

Журнал 1996 йилдан бошлаб нашр этилади

O'ZBEKISTON FARMATSEVTIK XABARNOMASI

Илмий-амалий фармацевтика журнали

1/2021

январь-март 2021

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический фармацевтический журнал

Фармакология

Расмий хужжатлар

Фармация ва тиббиёт янгиликлари

Фармакогнозия ва фармацевтик кимё

Фармацевтика ишини ташкил этиш
ва дори воситалари технологияси

Лицензиялаш ва назорат қилиш
бошқармаси маълумотномаси

Дори воситалари, тиббий буюмлар
ва тиббий техникани рўйхатдан
ўтказилганлик туғрисидаги янгиликлар

ISSN 2181-0311

www.uzpharm-control.uz

МУНДАРИЖА

РАСМИЙ ҲУЖЖАТЛАР

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирининг “Асосий дори воситалари рўйхатини тасдиқлаш тўғрисида” 2021 йил 25 февралдаги 2-сонли Буйруғи 5

ФАРМАЦЕВТИКА ИШНИ ТАШКИЛ ЭТИШ ВА ДОРИ ВОСИТАЛАРИ ТЕХНОЛОГИЯСИ

К.Р. Рамазонова, И.А. Ходжаева. *Кобальт-30 Нео капсуласининг таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш*..... 20

М.С. Нишанбаева, Ш.А. Темурова, З.А. Назарова. *Nigella sativa L. асосида иммунмодуловчи таъсирга эга биологик фаол қўшимчалар технологиясини ишлаб чиқиш*..... 24

Н.Д. Суюнов, С.Л. Жўраева. *Неврозда беморларни дори воситалари билан таъминланишининг фармакоиктисодий таҳлили*..... 28

ФАРМАКОГНОЗИЯ ВА ФАРМАЦЕВТИК КИМЁ

Н.К. Абдуллаева, Р.А. Хусаинова, Н.Э. Юнусхожиева. *«Кобафен» лиофил препаратининг миқдорини аниқлаш*..... 35

Н.Н. Эргашев, Қ.У. Убайдуллаев. *Семизўт қуруқ экстракти асосида олинган “Гилнопор” шамчасини стандартлаш*..... 39

Р.А. Ботиров, А.З. Садиқов, Ш.Ш. Сагдуллаев, Ш.З. Турсунова. *Capparis spinosa ўсимлигидан стахидрин алкалоидини олиш*..... 43

М.А. Маматханова, Ф.А. Абдуллаева, Л.Д. Котенко, Р.М. Халилов, А.У. Маматханов. *Ferula tenuisecta ўсимлигининг ер устки қисмини стандартлаш*..... 47

И.К. Сабуров, Н.А. Юнусходжаева. *Қолдиқ модда сифатида дротаверин гидрохлорид миқдорини аниқлаш учун ЮССХ усулини валидациялаш*..... 52

М.М. Рахматуллаева, А.Т. Шарипов. *Пропресорбенит субстанциясини олиш ва сифатини назорат қилиш*..... 57

Б.Ж. Холгураев, А.А. Сарымсаков, А.А. Атаханов. *Биопарчаланувчи «Гепроцел» гемостатик препарати*..... 62

ФАРМАКОЛОГИЯ

М.О. Шомахсудова, Ю.Р. Мирзаев, Э.М. Рузимов, А.А. Тулаганов, Я.К. Назирова. *Экма заъфарон доривор ўсимлигининг ноотроп таъсирини ўрганиш*..... 68

Ш.Б. Даминова, М.С. Мухамедова, З.Д. Холматова, Ш.Р. Газиева. *“Флунол сироп” препаратининг антимикотик самарадорлиги ва ўзлаштираолинишлигини қиёсий тадқиқоти*..... 71

Г.Г. Рахмонова, Р.Р. Махмудов, К.Р. Баратов, Р.А. Якубова, Д.Г. Абдугафурова, Н.Г. Абдулладжанова, Н.А. Тагайалиева. *Rhus glabra полифенолларидан олинган ПС-5 моддасининг ўткир ва субхроник заҳарлигини ўрганиш*..... 76

Б.А. Имамалиев, А.У. Абдухоликов. *«Mediofarm» корхонаси томонидан ишлаб чиқилган «Қизилмия илдизи сиропи»нинг биоэквивалентлигини ўрганиш*..... 80

З.Д. Бобоев, Ш.Ш. Гулямов, А.Т. Шарипов, Д.Н. Бобоев. *«Бетайодекса» капсуласининг фармако-токсикологик тадқиқотлари*..... 85

КОНТРАФАКТ, ҚАЛБАКИЛАШТИРИЛГАН ВА СИФАТСИЗ ДОРИ ВОСИТАЛАРИ ВА ТИББИЙ БУЮМЛАР ТЎҒРИСИДАГИ МАЪЛУМОТЛАР

Контрафакт, қалбакилаштирилган ва сифатсиз дори воситалари ва тиббий буюмлар рўйхати (2021 йил I чорак)..... 91

ЛИЦЕНЗИЯЛАШ ВА НАЗОРАТ ҚИЛИШ БОШҚАРМАСИ МАЪЛУМОТНОМАСИ

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги фармацевтика тармоғини ривожлантириш агентлигининг лицензиялаш ва назорат қилиш бошқармаси маълумотномаси..... 97

ДОРИ ВОСИТАЛАРИ, ТИББИЙ БУЮМЛАР ВА ТИББИЙ ТЕХНИКАНИ РЎЙХАТДАН ЎТКАЗИЛГАНЛИК ТЎҒРИСИДАГИ ЯНГИЛИКЛАР

Ўзбекистон Республикаси тиббиёт амалиётида қўлланишга рухсат этилган дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника Давлат Реестрига қўшимчалар (2021 йил I чорак)..... 102

Ўзбекистон Республикасида тасдиқланган меъёрий - таҳлилий ҳужжатлар рўйхати..... 161

ФАРМАЦИЯ ВА ТИББИЁТ ЯНГИЛИКЛАРИ

Дори воситаларининг ножўя таъсирлари..... 162

Янгиликлар..... 164

ФАРМАКОГНОЗИЯ ВА ФАРМАЦЕВТИК КИМЁ

ФАРМАКОГНОЗИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 615.07

Н.К. Абдуллаева, Р.А. Хусайнова, Н.Э. Юнусхожиева

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛИОФИЛЬНОГО ПРЕПАРАТА «КОБАФЕН»

«КОБАФЕН» ЛИОФИЛ ПРЕПАРАТИНИНГ МИҚДОРINI АНИҚЛАШ

Ташкентский фармацевтический институт

Лиофилизация широко применяется в фармацевтической промышленности, особенно при производстве инъекционных лекарственных форм. Стабильность молекулы лекарственного вещества является ключевым фактором, влияющим на выбор производителем формы выпуска лекарственного средства – инъекционного препарата в жидкой или порошкообразной форме. Разработан новый лиофильный препарат «КОБАФЕН» и определено количественное содержание диклофенака натрия и витамина В₁₂ в составе лиофилизата для приготовления раствора для инъекций с использованием современных физико-химических методов анализа.

Ключевые слова: «КОБАФЕН», диклофенак натрия, мекобаламин, лиофилизат, СФ, ВЭЖХ.

В 2016 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) одобрило 104 инъекционных препарата, из которых 43 в форме лиофилизированных порошков, включая категории NDA, BLA и ANDA. Таким образом, в будущем инъекционные препараты в форме порошка станут перспективными, и каждая компания-производитель, которая воспользуется этой замечательной возможностью и основной техникой лиофилизации, в результате победит [1].

В настоящее время широкое применение в медицинской практике получили препараты на основе метаболитов цианокобаламина: метилкобаламина и мекобаламина. Они представляют собой химически активные вещества, вступающие в биохимические процессы жизнедеятельности организма без предварительных метаболических превращений и обладают более выраженным терапевтическим действием [2, 3].

Однако высокая реакционная способность этих веществ ставит перед специалистами задачу поиска оптимальной лекарственной формы с минимальным количеством стабилизаторов и консервантов, которая позволит сохранить лечебный эффект метаболита витамина В₁₂.

Одним из таких перспективных производителем является СП ООО «Jurabek Laboratories» (Узбекистан). На сегодняшний день компания производит лиофильный препарат «Кобафен», основными компонентами которого являются диклофенак натрия и витамин В₁₂. Проведенные исследования

показали, что сочетание этих лекарственных веществ с различными механизмами действия позволяет повысить эффективность лечения.

Целью исследования данной работы является определение количественного содержания диклофенак натрия и витамина В₁₂ в составе лиофильного препарата «Кобафен» с использованием современными физико-химическими методами анализа.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования является препарат «Кобафен» 10 мг лиофилизат для приготовления раствора для инъекций во флаконах (с растворителем).

В работе были использованы образцы коммерчески доступных субстанций мекобаламина хлорида (ГКБ) производства «Apex Medichem Ltd.» (Индия), химические реактивы фирмы «Sigma-Aldrich» (США) и «Hi-Media» (Индия). А также использовали двухлучевой спектрофотометр UV-1800 (Shimadzu, Япония) и однолучевой спектрофотометр «Agilent» 8453E (Agilent Technologies, Германия). Спектры получали в интервале длин волн от 200 до 400 нм. В качестве раствора сравнения использовали соответствующий растворитель. А также исследование проводили в условиях обращенно-фазовой ВЭЖХ. В работе использовали ВЭЖХ хроматограф «Agilent 1280» (Agilent Technologies, США) и LC-20 (Shimadzu, Япония). Колонка Zorbax (Agilent Technologies, США) C18 (250 мм x 4,6 мм, 5 мкм), предколонка Zorbax (Agilent Technologies, США) (14 мм x 4,6 мм, 5 мкм). Температура колонки 25°C. В таблице №1

приведены условия хроматографирования [4, 5].

Экспериментальная часть.

Количественное определение диклофенака натрия. 10 мл препарата помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, добавляют 40 мл воды, добавляют 10 капель смеси индикаторов метилового красного и бромкрезолового зеленого (1:3). Титруют 0,05 М раствором серной кислоты до перехода цвета индикатора от зеленого до розового или устанавливают точку эквивалентности потенциометрически.

Содержание натрия диклофенака (X) в 1 мл раствора препарата (в граммах) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V \times T \times K}{V \times a}$$

где: V – объем 0,05 М раствора серной кислоты, израсходованный на титрование испытуемого раствора, мл;

T – количество диклофенака натрия (C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂), соответствующее 1 мл 0,05 М раствора серной кислоты (0,03181 г);

K – поправочный коэффициент к молярности 0,05 М раствора серной кислоты;

V_a – объем раствора препарата, взятый для анализа, мл.

В 1 мл препарата должно содержаться диклофенака натрия (C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂) от 0,0237 г до 0,0263 г.

Количественное определение мекобаламина методом СФ. Испытания физико-химических свойств готового препарата и количественное определение действующего вещества проводили в химической лаборатории Отдела контроля качества фармацевтического завода СП «Jurabek Laboratories» (Республика Узбекистан) в соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи.

Несмотря на то, что в настоящее время ведущие зарубежные фармакопеи для идентификации субстанций и препаратов обычно используют ИК-спектроскопию и хроматографические методы, метод УФ-спектрофотометрии не теряет свою ценность для фармакопейного анализа. Для веществ, обладающих хорошими хромофорами, этот метод также дает возможность проводить анализ по разделам «подлинность» и «количественное определение», а в ряде случаев может использоваться и для анализа чистоты по поглощению при определенных длинах волн. Наличие сложной сопряженной системы в структуре мекобаламина дает возможность широкого применения УФ-спектрофотометрии для их фармакопейного анализа.

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в УФ-области.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора РСО мекобаламина на спектрофотометре при длине волны 361 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения растворитель.

Содержание мекобаламина в одном флаконе в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \times m_0 \times 5 \times 100 \times 100 \times P \times G}{D_0 \times m_1 \times 100 \times 25 \times 100 \times L} = \frac{D_1 \times m_0 \times P \times G}{D_0 \times m_1 \times 5 \times L}$$

где: D₁ – оптическая плотность испытуемого раствора;

D₀ – оптическая плотность раствора РСО мекобаламина;

m₁ – навеска препарата, мг;

m₀ – навеска РСО мекобаламина, мг;

P – содержание мелкобаламина в РСО мекобаламина, %;

G – средняя масса содержимого флакона, мг;

L – заявленное содержание мекобаламина в одном флаконе, мг.

Препарат должен содержать не менее 90,0% и не более 110,0% от заявленного количества мекобаламина. Полученные результаты приведены в таблице 1, 2.

Таблица 1
Статистическая обработка результатов метода СФ

Номер пробы	Навеска, мг	Оптическая плотность, ЕА	Определённое содержание мекобаламина %
1	100,4	0,491	97,4
2	102,6	0,501	97,3
3	105,1	0,509	96,5
4	100,8	0,491	97,0
5	102,9	0,503	97,4
6	101,6	0,500	98,0
$\bar{X} = 97,27$			

Таблица 2
Метрологические характеристики методики количественного определения ССЭ (сумма сложных эфиров) в сырье

Статистические характеристики, %	Результаты
Среднее значение	99,94
Стандартное отклонение	0,771
Коэффициент вариации	0,77
Нижняя граница доверительного интервала (P=95%)	99,34
Верхняя граница доверительного интервала (P=95%)	100,53

Количественное определение мекобаламина методом ВЭЖХ. В современном фармакопейном анализе метод ВЭЖХ находит широкое применение для установления подлинности, анализа чистоты и количественного определения лекарственных средств. Используется данный метод и при анализе субстанций и лекарственных препаратов витамина В₁₂. В анализе фармакопейных мекобаламина применяются различные методики пробоподготовки, условия хроматографирования и используются различные критерии пригодности хроматографической системы.

Количественное определение мекобаламина методом ВЭЖХ.

Буферный раствор. 10 г натрия гидрофосфата однозамещенного (Na₂HPO₄) растворяют в 800 мл воды для инъекций, доводят рН до 3,5 кислотой ортофосфорной, помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Подвижная фаза. Метанол: буферный раствор (26,5:73,5).

Испытуемый раствор. Около 400 мг препарата (т.н.) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в подвижной фазе и доводят объем тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения. Около 40 мг РСО мекобаламина (т.н.) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в подвижной фазе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Таблица 3

Хроматографические условия

Колонка	25,0 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм;
Температура колонки	35 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 361 нм;
Объем пробы	20 мкл.

Содержание мекобаламина в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \times m_0 \times 100 \times P \times G}{S_0 \times m_1 \times 100 \times L} = \frac{D_1 \times m_0 \times P \times G}{D_0 \times m_1 \times L}$$

где: S₁ – среднее значение площадей пиков мекобаламина, полученное из

хроматограмм испытуемого раствора;

S₀ – среднее значение площадей пиков мекобаламина, полученное из хроматограмм РСО мекобаламина;

m₁ – навеска препарата, мг;

m₀ – навеска РСО мекобаламина, мг;

P – содержание мекобаламина в РСО мекобаламина, %;

G – средняя масса содержимого флакона, мг;

L – заявленное содержание мекобаламина в одном флаконе, мг.

Результаты и их обсуждение. Препарат должен содержать не менее 90,0% и не более 110,0% от заявленного количества мекобаламина.

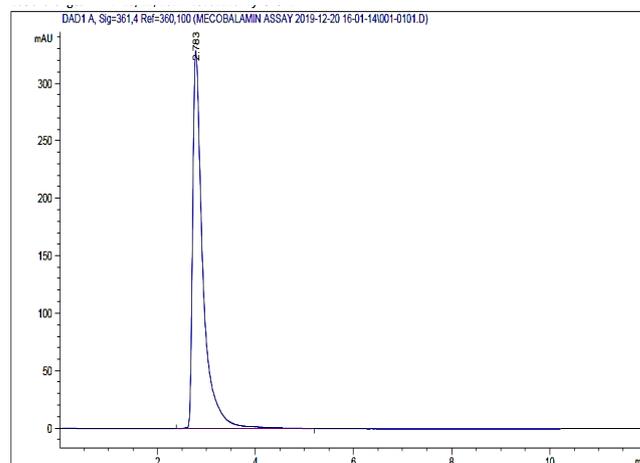


Рисунок 1. Хроматограмма стандартного раствора мекобаламина

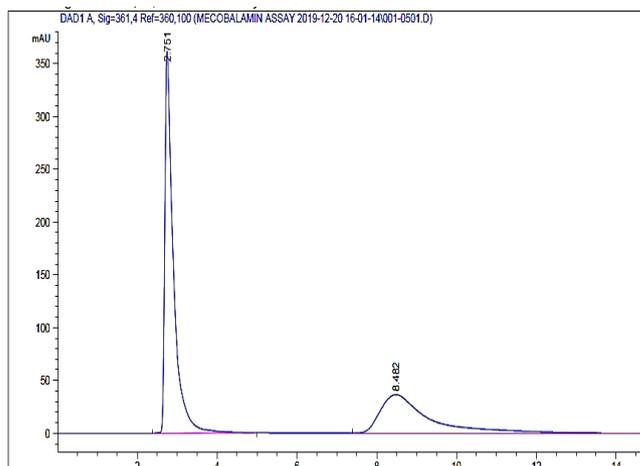


Рисунок 2. Хроматограмма испытуемого раствора мекобаламина в препарате Кобафен

Результаты и их обсуждение. На основании полученных результатов было установлено, что содержание диклофенака натрия титриметрическим методом в Кобафене составило не менее 0,0237 - 0,0263 г. Количество мекобаламина в составе препарата определялось УФ-спектрометрическим и ВЭЖХ методами, где

в одном флаконе в процентах от заявленного количества составила не менее 90,0% - 110,0%.

Выводы:

1. Разработан УФ-спектрометрический метод для определения показателя «Количественное определение» лекарственного препарата «Кобафен».

2. При анализе мекобаламина методом ВЭЖХ было обнаружено, что наиболее предпочтительной является ПФ с метанол: буферный раствор (26,5:73,5), оптимальная

концентрация, которых при анализе мекобаламина является концентрация по 2 мг/мл.

3. Титрометрическим методом определено количество диклофенака натрия в составе Кобафена.

4. Предложенная ВЭЖХ методика определения количественного содержания действующего вещества в лекарственном препарате включена в фармакопейные статьи предприятия.

Литература

1. "Фармацевтическая отрасль" №4 (63), август 2017 г.
2. Andersson H.C. and Shapira E. Biochemical and clinical response to hydroxocobalamin versus cyanocobalamin treatment in patients with methylmalonic acidemia and homocystinuria (cb1C). Journal of Pediatrics 132, 121-124, 1998
3. Kuwabara S., Nakazawa R., Azuma N. et al. Intravenous methylcobalamin treatment for uremic and diabetic neuropathy in chronic hemodialysis patients. Internal Medicine, vol. 38, no. 6, pp. 472-475, 1999.
4. Хусаинова Р.А., Убайдуллаев Қ.А., Мухитдинова К.Ш., Жураева А.А. ВЭЖХ с применением УФ-и масс-спектрального детекторов в анализе цефалоспоринов // Фармацевтический вестник Узбекистана. -2019. - № 3.- С. 28-32.
5. European Pharmacopoeia (Eur.Ph.) 9.0 Edition.

**Н.К. Абдуллаева, Р.А. Хусаинова, Н.Э. Юнусхожиева
«Кобафен» лиофил препаратини микдорини аниқлаш**

Лиофилизация фармацевтика саноатида, айниқса инъекцион дори шакллари ишлаб чиқаришда кенг қўлланилади. Препарат молекуласининг барқарорлигининг асосий омиллардан бири, ишлаб чиқарувчи томонидан инъекцион дори препаратини суюқ ёки кукун шаклини танлаши ва уни ишлаб чиқариши хисобланади. Янги «КОБАФЕН» лиофил препарати ишлаб чиқилди ва замонавий физик-кимёвий усуллар ёрдамида инъекцион эритма тайёрлашда ишлатилинадиган лиофилизат таркибидаги диклофенак натрий ва витамин В₁₂ ни микдори аниқланди.

Таянч иборалар: «КОБАФЕН», диклофенак натри, мекобаламин, лиофилизат, СФ, ЮССХ.

**N.K. Abdullaeva, R.A. Khusainova, N.E. Yunuskhajeva
Quantitative determination of lyophilized drug «Kobafen»**

Lyophilization is widely used in the pharmaceutical industry, especially in the production of injectable dosage forms. The stability of the drug molecule is a key factor that affects the manufacturer's choice of the form of release of the drug-injectable drug in liquid or powder form. A new lyophilic preparation "KOBAFEN" was developed and the quantitative content of diclofenac sodium and vitamin B₁₂ in the lyophilizate composition was determined for the preparation of a solution for injection using modern physical and chemical analysis methods.

Key words: "KOBAFEN", diclofenac sodium, mecobalamin, lyophilisate, SF, HPLC.