



FARMATSEVTIKA JURNALI
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ



3

2015

Таким образом, при введении сухого экстракта листьев унаби в дозе 100 мг/кг, количество выделяемой мочи за сутки увеличилось на 32,8%.

Вывод. Найдены оптимальные условия получения сухого экстракта листьев унаби путем экстракции водой. Изучен химический состав

сухого экстракта листьев унаби на содержание основных групп биологически активных веществ: флавоноидов не менее 4,0%, дубильных веществ не менее 10,58%, органических кислот 9,5%. Изучена диуретическая активность сухого экстракта листьев унаби, который составил 32,8% по отношению к контрольному.

Адабиётлар:

1. Малик А., Кулиев З.А., Ахмедов У.А. и др. Проантоцианидины *Zizyphus jujube* / Химия природных соединений. 1997, №2, -С.221-231.

2. Азизов У.М., Хаджиева У.А., Маджитова Д.У. Получение сухого экстракта листьев унаби, обладающего диуретическим действием. Материалы конференции молодых ученых // Актуальные проблемы химии природных соединений посвященной памяти академику С.Ю. Юнусова, Ташкент 2015 г. -С. 81.

3. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. Москва, 1974, -С.144.

U.M. Azizov, U.A. Khadjieva, D.U. Madjitova, Kh.U. Aliev

OBTAINING OF DRY EXTRACT OF ZIZYPHUS JUJUBE MILL. AND STUDY OF IT'S DIURETICAL EFFECT

Obtained dry extract of *Zizyphus jujube* Mill. and defined biological active substances: sum of flavonoids, tannins and sum of organic acids. Established diuretical effect of obtained dry extract.

Key words: dry extract, *Zizyphus jujube* Mill., quantification, sum of flavonoids, tannins, sum organic acids, diuretically effect.

У.М. Азизов, У.А. Хаджиева, Д.У. Маджитова, Х.У.Алиев

ЖИЛОН ЖИЙДА БАРГИ - ZIZYPHUS JUJUBE MILL. ҚУРУҚ ЭКСТРАКТИНИ ОЛИШ ВА УНИ ДИУРЕТИК ФАОЛЛИГИНИ ЎРГАНИШ

Жилон жийда барги қуруқ экстракти олинди ва ундаги биологик фаол моддалар: флавоноидлар йиғиндиси, ошловчи моддалар ва органик кислоталар йиғиндиси аниқланди. Олинган қуруқ экстрактнинг диуретик фаоллиги ўрганилди

Таянч иборалар: қуруқ экстракт, жилон жийда барги, миқдорий таҳлил, флавоноидлар йиғиндиси, ошловчи моддалар, органик кислоталар йиғиндиси, диуретик фаоллик.

А.Султонов номли Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий - тадқиқот институти
Тошкент фармацевтика институти

02.07.2015 й.
қабул қилинди

УДК 615.451

Ш.Ф.Искандарова, Х.К.Бекчанов

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА И РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ КАПСУЛ «БИОРОДОЗ» С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

Для нахождения оптимальной комбинации активных и вспомогательных веществ, а также для оптимизации технологии капсул «Биородоз» был использован метод математического планирования эксперимента с тем, чтобы минимизировать расход материалов и трату времени. При этом в качестве факторов, влияющих на критерии оптимизации, были изучены наполнители, связывающие вещества, разрыхлители и антифрикционные вещества, а в качестве критериев оптимизации - сыпучесть, насыпная плотность, угол естественного откоса капсулируемой массы и распадаемость капсул.

Ключевые слова: метод, фактор, критерии оптимизации, капсулы, вспомогательные вещества, наполнители, связывающие вещества, разрыхлители, антифрикционные вещества.

С целью выбора научно обоснованного состава и технологии капсул «Биородоз» был использован метод математического планирования эксперимента - латинского квадрата 4x4 [1,2,]. Использование этого метода позволяет значительно уменьшить ошибку

эксперимента и количественно оценить влияние различных факторов на критерии оптимизации.

При этом были изучены следующие представленные в табл. 1 факторы технологического процесса, влияющие на критерии оптимизации:

Таблица 1

Факторы технологического процесса, влияющие на критерии оптимизации капсул «Биородоз»

Названия капсул	Факторы			
	A - наполнители	B - связывающие вещества	C - разрыхлители	D-антифрикционные вещества
«Биородоз»	a ₁ - крахмал	b ₁ - сахарный сироп	c ₁ - 5% картофельный крахмал	d ₁ - магния стеарат
	a ₂ - кальция карбонат	b ₂ - этиловый спирт	c ₂ - 3% картофельный крахмал	d ₂ - кальция стеарат
	a ₃ - МКЦ	b ₃ - вода очищенная	c ₃ - 10% картофельный крахмал	d ₃ - стеариновая кислота
	a ₄ - глюкоза	b ₄ - 5% клейстер	c ₄ - 5% рисовый крахмал	d ₄ - азросил

Показатели, служившие критериями представлены в табл. 2: оптимизации для капсул «Биородоз», Критерии оптимизации определяли по

Таблица 2

Критерии оптимизации для капсул «Биородоз»

Критерии оптимизации (Y)			
Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄
Сыпучесть (10 ⁻³ кг/с)	Насыпная плотность (кг/м ³)	Распадаемость (мин.)	Угол естественного откоса (°)

методикам, описанным в литературе.

Матрица планирования эксперимента и результаты исследований по оптимизации показателей капсул «Биородоз» приведены в табл. 3.

Влияние вида вспомогательных веществ на критерии оптимизации капсул «Биородоз» было оценено по критериям Фишера с учётом числа степеней свободы. Оценка значимости факторов А, В, С и D для критериев оптимизации капсул «Биородоз» проведена с помощью дисперсионного анализа результатов эксперимента (табл. 4). В результате

анализа установлено, что вид выбранных вспомогательных веществ существенно не влияет на показатели капсул «Биородоз» (Y₁, Y₂, Y₃, Y₄), т.е. при F_{0,05} = 4,8, F_{эксп} < F_{табл}. Заметим, что если F_{эксп} для взаимодействия меньше табличного, то линейная модель пригодна для анализа и можно проверять значимость главных факторов. Подбор вида вспомогательных веществ для капсул «Биородоз» произведен по обобщенным результатам анализа функции желательности (D), по всем, приведенным критериям оптимизации (табл. 3).

Таблица 3

Матрица планирования эксперимента и результаты исследований по оптимизации показателей капсул «Биородоз»

Номер опыта	Факторы				Критерии оптимизации				D
	A	B	C	D	Y ₁ , 10 ⁻³ кг/с	Y ₂ , кг/м ³	Y ₃ , мин	Y ₄ , °	
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	4,95	470	8	50	0,459
2	a ₂	b ₂	c ₂	d ₂	4,9	473	22	51	0,325
3	a ₃	b ₃	c ₃	d ₃	4,95	475	8	50	0,462
4	a ₄	b ₄	c ₄	d ₄	4,9	476	24	50	0,313
5	a ₁	b ₁	c ₁	d ₄	5,15	480	7	49	0,500

6	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	5,2	485	21	47	0,420
7	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	5,1	483	9	48	0,532
8	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	5,25	482	25	48	0,371
9	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	6,8	505	20	43	0,543
10	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	6,9	507	7	40	0,699
11	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	6,75	505	8	43	0,672
12	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	6,85	505	24	42	0,466
13	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	4,8	473	8	53	0,425
14	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	4,85	465	22	52	0,317
15	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	4,75	470	9	54	0,400
16	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	4,8	468	25	54	0,263

Было проведено 16 экспериментов. По результатам анализа функции желательности и показателям капсул «Биородоз», вспомогательные вещества можно расположить в следующий ряд:

- наполнители – a₃ > a₂ > a₁ > a₄;
- связывающие вещества – b₂ > b₃ > b₄ > b₁;
- разрыхлители – c₁ > c₃ > c₄ > c₂;
- антифрикционные вещества – d₂ > d₄ > d₃ > d₁;

По результатам метода математического планирования эксперимента и с помощью функции желательности установлен оптимальный состав капсул «Биородоз».

Для оптимизации показателей капсул «Биородоз» более удачным способом является обобщенная функция желательности, которая

определяется как среднее геометрическое отдельных свойств:

$$D = \sqrt[4]{d_1 d_2 d_3 d_4} \quad (1)$$

Для построения шкалы функции желательности критериев оптимизации капсул «Биородоз» использован метод количественных оценок с интервалом значений желательности от 0 до 1 (рис. 1.). Значение D=1 соответствует наилучшему значению показателей (свойств), а D=0 - абсолютно плохому значению показателей (свойств).

Промежуточные значения функции желательности отражают определенные

Таблица 4

Дисперсионный анализ экспериментальных данных по изучению показателей капсул «Биородоз»

Критерии оптимизации	Источник дисперсии	Число степеней свободы (f)	Сумма квадратов (SS)	Средний квадрат (MS)	F _{табл}	F _{табл}
Сыпучесть	Фактор А	3	10,6519	3,55	1972,2	4,8
	Фактор В	3	0,0119	0,004	2,22	4,8
	Фактор С	3	0,0094	0,003	1,66	4,8
	Фактор D	3	0,0019	0,0006	0,33	4,8
	Остаток	6	0,0107	0,0018	-	-
	Общая сумма	15	10,6644	-	-	-
Насыпная плотность	Фактор А	3	3606447	1202149	0,65	4,8
	Фактор В	3	3603281,5	1201093,8	0,65	4,8
	Фактор С	3	3603281,5	1201093,8	0,65	4,8
	Фактор D	3	3603289	1201096,3	0,65	4,8
	Остаток	6	-11039781	1839963,5	-	-
	Общая сумма	15	3376518	-	-	-
Распаиваемость	Фактор А	3	3,19	1,0625	0,008	4,8
	Фактор В	3	635,19	211,72	1,593	4,8
	Фактор С	3	908,25	302,72	2,278	4,8
	Фактор D	3	164,69	54,895	0,413	4,8
	Остаток	6	797,38	132,88	-	-
	Общая сумма	15	913,94	-	-	-
Угол естественного откоса	Фактор А	3	272,25	90,75	94,728	4,8
	Фактор В	3	4,25	1,417	1,479	4,8
	Фактор С	3	1,25	0,417	0,435	4,8
	Фактор D	3	0,25	0,083	0,087	4,8
	Остаток	6	5,75	0,958	-	-
	Общая сумма	15	283,75	-	-	-

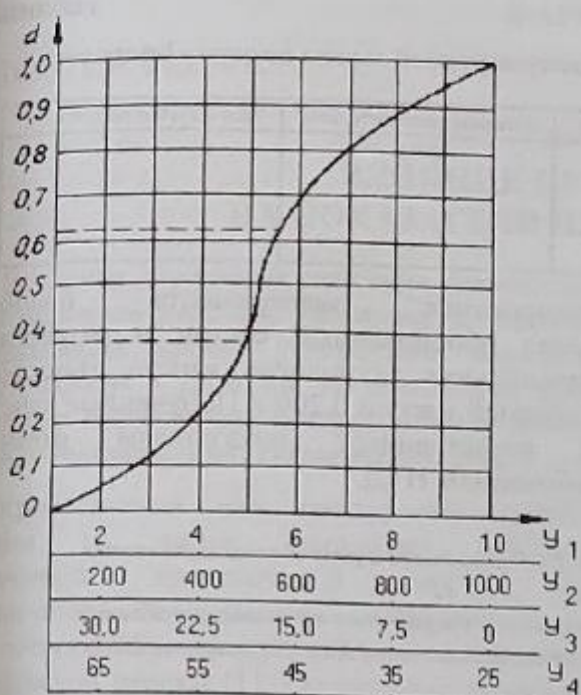


Рис. 1. Шкала функции желательности критериев оптимизации капсул «Биородоз»

ограничивающим пределом $Y < Y_{max}$ или $Y > Y_{min}$ проводят по уравнению:

$$d = \exp[-\exp(Y')], (2)$$

где, $y' = b_0 + b_{1y}$. Коэффициенты b_0 и b_{1y} вычисляют, задавая для двух значений свойства соответствующие значения желательности d , предпочтительно в интервале $0,2 < d < 0,8$. В координатах d, Y' по уравнению функции желательности строят кривую желательности (рис. 1). При этом Y_{max} и Y_{min} размерных шкал должны соответствовать 0 (нулю) на безразмерной шкале Y' . По шкале желательности находят частные желательности для измеренных значений параметров оптимизации Y_i .

С помощью графической функции желательности (рис. 1.) преобразовывали значения откликов (Y_1, Y_2, Y_3, Y_4) в безразмерную функцию желательности (d_1, d_2, d_3, d_4). Значение обобщенной функции желательности капсул «Биородоз», вычисленное по формуле (1), представлено в табл. 3.

С учётом функции желательности критериев оптимизации капсул «Биородоз» подобран наиболее оптимальный состав вспомогательных веществ,

уровни качества продукции: очень плохо (0,00-0,20), плохо (0,20-0,37), удовлетворительно (0,37-0,63), хорошо (0,63-0,80) и очень хорошо (0,80-1,00). Преобразование натуральных значений (Y) в частную желательность (d) с односторонним

Таблица 5

Наиболее оптимальный состав вспомогательных веществ, обеспечивающих необходимые показатели капсулам «Биородоз»

Название капсул	№ оптимального состава	Вспомогательные вещества, входящие в оптимальный состав
«Биородоз»	состав № 10 по табл. 3	микрокристаллическая целлюлоза (наполнитель - a_3), этиловый спирт (связывающее вещество - b_3), картофельный крахмал 5% (разрыхлитель - c_3), кальция стеарат (антифрикционное вещество - d_3)

обеспечивающих необходимые показатели капсулам «Биородоз» (табл. 3, состав № 10). Вспомогательные вещества, входящие в этот состав, представлены в табл. 5.

По результатам математического метода планирования эксперимента, нами рекомендован следующий состав и технология:

Состав:

Сухой экстракт родиолы разнозубчатой	0,05
Крахмал	0,01
МКЦ	0,135
Аскорбиновая кислота	0,003

Кальция стеарат 0,002

Технологический процесс. Полученный сухой экстракт и аскорбиновую кислоту тщательно перемешали со вспомогательными веществами - МКЦ и крахмалом - просеивали, затем проводили влажную грануляцию этиловым спиртом. Полученную массу высушивали при температуре 40°C в сушильном шкафу HS 62 А. Затем массу опудривали кальция стеаратом. Массу капсулировали в капсулазаполняющей машине MF 30 в капсулы № 3 [3].

Результаты изучения технологических свойств капсулируемой массы представлены

Результаты изучения технологических свойств капсулируемой массы капсул «Биородоз»

Внешний вид	Фракционный состав, мкм, %	Сыпучесть, 10 ³ кг/с	Насыпная плотность, кг/м ³	Угол естественного откоса, °
Гранулы коричневого цвета	-1000 +500-59,1 -500 +250 -30,8 -250 - 10,1	6,9	507,0	40

в табл. 6. Данные табл. 6 свидетельствуют об улучшении технологических свойств, прессуемой массы по сравнению с субстанцией.

Таким образом, изучены физико-химические и технологические свойства субстанции «Биородоз». На основе метода математического

планирования эксперимента подобран научно обоснованный состав и разработана рациональная технология капсул «Биородоз» со средней массой 0,200 г. Полученные капсулы по качественным показателям отвечают требованиям НТД.

Литература:

1. Ф.Т.Холтоев, Н.С.Файзуллаева, М.У.Усуббаев, Х.М.Хакимов. Выбор состава и разработка технологии таблеток сухого экстракта стевии // Хим.фарм.журн., 2003. - №6 - С. 42 - 45.
2. Х.К.Бекчанов, А.М.Усуббаев, М.У.Усуббаев. Оптимизация состава и разработка технологии таблеток "Мумифер" с применением метода математического планирования эксперимента // Хим.фарм.журн., 2005. - №5 - С. 46 - 48.
3. Искандарова Ш.Ф., Юнусхўжаев А.Н. "Биородоз" капсулаларининг таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш // Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси, 2014. - №4. - Б. 43-46.

Sh.F.Iskandarova, Kh.K.Bekchanov

OPTIMIZATION OF COMPOSITION AND DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF BIORODOZ CAPSULES USING METHOD OF MATHEMATICAL PLANNING OF EXPERIMENT

The method of mathematical planning of experiment was used to find an optimum combination of active and auxiliary substances and to optimize the technology of «Biorodoz» capsules so as to minimize the consumption of materials and spending time. Here, fillers, binders, disintegrants and antifriction agents have been studied as factors affecting the optimization criteria and flowability, bulk density, angle of repose of mass to be encapsulated and disintegration of capsules – as optimization criteria.

Keywords: method, factor, optimization criteria, capsules, auxiliary substances, fillers, binders, disintegrants, antifriction agents.

Ш.Ф.Искандарова, Х.К.Бекчанов

ТАЖРИБАНИ МАТЕМАТИК РЕЖАЛАШТИРИШ УСУЛИДАН ФОЙДАЛАНГАН ҲОЛДА «БИОРОДОЗ» КАПСУЛАСИ ТАРКИБИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ ВА ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ

Фаол ва ёрдамчи моддаларнинг оптимал комбинациясини топиш, шунингдек «Биородоз» капсуласи технологиясини оптималлаштириш учун тажрибани математик режалаштириш усули қўлланиб, бундан материаллар ва вақт сарфини камайтириш кўзланган. Бунда тўлдирувчи, боғловчи, парчалантирувчи ва антифрикцион моддалар оптималлаштириш мезонларига таъсир қилувчи омиллар сифатида, капсулага жойланадиган массанинг сочилувчанлиги, сочилувчан зичлиги, табиий оғиш бурчаги ва капсуланинг парчаланishi кўрсаткичи эса оптималлаштириш мезонлари сифатида ўрганилди.

Таянч иборалар: усул, омил, оптималлаштириш мезонлари, капсуласи, ёрдамчи моддалар, тўлдирувчи, боғловчи, парчалантирувчи ва антифрикцион моддалар.

Тошкент фармацевтика
институту

08.08.2015 й.
кабул қилинди

СОДЕРЖАНИЕ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
№ 3, 2015 г

Организация фармацевтического дела

Н.Б. Арипова. Анализ объема продаж седативных лекарственных средств.....	3
--	---

Лекарственные растения

П.К. Игамбердиева, А.А. Ибрагимов, Р.Д. Усманов, Е.А. Данилова. Исследование макро- и микроэлементного состава лекарственных растений южной ферганы и перспективы применения их при лечении заболеваний.....	7
П.Л. Исмаилова, Г.К. Тошев, М.Г. Исмаилова, Н.А. Юнусходжаева. Макро- и микроэлементный состав <i>Scutellaria Iscanderi</i> L.....	11

Фармацевтическая химия

Г.К. Рахимова. Стандартизация травы иван-чая узколистного, прирастающего в Узбекистане.....	15
М.А. Кадиров, А.Н. Юнусходжаев, А.Б. Акбаров, К.К. Шадманов. Координационные соединения некоторых 3d-металлов с азотозамещенными пиридоксалиденовыми производными витамина U.....	19
З.Э. Сидаметова. Изучение компонентов эфирного масла седативного сбора «Флегмен».....	26
Е.О. Терентьева, Ш.Н. Журакулов*, З.С. Хашимова, Н.Е. Цеомашко, В.И. Виноградова, Ш.С. Азимова. Синтез 1-арилтетрагидроизохинолинов и их биологическая активность.....	29
И.И. Охунов, Н.И. Мукаррамов, С.Ф. Арипова. Определение оптимального метода выделения суммы алкалоидов из растения <i>Convolvulus Krauseanus</i>	34
Г.К. Умарова, Х.М. Комилов, Ж.Ф. Зиявитдинов. Стероидные гликозиды <i>Tribulus terrestris</i> L.....	39
З.У. Усманиева, М.А. Таджиев, Ф.С. Жалилов. Разработка препарата альбендазола методом ВЭЖХ.....	45
Н.А. Азимова. Спектрофотометрическое исследование липосомальной гели диклофенака натрия.....	48

Фармацевтическая технология

Ш.Н. Мадрахимов, Р.Х. Шахидоятов, Б.Т. Сагдуллаев, М.А. Маматханова, Д.Ш. Арипова, С.Ф. Арипова. Создание лекарственной формы таблеток на основе субстанции препарата катацин.....	53
Ш.Ф. Искандарова, Х.К. Бекчанов. Применение метода математического планирования эксперимента для разработки состава и технологии капсул «Биотоник».....	55
Х.Э. Юнусов, А.А. Сарымсаков. Получение и свойства антиспаечного гидрогеля «Аспайк».....	60
У.М. Азизов, У.А. Хаджиева, Д.У. Маджитова, Х.У. Алиев. Получение сухого экстракта листьев унаби - <i>Zizyphus Jujube</i> mill. и изучение его диуретической активности.....	66
Ш.Ф. Искандарова, Х.К. Бекчанов. Оптимизация состава и разработка технологии капсул «Биородоз» с применением метода математического планирования эксперимента.....	68

Фармакология

Д.Т. Тураева., Н.Л. Выпова. Влияние препарата лаговина на показатели плазменного гемостаза.....	73
---	----