритиш жиҳози каби турли қуритиш ускуналарида ўрганилди. Флавоноидларни миқдорини ўзгариши ва жараён учун вақт сарфини ҳисобга олган ҳолда 60°C юқори бўлмаган ҳароратда, 5 соатдан кам бўлмаган вақтда мажбурий шамоллатиш йўли билан қуритиш усули *Ammothamnus Lehmannii* илдизларини қуритиш учун мақбул шароит деб топилди. Бунинг учун *Ammothamnus Lehmannii* илдизларини қўидаги қуритиш мақбул шароитлари белгиланди: қуритгичнинг патнисидаги ўсимлик хам ашёни қаватини қалинлиги – 15 мм; берилётган ҳавонинг тезлиги – 9 м/с; жараённинг ҳарорати – 60°C юқори эмас; жараённинг давомийлиги – 5 соатдан кам эмас.

Таянч иборалар: *Ammothamnus Lehmannii*, селъминтларга қарши дори воситаси, илдизларни қуритиш.

Mamatkhanova Munirakhon¹, Gulyamova Durdona²,
Khalilov Ravshanjon¹, Mamatkhanov Akhmatkhon¹

DEPENDENCE OF CHANGE OF FLAVONOID CONTENT IN ROOTS OF *AMMOTHAMNUS LEHMANNII* FROM THE DRYING METHOD

¹ Acad. S.Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences RUz.

e-mail: munir_05@mail.ru

² Tashkent Pharmaceutical Institute,

e-mail: durdona.rustamovna@mail.ru

It was studied the drying method of Ammothamnus Lehmannii roots in various installations, such as an oven without vacuum and with vacuum, an infrared radiation dryer, and drying with forced air ventilation at a temperature of $60 \pm 5^\circ\text{C}$. Considering the data about changes in the content of active substances and time consumption, it was found that the optimal drying conditions for the roots of Ammothamnus Lehmannii is drying at a temperature not exceeding 60°C with forced ventilation of air for at least 5 hours. For this, the following optimal drying conditions were determined with forced ventilation of the roots of Ammothamnus Lehmannii: the thickness of the layer of plant material on the baking sheet of the dryer is 15 mm; air velocity - 9 m/s; process temperature - not more than 60°C ; the duration of the process is not less than 5 hours

Key words: *Ammothamnus Lehmannii*, antihelminth drug, drying of roots.

15.05.2020 й. да қабул қилинди