

FARMATSIYA VA FARMAKOLOGIYA

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ
PHARMACY & PHARMACOLOGY



№ 1 - Iyun 2022 - ISSN 2181-3159

www.farmatsiya.uz



Нормативные документы

Исследования

Обзоры

FARMATSEVTIKA TA'LIM VA TADQIQOT INSTITUTI
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ОБРАЗОВАНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЙ
INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL EDUCATION AND RESEARCH

FARMATSIYA VA FARMAKOLOGIYA
ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ
PHARMACY & PHARMACOLOGY

№1 2022

Yilda 4 marta nashr etiladi
Издается 4 раза в год
Published 4 times a year

TOSHKENT
2022

Во второй книге «Канона врачебной науки» Абу Али ибн Сино дал подробное описание характера «мизаджа» (натуры) и лечебных свойств чернушки посевной. Особенности «мизаджа» чернушки посевной описаны как «горячая и

сухая». Это растение обладает «ярким» характером, оно открывает слизь, т.е. действует как отхаркивающее, рассеивает ветры и вздутия, очищает внутреннюю среду организма.

Литература

1. А.Н.Юнусходжаев, Ш.Ф.Искандарова. Черный тмин. Болезнь и исцеление.-Москва, изд.Свет знаний, 2021 г.- 147 с.
2. Абу Али Ибн Сина. Авиценна. Канон врачебной науки.- Ташкент: "Фан", 1981.-Т №3.-703 с.
3. А.Н.Юнусходжаев, Камилов Х.М. Наследие Ибн Сино - программа для будущих поколений// Фармацевтический журнал.-2013.-№4.-С.17-22

IBN SINO AMALIYOTIDA QORA SEDANADAN FOYDALANISH

A.N.Yunusxodjayev¹, Sh.F. Iskandarova¹, D.D.Iskandarov²

¹*Farmasevtika ta'lim va tadqiqot instituti*

²*Toshkent farmatsevtika instituti*

Maqolada Abu Ali ibn Sino o'z amaliyotida qo'llagan va "Tib qonunlari" kitobida keltirilgan turli xil kasalliklarni davolashga mo'ljallangan qora sedana asosidagi tarkiblar bayon qilingan.

Tayanch iboralar: Ibn Sino, qora sedana, "Tib qonunlari", xalq tabobati, farmakologik ta'sir, mijoz.

THE USE OF BLACK CUMIN IN THE PRACTICE OF AVICENNA

A.N.Yunusxodjayev¹, SH.F.Iskandarova¹, D.D.Iskandarov²

¹*Institute of Pharmaceutical Education and Research*

²*Tashkent Pharmaceutical Institute*

The article presents recipes based on black cumin seeds for the treatment of various diseases, which Abu Ali ibn Sino used in his medical practice and described in detail in the "Canon of Medical Science"

Key words: Avicenna, black cumin, "Canon of Medicine", national medicine, pharmacological action, 'mizaj'.

УДК 615.453.62; 615.356

МЕТОДЫ И ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПОРОШКООБРАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ (сообщение первое)

Х.С.Зайнутдинов¹, Х.К.Бекчанов², З.Х.Абдижалилова¹

¹*Фармацевтический институт образования и исследований*

²*Ташкентский фармацевтический институт*

В статье приведены результаты изучения методов и оборудования для определения формы, размера частиц, удельной поверхности, истинной плотности порошкообразных лекарственных веществ и их интерпретация, что даст технологам возможность своевременно гарантировать качество полученных лекарственных форм.

Ключевые слова: метод, оборудование, физико-химические характеристики, форма, размер частиц, удельная поверхность, истинная плотность, порошкообразные лекарственные вещества, фармакопея.

Подавляющее большинство компонентов, применяемых в фармацевтической промышленности, на определенном этапе производства представляют собой сыпучий порошок или гранулированный материал. В процессе производства к этим материалам предъявляются особые требования: они должны выдерживать различные виды транспортировки и проходить через различные стадии технологического процесса без изменения своих технологических свойств и состава, прежде чем принять окончательный вид (таблетка, капсула, суспензия или порошок препарат) [1]. В свою очередь технологические свойства твердого сыпучего материала зависят от его физико-химических и структурно-механических

характеристик [2]. Совокупность физико-химических и технологических характеристик определяет способность к получению той или иной лекарственной формы (таблеток, капсул и т.д.), выбор соответствующей технологической схемы и условия производства [3]. От них также зависят качество готовых лекарственных форм, точность дозировки компонентов, биодоступность действующих веществ и, в конечном итоге, эффективность и безопасность фармацевтического препарата. Поэтому все порошковые субстанции – фармацевтическое сырье, лекарственные средства и готовые препараты – проходят всестороннее тестирование, в процессе которого определяются их характеристики, прежде всего, физико-

химические. Следует отметить, что методы и оборудование для определения физико-химических и технологических характеристик разрешенных к применению в фармацевтическом производстве порошковых субстанций регламентированы требованиями Международной Фармакопеи ВОЗ, а также гармонизированных с нею Европейской (EP), Американской (USP) и национальных Фармакопей, в том числе и Государственной фармакопеи Республики Узбекистан (ГФ РУз) [1]. Кроме того, приказом министра здравоохранения Республики Узбекистан от 28 августа 2020 года №227 «Об утверждении Государственной фармакопеи Республики Узбекистан» с 1 марта 2021 года предусмотрено обеспечение поэтапного внедрения требований ГФ РУз в процессы подготовки нормативной документации отечественных и зарубежных ЛС и ИМН, предоставляемой для государственной регистрации в РУз, проведения её экспертизы и утверждения [4, 5, 6]. Следует также упомянуть, что методы, методики и оборудование, описанные в ГФ РУз для определения физико-химических свойств твердых сыпучих материалов, усовершенствованы и отличаются от ранее известных.

Цель – проведение обзора современных методов, методик и оборудования, предназначенных для определения физико-химических характеристик сыпучих порошковых лекарственных субстанций.

Материалы и методы. Материалами настоящего исследования являлись приказ министра здравоохранения РУз от 28 августа 2020 года №227, первый том первого издания ГФ РУз и другая литература, содержащая релевантную информацию. При изучении материалов исследования были использованы системный, логический и сравнительный методы анализа.

Результаты. Форма и размер частиц. Порошкообразные лекарственные субстанции имеют частицы различных форм и размеров. Форма и размер частиц порошков зависят: у кристаллических веществ (химико-фармацевтических препаратов) – от структуры кристаллической решетки и условий роста частиц в процессе кристаллизации, у измельченных растительных материалов – от анатомо-морфологических особенностей измельченных органов растений и типа измельчающей машины [7]. Большинство порошкообразных лекарственных субстанций является кристаллическими системами; аморфное состояние встречается реже [8].

Следует отметить, что определение кристаллическости и содержания аморфных частей порошка предусмотрено ГФ РУз первого издания, том I, часть 1, в разделах 2.2.61. «Характеристика кристаллических твердых веществ методами микрокалориметрии и калориметрии растворения» (стр. 781-784) и

2.9.33. «Определение параметров кристаллических и частично кристаллических твердых веществ при помощи дифракции рентгеновского излучения на порошке (XPRD)» (стр. 1102-1108). В частности, в разделе 2.2.61. «Характеристика кристаллических твердых веществ методами микрокалориметрии и калориметрии растворения» описаны следующие 2 метода: Метод 1 – Микрокалориметрия (определение содержания аморфной части) и Метод 2 – Калориметрия растворения (определение кристаллическости) [9]. Кроме того, в ГФ РУз первого издания, том I, часть 2, в разделе 5.11. «Описание» в фармакопейных статьях» (стр. 2361) описана еще одна методика определения кристаллического или аморфного состояния вещества. Суть методики заключается в том, что несколько частиц испытуемого вещества помещается на чистое предметное стекло в каплю минерального масла и исследуется с помощью поляризационного микроскопа. При наличии кристаллических частиц наблюдается двойное лучепреломление и изменение направления оптических плоскостей при вращении столика микроскопа [10].

Различают 6 кристаллических систем: кубическая, гексагональная, тетрагональная, ромбическая, моноклиническая, триклиническая. Среди кристаллических продуктов вещества моноклинической системы составляют ~40%, кубической ~ 10%, гексагональной ~ 7%, тетрагональной ~ 5%, ромбической ~ 28%, триклинической ~ 10%.

Обычно вещества кубической системы прессуются в таблетки непосредственно, т.е. прямым прессованием, без грануляции и вспомогательных веществ (натрия хлорид, калия бромид).

Порошки, имеющие форму частиц в виде палочек, характеризуются мелкодисперсностью, хорошей уплотняемостью и достаточной пористостью (анальгин, норсульфазол, акрихин и др.).

Порошки с равноосной формой частиц – крупнодисперсные, с малой степенью уплотнения, малой пористостью (лактоза, гексаметилентетрамин, салол). Чем сложнее поверхность частиц порошка, тем больше сцепляемость и меньше сыпучесть, и наоборот [7].

По размеру частиц порошковые материалы подразделяются на грубодисперсные, среднедисперсные и мелкодисперсные. Большинство используемых в фармации порошков – мелкодисперсные (размер частиц менее 0,2 мм). Чем сложнее форма частиц и чем они мельче, тем ниже сыпучесть порошка. Если мелкодисперсная фракция составляет более 80% гранулометрического состава, порошок плохо дозируется и прессуется, масса и прочность таблеток получается неодинаковой, они могут расслаиваться. Гранулометрический состав таких

порошков улучшают с помощью гранулирования, укрупняя размер частиц и повышая процентное содержание крупнодисперсных фракций [2].

Стоит отметить, что в ГФ РУз первого издания, том I, часть 1, приведена классификация порошков по степени измельченности, которая отличается от выше указанной. В частности, по классификации, приведенной в разделах 2.9.12. «Ситовый анализ» (стр. 1061) и 2.9.35. «Степень измельченности порошков» (стр. 1111) указанной фармакопеи, порошки подразделяются на следующие группы:

- крупный порошок (не менее 95% массы порошка проходит через сито номер 1400 и не более 40% массы порошка проходит через сито номер 355);

- среднемелький (раздел 2.9.12.) или умеренно измельченный (раздел 2.9.35.) порошок (не менее 95% массы порошка проходит через сито номер 355 и не более 40% массы порошка проходит через сито номер 180);

- мелкий порошок (не менее 95% массы порошка проходит через сито номер 180 и не более 40% массы порошка проходит через сито номер 125);

- мельчайший (раздел 2.9.12.) или очень мелкий (раздел 2.9.35.) порошок (не менее 95% массы порошка проходит через сито номер 125 и не более 40% массы порошка проходит через сито номер 90) [9].

Форму частиц устанавливают по отношению средней длины частиц к средней ширине. По форме частицы лекарственных препаратов могут быть анизодиаметрическими (несимметричными, разноосными, неизометричными) и изодиаметрическими (симметричными, равноосными, изометричными). Анизодиаметрические частицы могут быть удлиненной формы, когда отношение длины к

поперечным размерам – более чем 3:1 (палочки, иголки и др.), или пластинчатыми, когда длина превышает ширину и толщину, но не более чем в 3 раза, и ширина значительно больше толщины (пластинки, чешуйки, таблички, листочки и др.). Изодиаметрические частицы могут быть в форме шара, глыбок, многогранников и др. [7].

Степень изометричности частиц характеризуется коэффициентом изометричности (Формфактор) и вычисляется по следующей формуле:

$$K = \overline{Ш} / \overline{Д} \quad (1) \quad \text{где } K -$$

коэффициент изометричности; $\overline{Ш}$ – средняя ширина частиц; $\overline{Д}$ – средняя длина частиц.

Изометрические частицы имеют коэффициент изометричности больше 0,5, анизометрические частицы имеют коэффициент изометричности равный или меньше 0,5.

Величина, обратная коэффициенту изометричности, называется «фактором формы» и вычисляется по следующей формуле:

$$\Phi = \overline{Д} / \overline{Ш} \quad \text{или} \quad \Phi = L / d, \quad (2)$$

где Φ – фактор формы; $\overline{Д}$ или L – средняя длина частиц; $\overline{Ш}$ или d – средняя ширина частиц [11].

Хотелось бы отметить, что в литературе [12] для вычисления «фактора формы» можно встретить и другую формулу, которая отличается от выше указанной:

$$SF = (4A) / \pi \cdot (ML)^2, \quad (3)$$

где SF – «фактор формы»; A – фактическая проектируемая площадь частицы; ML – площадь круга, имеющего диаметр эквивалентный максимальной проектируемой длине.

В дополнение следует подчеркнуть, что в литературе [11] имеются сведения о классификации лекарственных и вспомогательных веществ по форме кристаллов, в основу которой легли значения коэффициента изометричности (табл. 1).

Таблица 1

Классификация лекарственных и вспомогательных веществ по форме кристаллов

Группа	Кристаллографическая характеристика частиц
1	Изометрическая форма (в виде крупных сфер, эллипсоидов, глобул, глыбок, равноосных многогранников) $\overline{Ш} / \overline{Д}_{\max} - 290/440$ мкм; $\overline{Ш} / \overline{Д}_{\min} - 30/40$ мкм; $K > 0,5$
2	Изометрическая форма (в виде мелких сфер, эллипсоидов, глобул) $\overline{Ш} / \overline{Д}_{\max} - 28/40$ мкм; $d_{\min} - 500$ А; $K \geq 0,65$
3	Анизометрическая форма (в виде мелких удлиненных призм) $\overline{Ш} / \overline{Д}_{\max} - 115/240$ мкм; $\overline{Ш} / \overline{Д}_{\min} - 2/10$ мкм; $K < 0,4$
4	Анизометрическая форма (в виде очень крупных удлиненных призм) $\overline{Ш} / \overline{Д}_{\max} - 50/240$ мкм; $\overline{Ш} / \overline{Д}_{\min} - 150/150$ мкм; $K \leq 0,15$
5	Изометрическая форма (в виде пластин и их осколков) $\overline{Ш} / \overline{Д}_{\max} - 78/145$ мкм; $\overline{Ш} / \overline{Д}_{\min} - 15/19$ мкм; $K \geq 0,55$

Как правило, размер частиц порошков измеряют с использованием микроскопического метода.

Согласно ГФ РУз первого издания, том I, часть 1, для характеристики частиц размером от 1 мкм и более используют метод оптической микроскопии (раздел 2.9.37. «Оптическая микроскопия», стр. 1102-1108), а для характеристики частиц вне диапазона оптической микроскопии – альтернативные

методы. В целом метод оптической микроскопии позволяет проводить определение кристаллического состояния, испытание на предельное содержание частиц определенного размера, определение величины и формы частиц [9]. Следует отметить, что применение оптической микроскопии для характеристики частиц предусмотрено и в других фармакопеях, в частности в ГФ РФ XIV издания

(ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия», стр. 561-566) [13].

Кроме того, для этой же цели компанией Microtrac MRB, появившейся в 2020 году в результате объединения 3 ведущих компаний по характеристике частиц, а именно Retsch Technology (нынешнее наименование Microtrac Retsch, Германия), Microtrac (США) и Microtrac Bel (Япония) [14], предложены ряд анализаторов размера и формы частиц: CAMSIZER ONLINE, PARTAN 3D, CAMSIZER X2 и CAMSIZER M1 и др. Отличительной чертой этих анализаторов является то, что в них одновременно можно определить несколько параметров частиц материала. К примеру, CAMSIZER ONLINE [15] может измерить до 32, а прибор PARTAN 3D [16] - до 40 морфологических параметров материала, включая размер, форму, шероховатость поверхности, плотность, прозрачность и 3D частиц размером от 22 микрон до 35 миллиметров в одном быстром анализе. Анализатор CAMSIZER X2, основанный на принципе динамического анализа изображений (ISO 13322-2), обеспечивает точную информацию о размере и форме частиц порошков, гранул и суспензий в диапазоне от 0,8 мкм до 8 мм. [17]. А анализатор CAMSIZER M1 использует измерительный принцип статического анализа изображений для определения размера и формы частиц в диапазоне от 0,5 мкм до 1500 мкм. [18].

В литературе также описана методика определения формы и размера частиц с помощью оптического микроскопа БИОМЕД 1, с диапазоном увеличений от 4-х до 64-х крат, стереоскопического панкратического микроскопа «Альтами СМ0655-Т», с диапазоном увеличений от 6-х до 110-х [3], эмиссионного сканирующего электронного микроскопа Hitachi S5200 (Hitachi High-Technologies Canada, Inc., Онтарио, Канада) [19], сканирующего электронного микроскопа Mira/Tescan LM (Tescan a.s., Brno-Kohoutovice, Чешская Республика), использующего программное обеспечение NIS Elements [20] и др.

Помимо этого, средний размер (диаметр) частиц можно определить и с использованием набора сит и виброустройства. Для этого сита располагают в порядке убывания их размера отверстий сверху вниз и навеску порошка помещают на самое верхнее сито. Затем набор сит помещают на виброустройство на 5 мин. После этого определяют массу вещества (отсева), оставшегося на каждом сите. На основании полученных результатов вычисляют средний диаметр частиц по следующей формуле:

$$\text{Сред. диаметр частиц} = \left[\sum (\% \text{ отсева}) \times (\text{сред. размер отверстий сит}) \right] / 100 \quad (4)$$

По литературным данным, наибольшее влияние на технологические свойства порошковых и гранулированных материалов оказывают

доминирующие фракции. Поэтому строгая характеристика линейных размеров и формы необходима именно для этих фракций. Попутные фракции «очень крупных» и «очень мелких» частиц могут быть охарактеризованы с меньшей точностью [11].

Физические свойства порошков определяются удельной и контактной поверхностью и истинной плотностью.

Удельная поверхность – суммарная поверхность, которую занимает порошкообразное вещество, отнесенная к единице его массы или объема. Единица измерения суммарной поверхности выражается в $\text{см}^2/\text{см}^3$ или $\text{см}^2/\text{г}$ или $\text{м}^2/\text{кг}$ либо $\text{м}^2/\text{л}$.

Обычно удельную поверхность условно делят на наружную (внешнюю) и внутреннюю. Под внешней обычно подразумевают общую поверхность всех частиц с учетом их шероховатости, а под внутренней — общую поверхность всех глубоких трещин, извилин, пор, открытых к поверхности. При этом не учитывают закрытые поры, недоступные для проникновения в них молекул газа или жидкости. Общая поверхность складывается из суммы внешней и внутренней поверхностей. Внешнюю поверхность, к примеру, можно определить с помощью микроскопических методов анализа, а внутреннюю - с помощью широко распространенных адсорбционных методов, отличающихся своей точностью. При этом внутреннюю поверхность рассчитывают по разности общей, измеренной по адсорбции газов либо жидкости, и внешней.

Известно много методов определения удельной поверхности дисперсных тел. Практически для ее расчета можно воспользоваться любым физико-химическим явлением, происходящим на границах фаз. У каждого метода есть свои преимущества и недостатки. В частности, удельную поверхность можно определить путем геометрических измерений (варианты электронной и оптической микроскопии), седиментационным, кондуктометрическим, кинетическим, адсорбционным методами, методом газопроницаемости (в паузейлевском и кнудсеновском режимах течения газа). Относительно редко используются методы, основанные на физико-химических эффектах взаимодействия дисперсных тел с жидкостями (теплотах адсорбции и смачивания, сорбции красителей и т. д.). Еще реже используются радиохимические, рентгеновские методы и метод ртутной порометрии. Из перечисленных наибольшей точностью обладают адсорбционные методы и методы газопроницаемости.

В ГФ РУЗ первого издания, том I, часть 1, методы определения удельной площади поверхности сухих порошков описаны в разделах 2.9.14. «Определение удельной площади поверхности методом воздухопроницаемости» (стр. 1061-1063) и

2.9.26. «Определение удельной площади поверхности методом газовой адсорбции» (стр. 1089-1092) [9].

Контактная поверхность – поверхность, которая образуется при соприкосновении между собой частиц порошка [7].

Истинная плотность порошка представляет собой либо отношение массы вещества к его объему при нулевой пористости порошка (абсолютному объему), либо отношение массы вещества к его объему в сжатом состоянии (без учёта пор и зазоров между частицами).

Истинную плотность материала вычисляют с помощью следующей формулы:

$$\rho = \frac{m}{V_{m.ф.}}, \quad (5)$$

где ρ – плотность материала, г/см³ или кг/м³; m – масса материала, г или кг; $V_{m.ф.}$ – абсолютный объем твердой фазы (материала), см³ или м³.

Истинная плотность каждого материала является постоянной физической характеристикой, которая не может быть изменена без изменения химического состава вещества или его молекулярной структуры.

Методы измерения истинной плотности частиц сыпучего материала могут быть классифицированы на механические, титрационные методы, методы газовой (манометрический метод) и жидкостной пикнометрии.

Примером механического метода может служить метод, согласно которому измеряют модуль упругости материала путём механического нагружения частиц одного размера.

Титрационный метод основан на принципе выравнивания плотностей двух легко смешивающихся жидкостей, которые имеют различные плотности (водные растворы иодида калия, хлорида цинка и других солей, органические растворители), с плотностью испытуемого материала.

Методы газовой пикнометрии (манометрические) основаны на замещении воздуха в измерительной камере объёмом контролируемого материала и измерении изменения давления. Действие пикнометров основано на принципе Архимеда – измерении объёма твёрдых веществ путём вытеснения газом (гелий или азот, способные проникать в поры размерами до одного Ангстрема).

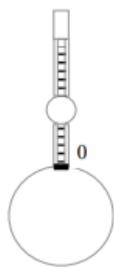


Рис. 1. Прибор Ле-Шателье

К числу современных приборов, используемых для определения истинной плотности методом газовой пикнометрии, относятся гелий-воздушный пикнометр Shimadzu-Micromeritics (Model-1302, Япония) [12] и анализатор BELPYCNO (Model-1302, Япония). В частности, анализатор BELPYCNO (Model-1302, Япония) позволяет быстро и надежно измерить истинную плотность твердых материалов и порошков с помощью вытеснения газа (He, N₂, инертный газ). Кроме того, данный анализатор отличается высокой точностью результата измерения и простотой эксплуатации (управляется одной рукой с помощью сенсорного экрана).

Методы жидкостной пикнометрии также основаны на принципе Архимеда, но в отличие от методов газовой пикнометрии абсолютный объем материала (объем материала без пор и пустот) определяется по объему вытесненной инертной жидкости. Для этого пробу материала предварительно высушивают при температуре 105°C до постоянной массы и измельчают до полного прохождения через сито № 0,063. Далее истинную плотность материала можно определить с помощью одного из трех измерительных приборов: мерного цилиндра, прибора Ле-Шателье или пикнометра.

Определение истинной плотности с помощью мерного цилиндра. Мерный цилиндр, примерно, до половины высоты шкалы, заполняют инертной жидкостью и определяют ее объем. Отвешивают 100 г порошка, засыпают его в цилиндр, определяют объем жидкости с порошком. Истинную плотность материала вычисляют по формуле:

$$\rho = \frac{m}{V_2 - V_1}, \quad (6)$$

где m – масса порошка, г; V_1 – объем жидкости, см³; V_2 – объем жидкости и порошка, см³.

Определение истинной плотности с помощью прибора Ле-Шателье. Прибор (рис. 1) наполняют инертной жидкостью до нулевой отметки по нижнему мениску. Отвешивают 70 г порошка и засыпают его в прибор до тех пор, пока уровень жидкости не поднимется до любого деления в пределах градуированной части прибора выше компенсатора. Остаток порошка взвешивают.

Истинная плотность вычисляется по формуле:

$$\rho = \frac{m - m_1}{V}, \quad (7)$$

где m – масса первоначальной навески порошка, г; m_1 – масса остатка от первоначальной навески, г; V – объем порошка, см³.

Для определения плотности проводят не менее двух испытаний и вычисляют среднее арифметическое из полученных результатов.

Определение истинной плотности с помощью пикнометра. Навеску сыпучего материала массой 10-15 г высыпают в предварительно взвешенный пикнометр. Пикнометр взвешивают вместе с навеской, заполняют инертной жидкостью до метки и вновь взвешивают. Затем

$$\rho = \frac{(m_2 - m_1) \cdot \rho_{\text{жид}}}{(m_4 - m_1) - (m_3 - m_2)}, \quad (8)$$

где m_1 - масса пикнометра, г; m_2 - масса пикнометра с навеской, г; m_3 - масса пикнометра с навеской и жидкостью, г; m_4 - масса пикнометра с жидкостью, г; $\rho_{\text{жид}}$ - плотность инертной жидкости, г/см³.

В литературе приведен пример применения метода жидкостной пикнометрии - метода вытеснения инертной жидкости для определения истинной плотности порошка целлюлозы с использованием ксилена в качестве жидкости для погружения. Однако в ней для вычисления истинной плотности (D_t) порошка использована формула, отличающаяся от выше приведенных и по сути схожая с формулой (8):

$$D_t = w / [(a+w) \cdot b] \times SG \quad (9)$$

где w - масса навески порошка, г; a - масса мерной посуды с жидкостью, г; b - масса мерной посуды с жидкостью и навеской порошка, г; SG - удельный вес (плотность) жидкости.

В разделе 2.2.42. «Плотность твердых тел» ГФ РУз первого издания, Том I, часть 1 (стр. 730-731) подчеркивается, что истинная плотность является одним из трех следующих уровней выражения плотности твердых тел:

- истинная (или кристаллическая) плотность;
- плотность частиц;
- насыпная плотность.

Также в этом документе указываются различия между этими уровнями выражения плотности твердых тел и методы их определения. В частности, истинная плотность выражает среднюю массу единицы объема вещества, за исключением всех пустот, которые не являются неотъемлемой характеристикой кристаллической решетки вещества. Плотность частиц учитывает как истинную плотность, так и пористость вещества (закрытые и/или экспериментально недоступные открытые поры). А насыпная плотность порошка учитывает вклад свободного объема между частицами порошка и зависит как от плотности частиц порошка, так и от их пространственного расположения в слое

пикнометр освобождают от содержимого, промывают, заполняют до метки жидкостью и взвешивают.

Истинную плотность материала вычисляют по формуле:

порошка. Для определения истинной плотности в данном разделе указан расчетный путь, использующий данные кристаллографии. Также в этом разделе отмечена возможность применения метода определения газовой пикнометрической плотности предпочтительно с использованием гелия, обычно используемого для измерения плотности частиц порошкообразного вещества, для определения истинной плотности. Подробное описание прибора, методики и формул, используемых для определения газовой пикнометрической плотности, приведено в разделе 2.9.23. «Определение плотности твердых веществ при помощи газового пикнометра» ГФ РУз первого издания, Том I, часть 1 (стр. 1084-1085) [9].

Заключение. Таким образом, физико-химические характеристики твердых сыпучих материалов определяют способность к получению той или иной твердой лекарственной формы (таблеток, капсул и т.д.), выбор соответствующей технологической схемы и условия производства. К факторам, влияющим на точность, надежность и достоверность результатов исследования физико-химических характеристик сыпучих материалов, относятся методы и оборудование для их определения. Последние регламентированы требованиями Международной Фармакопеи ВОЗ, а также гармонизированных с нею Европейской (EP), Американской (USP) и национальных Фармакопей. Знание и должное применение в исследованиях современных методов и оборудования для определения физико-химических свойств сыпучих материалов обеспечит разработку и производство эффективных, безопасных и качественных твердых лекарственных форм.

Литература

1. Методы исследования сыпучести порошков в фармацевтике. Оборудование для определения сыпучести и насыпной плотности. Фармацевтические технологии и упаковка № 2, 2015. С.31-35. // URL: <https://docplayer.com/30617026-Metody-issledovaniya-sypuchesti-poroshkov-v-farmaceutike-oborudovanie-dlya-opredeleniya-sypuchesti-i-nasypnoy-plotnosti.html>.
2. Физико-химические характеристики, влияющие на технологические свойства фармацевтического порошкового сырья. // URL: <https://labfarma.ru/information/articles/257>.
3. Гутнова Т.С., Компанцев Д.В., Кульгав Е.А., Крымова А.А. Изучение фармако-технологических и физическо-химических свойств субстанции витамина D3 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019, Т.

- 18, № 2. С.195 -201. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-farmako-tehnologicheskix-i-fizicheskox-himicheskix-svoystv-substansii-vitamina-d3>.
4. Приказ министра здравоохранения Республики Узбекистан от 28 августа 2020 года №227 «Об утверждении Государственной фармакопеи Республики Узбекистан» // URL: <https://uzpharmagency.uz/ru/regulations>.
 5. Бекчанов Х.К., Зайнутдинов Х.С. Требования Государственной фармакопеи Республики Узбекистан к таблеткам и их практическое значение // «Лекарства – человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств». Материалы V-междунар. науч.-практ. конф. (11-12 марта 2021 года) - Х.: НФаУ, 2021. – С. 231-232.
 6. Бекчанов Х.К., Зайнутдинов Х.С. Требования Государственной фармакопеи Республики Узбекистан к капсулам и их практическое значение // «Абу Али ибн Сино и инновации в современной фармацевтике». Сб. IV междунар. науч.-практ. конф. (20 мая 2021 года) - Т.: Ташфарми, 2021. с. 67-68.
 7. Промышленная технология лекарств: учебник / В.И.Чуешов, Е.В.Гладух, О.А.Ляпунова [и др.]. – Харьков: НФаУ, 2010. // URL: https://ztl.nuph.edu.ua/medication/chapter14_04.html.
 8. Основы технологии готовых лекарственных средств: методическое пособие к изучению дисциплины для самостоятельной работы студентов 4 курса факультета промышленной технологии лекарств / сост. Е.М. Пучкова, В.В.Сорокин. – СПб.: Изд-во СПбХФА, 2013. – 80 с.
 9. Государственная Фармакопея Республики Узбекистан: на узбекском и русском языках. Первое издание. Том 1. часть 1, 2021. // URL: <https://uzpharm-control.uz/ru/state-pharmacopoeia>.
 9. Государственная Фармакопея Республики Узбекистан: на узбекском и русском языках. Первое издание. Том 1. часть 2, 2021. // URL: <https://uzpharm-control.uz/ru/state-pharmacopoeia>.
 10. О.М.Хишова. Определение сыпучести растительных материалов. Хим.-фарм. журн. Том 37, № 12, 2003. Стр. 15-17. // URL: <http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/viewFile/1444/1160>.
 11. Iida, Kotaro & Hayakawa, Youhei & Okamoto, Hirokazu & Danjo, Kazumi & Leuenberger, Hans. (2001). Evaluation of Flow Properties of Dry Powder Inhalation of Salbutamol Sulfate with Lactose Carrier.. Chemical & pharmaceutical bulletin. 49. 1326-30. // URL: https://www.researchgate.net/publication/11744219_Evaluation_of_Flow_Properties_of_Dry_Powder_Inhalation_of_Salbutamol_Sulfate_with_Lactose_Carrier.
 12. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Том I. - М.: 2018 год. // URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopoea.php>.
 13. Emeje, M., Ekpo, M., Olayemi, O., Isimi, C., & Buraghoin, A. (2020). Physicochemical and drug release properties of microcrystalline cellulose derived from Musa balbisiana. Polímeros: Ciência e Tecnologia, 30(1), e2020010. // URL: <https://doi.org/10.1590/0104-1428.07418>.
 14. Simek, Michal & Grünwaldová, Veronika & Kratochvíl, Bohumil. (2016). Comparison of Compression and Material Properties of Differently Shaped and Sized Paracetamols. Powder and particle. 2017. 10.14356/kona.2017003. // URL: https://www.researchgate.net/publication/289520606_Comparison_of_Compression_and_Material_Properties_of_Differently_Shaped_and_Sized_Paracetamols.
 15. Ohwoavworhua FO, Adelakun TA. Non-wood Fibre Production of Microcrystalline Cellulose from Sorghum caudatum: Characterisation and Tableting Properties. Indian J Pharm Sci. 2010 May; 72(3):295-301. doi: 10.4103/0250-474X.70473. PMID: 21188036; PMCID: PMC3003160.
 16. Определение удельной поверхности измельчённых материалов и пыли // URL: https://studref.com/671064/stroitelstvo/opredelenie_udelnoy_poverhnosti_izmelchyonnyh_materialov_pyli
 17. Ю. И. Никитин, Г. А. Петасюк (г. Киев) Методы, приборы и результаты определения удельной поверхности алмазных порошков. Сверхтвёрдые материалы, 2008, № 1. // URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/20679/08-Nikitin.pdf?sequence=1>.
 18. Разработка оптимального состава и рациональной технологии препарата «Альпек» в форме таблеток // Universum: Технические науки: электрон. научн. журн. Абдуразаков А.Ш. [и др.]. 2020. № 4(73). // URL: <http://7universum.com/ru/tech/archive/item/9185>.
 19. Черкасов, С.В. Материаловедение [Текст]: лаб. практикум / С.В.Черкасов, Л.Н.Адоньева; Воронеж. гос. арх.-строит. ун-т. - Воронеж, 2010. - 88 с.
 20. Определение плотности сыпучего наноматериала: метод. разработки / сост. А.Е. Бураков. – Тамбов : Изд-во ФГБОУ ВПО «ТГТУ», 2012. – 16 с.

KUKUNSIMON DORI MODDALARINING FIZIK-KIMYOVIY XOSSALARINI ANIQLASH USULLARI VA JIHOZLARI

X.S.Zaynutdinov¹, X.K.Bekchanov², Z.X.Abdijalilova¹

¹Farmatsevtika ta'lim va tadqiqot instituti

²Toshkent farmatsevtika instituti

Maqolada kukunsimon dori moddalarining solishtirma yuzasi (sirti), chin zichligi, zarrachalari shakli, o'Ichamini aniqlash usullari va asbob-uskunalarini o'rganish natijalari hamda ularning interpretatsiyasi keltirilgan bo'lib, bu texnologlarga olingan dori turlari sifatini o'z vaqtida kafolatlash imkonini beradi.

Tayanch iboralar: usul, jihoz, fizik-kimyoviy xossalari, zarracha shakli, o'Ichami, solishtirma yuza (sirt), chin zichlik, kukunsimon dori moddalari, farmakopoeiya.

METHODS AND EQUIPMENT FOR DETERMINING THE PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERISTICS OF POWDER DRUG SUBSTANCES

Kh.S.Zaynutdinov¹, Kh.K.Bekchanov², Z.X.Abdizhalilova¹

¹Institute of Pharmaceutical Education and Research

²Tashkent Pharmaceutical Institute

The article presents the results of studying methods and equipment for determining the shape, particle size, specific surface area, true density of powdered medicinal substances and their interpretation, which will enable technologists to timely guarantee the quality of the finished dosage forms.

Key words: method, equipment, physico-chemical characteristics, particle shape and size, specific surface area, true density, powder drug substances, pharmacopoeia.

MUNDARIJA | СОДЕРЖАНИЕ

Bosh muharrir sahifasi | Рубрика главного редактора

Professor A.N.Yunusxo‘djayev. ОБЪЕКТИВ ЗАРУРИЯТ.....3

Qonunchilik yangiliklari | Новости законодательства

2022 — 2026-YILLARDA RESPUBLIKANING FARMATSEVTIKA TARMOG‘INI
JADAL RIVOJLANTIRISHGA OID QO‘SHIMCHA CHORA-TADBIRLAR TO‘G‘RISIDA.
O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining Farmoni.....4

DORIVOR O‘SIMLIKLARNI MADANIY HOLDA YETISHTIRISH VA QAYTA
ISHLASH HAMDA DAVOLASHDA ULARDAN KENG FOYDALANISHNI
TASHKIL ETISH CHORA-TADBIRLARI TO‘G‘RISIDA.
O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining Farmoni.....7

Farmatsevtik kimyo va farmakognosiya Фармацевтическая химия и фармакогнозия

A.N.Yunuskhodjaev, Sh. F. Iskandarova, V. Kh. Sabirov. SYNTHESIS
AND THE SINGLE CRYSTAL X-RAY DIFFRACTION OF THE
ZINC (II) AND COPPER (II) COMPLEXES OF SILDENAFIL.....10

M.X.Кадирова, О.И.Чориев, Ж.М.Ашуров, В.Х.Сабилов.
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СО-КРИСТАЛЛЫ ФАВИПИРАВИРА С ДРУГИМИ
ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.....15

K. P. Ramazonova, N. B. Saidkarimova, I. A. Xodjaeva. КОБАЛЬТ-30 НЕО
КОМПЛЕКСИНИНГ КОМБИНАЦИОН СОЧИЛИШ СПЕКТРЛАРИ.....22

Dori vositalarining texnologiyasi | Технология лекарственных средств

H.A.Джаббаров, И.А.Ходжаева, X.Г.Юнусходжаева. РАЗРАБОТКА
ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ МАСЛА ЧЕРНОГО ТМИНА.....25

A.N.Юнусходжаев, Ш.Ф.Искандарова, Д.Д.Искандаров. ПРИМЕНЕНИЕ
ЧЕРНОГО ТМИНА В ПРАКТИКЕ АВИЦЕННЫ.....28

X.C.Зайнутдинов, X.K.Бекчанов, З.Х.Абдижалилова. МЕТОДЫ И ОБОРУДОВАНИЕ
ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК
ПОРОШКООБРАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ.....30

Farmatsiyada iqtisodiyot va boshqaruv | Экономика и управление в фармации

H.M.Султанбаева, Ш.З.Умарова, Д.Д.Искандаров. МЕТА-АНАЛИЗ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ
КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ РИВОРАКСАБАН И ВАРФАРИН
В ТЕРАПИИ ВНЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЯ.....37

A.A.Нурмухамедов, A.Д.Дўсматова, K.K.Шадманов. АТРОФ-МУҲИТНИ МУҲОФАЗА
ҚИЛИШДАГИ МУАММОЛАР ВА УЛАРНИНГ ИЛМИЙ ЕЧИМЛАРИ.....44

Farmakologiya | Фармакология

X.Y. Каримов, C.A. Саидов, A.K. Ахмаджонув. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПА АЦЕТИЛИРОВАНИЯ.....48

Х.Я. Каримов, О.О. Бабаханов, А.К. Ахмаджонув. ВЛИЯНИЕ ФЕНОТИПА АЦЕТИЛИРОВАНИЯ НА ДИНАМИКУ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНОГО ЖЕЛЕЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ.....	53
Ж.О.Мирсултанов, А.А.Мавлонов, О.О.Бабаханов, Ш.У.Солиев. УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У КРОЛИКОВ.....	56
Н.Р.Нуритов, М.З.Кадиров, А.Д.Дусматова, М.Х.Кадирова. БОЛАЛАРДА ИНТЕНСИВ ДАВОЛАНГАН ЎТКИР БРОНХОПНЕВМОНИЯНИНГ ПАТОМОРФОЛОГИЯСИ.....	59
F.Sh.Oripova, G.A.Ixtiyarova. THE USE OF THE NEW DRUG "CURCUVIR" IN TREATMENT OF CERVICAL EROSION IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE.....	62
С.С.Фотиев, С.А.Саидов, А.В.Мальков. ВОПРОСЫ МЕТОДОЛОГИИ В СПОРТЕ ВЫСШИХ ДОСТИЖЕНИЙ.....	64
Ж.М.Мусурмонкулов, М.А.Кадиров, В.Б.Расулова, К.К.Шадманов. АЛКОГОЛ ИНТОКСИКАЦИЯСИДА БОШ МИЯ ЖАРОҲАТЛАРИНИНГ ОҒИРЛИК ДАРАЖАСИНИ ЭКСПЕРТ БАҲОЛАШ МЕЗОНЛАРИ.....	68
В.Б.Расулова. ЭНДОГЕННАЯ ФОСФОЛИПАЗА Д МЕМБРАН МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ.....	71
<i>Farmatsevtik ta'lim Фармацевтическое образование</i>	
A.D.Do'smatova, K.K.Shadmanov, A.A.Nurmuxamedov. M.X.Qodirova. FARMATSEVTIKA SOHASIDA YUQORI MALAKALI MUTAXASSISLARNI TAYYORLASH JARAYONIDA INTERFAOL USULLARNI QO'LLASH AMALIYOTI.....	76
С.М. Туйчиева. ОЦЕНКА ЗНАНИЙ В ПРОЦЕССЕ ПОДГОТОВКИ БУДУЩИХ ФАРМАЦЕВТОВ.....	80
Yuldashev Sh.Z. WAYS OF TEACHING ENGLISH LANGUAGE FOR LEARNERS OF THE INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL EDUCATION AND RESEARCH: AN ESP LESSONS IN A CLIL CONTEXT.....	83
Ҳ.Ф. Максудова. ФАРМАЦЕВТ-ТАЛАБАЛАРНИ ХОРИЖИЙ ТИЛЛАРГА ЎҚИТИШНИНГ ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ.....	88