

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI
SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI

FARMATSEVTIKA JURNALI

Jurnalga 1992-yilda asos solingan
Yilda 6 marta chiqadi

PARMACEUTICAL JOURNAL

Founded in 1992
Published 6 times a year

№ 1. 2024

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1992 г.
Выходит 6 раз в год

УСТАНОВЛЕНИЕ СРОКОВ ГОДНОСТИ И УСЛОВИЙ ХРАНЕНИЯ КАПСУЛ НА ОСНОВЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА БЕССМЕРТНИКА САМАРКАНДСКОГО

Садикова Ранохон Каримовна, Кариева Екут Саидкаримовна,
Ташмухамедова Мукаддас Абдусаматовна

Ташкентский фармацевтический институт
rano.sadikova.89@mail.ru

В данной статье приведены результаты проведенных исследований по установлению срока годности и условий хранения капсул, содержащих сухой экстракт бессмертника самаркандского. На начальном этапе было изучено и установлено соответствие качественных и количественных показателей (внешний вид, подлинность, средняя масса капсулы и средняя масса содержимого капсулы, а также отклонения от данных показателей, распадаемость, растворение, микробиологическая чистота, количественное содержание суммы флавоноидов в пересчете на изосалипурпозид) капсул требованиям фармакопейных статей ГФ XIV издания и ГФ Республики Узбекистан I издания.

Далее проводили изучение стабильности капсул методом естественного хранения. Образцы капсул упаковывали в контурно-ячейковую упаковку по ОСТ 64-074-91 из пленки поливинилхлоридной по ГОСТ 25250-88 (тара 1) и контурно-ячейковую упаковку по ОСТ 64-074-91 из фольги алюминиевой печатной, лакированной по ТУ 48-21-270-78 (тара 2). Переконтроль показателей качества проводили через каждые 3 месяца экспериментального хранения. Согласно полученным результатам установлен срок годности анализируемых капсул, равный 2 годам в обоих видах упаковочной тары.

Ключевые слова: бессмертник самаркандский (*Helichrysum maracandicum* Popov ex Kirp.), сухой экстракт, капсулы, биологически активная добавка, качественные и количественные показатели, стабильность, долгосрочные испытания, тароупаковочный материал, изосалипурпозид.

Безопасность, фармакотерапевтическая активность, а также качество лекарственных средств и биологически активных добавок при хранении в течение определенного времени находятся в зависимости от их способности сохранять качественные и количественные показатели в пределах, приведенных в соответствующих нормативных документах. Изучение стабильности позволяет установить срок годности препарата или БАД, научно обоснованно подобрать первичную и вторичную упаковки, условия хранения, такие как температура, влажность, освещенность и др. [1,2].

Стабильность не входит в перечень показателей, определяемых в лабораторных условиях для каждой выпускаемой серии продукции. В связи с этим при разработке технологии лекарственных средств или биологически активных добавок необходимо провести исследования данного показателя и предоставить в форме надлежащей докумен-

тации при регистрации и утверждении нормативных документов [3-6].

Несмотря на то, что в настоящее время имеет несколько видов установления срока годности (метод естественного хранения, метод "ускоренного старения", стресс методы, матричный метод, метод крайних вариантов и др.) одним из наиболее часто используемых является метод естественного старения, включенный практически во все национальные и международные фармакопеи [7,8].

Цель исследования. Провести исследования по установлению срока годности и условий хранения разработанной биологически активной добавки на основе сухого экстракта бессмертника самаркандского.

Экспериментальная часть

Материалы и методы: Капсулы, выбранные в качестве объекта исследования, разработаны сотрудниками Ташкентского фармацевтического ин-

ститута. Активной фармацевтической субстанцией капсул является сухой экстракт бессмертника самаркандского - порошок светло-коричневого цвета с характерным травянистым запахом, полученный из цветков растения методом циркуляционной экстракции. Проведенные фармакологические исследования подтвердили желчегонную активность и отсутствие острой токсичности субстанции [9].

Учитывая растительное происхождение субстанции, изучение стабильности капсул проводили методом естественного хранения при температуре 21 ± 1 °C.

На первом этапе произвели наработку партии биологически активной добавки в форме капсул, далее провели оценку качества по следующим параметрам: внешний вид, подлинность, средняя масса капсулы и средняя масса содержимого капсулы, а также отклонения от данных показателей, распадаемость, растворение, микробиологическая чистота. Для БАД не регламентируется количественное содержание активных веществ, однако нами было решено провести и эти исследования. Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на изосалипурпозид проводили спектрофотометрическим методом при длине волны 315 ± 2 нм.

Микробиологическая чистота анализируемых желчегонной БАД в форме капсул изучалась совместно с сотрудниками научно-исследовательского отдела ООО «Dori vositalarini Standartlash Ilmiy Markazi».

Капсулы закладывали на хранение, предварительно упаковав в следующие тароупаковочные материалы:

- контурно-ячейковую упаковку по ОСТ 64-074-91 из пленки поливинилхлоридной по ГОСТ 25250-88;
- контурно-ячейковую упаковку по ОСТ 64-074-91 из фольги алюминиевой печатной, лакированной по ТУ 48-21-270-78.

Через каждые 3 месяца экспериментального хранения проводили переконтроль всех качественных и количественных показателей капсул.

Результаты и обсуждение: По результатам изучения качественных и количественных показателей капсул установлено полное соответствие вышеперечисленных параметров требованиям предъявляемым ГФ РУз I и ГФ XIV (РФ).

Результаты изучения стабильности капсул, упакованных в контурно-ячейковую упаковку по ОСТ 64-074-91 из пленки поливинилхлоридной по ГОСТ 25250-88, приведены в таблице 1.

Согласно полученным результатам анализируемые капсулы за 30 месяцев наблюдения не изменили внешний вид. Средняя масса капсул находилась в допустимых пределах ($0,347-0,403$ г) и изменялась в диапазоне от $0,359$ г до $0,378$ г. При этом отклонения не превысили регламентированные $7,5\%$. Масса содержимого капсул также находилась в пределах норм, приведенных в НД, а отклонения варьировали от $0,1\%$ до $4,7\%$.

Такой показатель как распадаемость капсул за 30 месяцев наблюдения, не превысил 10 мин 30 секунд: при норме не более 20 мин.

По содержанию аэробных микроорганизмов, дрожжевых и плесневых грибов, а также грамотрицательных бактерий, устойчивых к желчи, анализируемые капсулы в течение срока исследования соответствовали требованиям ГФ РУз I издания. Также не выявлено присутствие *Escherichia coli* и бактерий рода *Salmonella*.

Одним из основных показателей качества является содержание активного начала. По приведенным данным можно проследить в анализируемых капсулах незначительное уменьшение содержания суммы флавоноидов в пересчете на изосалипурпозид, и в течение всего срока наблюдения данный показатель не опустился ниже 25% . Однако, по окончании 30-го месяца он составил $25,11\%$, что близко к указанному минимуму.

Результаты, полученные по капсулам, упакованным во второй вид упаковки (контурно-ячейковую упаковку по ОСТ 64-074-91 из фольги алюминиевой печатной лакированной по ТУ 48-21-270-78), были аналогичны (табл. 2). В данном случае содержание биологически активных веществ по истечении 30 месяцев составило $25,73\%$. Максимальные отклонения от средней массы капсул и их содержимого не превысили $\pm 5,33\%$, а время распадаемости капсул - 9 мин 45 сек.

В связи с вышеизложенным, для капсул, содержащих сухой экстракт бессмертника самаркандского, в использованных видах упаковки было решено установить срок годности равный 24 месяцам, т.е. 2 годам.

На основании полученных данных совместно с отечественным производителем разработаны и утверждены Комитетом санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан Технические условия (Ts 25201521-07:2023) и Технологическая инструкция (ТИ 25201521-07:2023) по производству БАД «Холленорм» на основе сухого экстракта бессмертника самаркандского в форме капсул.

Результаты установления срока годности капсул, упакованных в контурно-ячейковую упаковку по ОСТ 64-074-91 из пленки поливинилхлоридной по ГОСТ 25250-88

Наименование показателей	Нормативы по НД	Результаты							
		исходный образец	через 3 месяца	через 6 месяцев	через 9 месяцев	через 12 месяцев	через 18 месяцев	через 24 месяца	через 30 месяцев
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Внешний вид	капсулы белого цвета с розовой крышкой №1, содержащее светло-коричневое цвета	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Средняя масса, г ± откл. от сред. массы, %	0,347-0,403 ±7,5%	0,378 г ±0,80%	0,373 г ±0,53%	0,370 г ±1,30%	0,368 г ±1,87%	0,366 г ±2,40%	0,361 г ±3,73%	0,362 г ±3,47%	0,359 г ±4,27%
Средняя масса содержимого, г ± откл. от сред. массы содерж., %	0,278-0,323 (±7,5%)	0,294 г ±2,00%	0,291 г ±3%	0,302 г ±0,7%	0,297 г ±0,1%	0,289 г ±3,7%	0,286 г ±4,7%	0,290 г ±3,3%	0,286 г ±4,7%
Распадаемость, мин	должны распадаться в течение не более 20 мин.	8 мин 10 сек	8 мин 35 сек	7 мин 50 сек	8 мин 40 сек	9 мин 35 сек	9 мин 50 сек	10 мин 05 сек	10 мин 30 сек
Количественное содержание	содержание суммы флавоноидов в пересчете на изосалипурпозид в капсуле должно быть не менее 25 %	26,67%	26,72%	26,43%	26,18%	25,81%	25,57%	25,30%	25,11%
Микробиологическая чистота	и 1 г капс. массы: - общ. числа аэроб. микроорганизмов –не более 104 КОЕ; - дрожжевых и плесневых грибов –не более 102 КОЕ, - грамотрицательных бактерий, устойчив. к желчи, не более 102 КОЕ; - при отсутствии <i>Escherichia coli</i> . в 25 г массы должны отсутствовать бактерии рода <i>Salmonella</i>	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.

Таблица 2.

Результаты установления срока годности капсул, упакованных в контурно-ячейковых упаковках по ОСТ 64-074-91 из фольги алюмининиевой печатной лакированной по ТУ 48-21-270-78

Наименование показателей	Нормативы по НД	Результаты							
		исходный образец	через 3 месяца	через 6 месяцев	через 9 месяцев	через 12 месяцев	через 18 месяцев	через 24 месяца	через 30 месяцев
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Внешний вид	капсулы белого цвета с розовой крышкой №1, содержащее светло-коричневого цвета	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Средняя масса, г ± откл. от сред. массы, %	0,347-0,403 ±7,5%	0,378 г ±0,80%	0,376 г ±0,27%	0,369 г ±1,60%	0,363 г ±3,20%	0,358 г ±4,53%	0,362 г ±4,47%	0,360 г ±4,00%	0,355 г ±5,33%
Средняя масса содержимого, г ± откл. от сред. массы содерж., %	0,278-0,322 (±7,5%)	0,294 г ±2,00%	0,296 г ±1,33%	0,292 г ±2,67%	0,289 г ±3,67%	0,284 г ±5,33%	0,290 г ±3,33%	0,287 г ±4,33%	0,284 г ±5,33%
Распадаемость, мин	должны распадаться в течение не более 20 мин.	8 мин 10 сек	8 мин 25 сек	8 мин 15 сек	7 мин 55 сек	8 мин 45 сек	9 мин 10 сек	9 мин 30 сек	9 мин 45 сек
Количественное содержание	содержание суммы флавоноидов в пересчете на изосалипурпозид в капсуле должно быть не менее 25 %	26,67%	26,53%	26,70%	26,37%	26,30%	26,14%	25,92%	25,73%
Микробиологическая чистота	в 1 г капс. массы: - общ. числа аэроб. микроорганизмов –не более 10 ⁴ КОЕ; - дрожжевых и плесневых грибов –не более 10 ² КОЕ, - грамотрицательных бактерий, устойчив. к желчи, не более 10 ² КОЕ; - при отсутствии <i>Escherichia coli</i> . в 25 г массы должны отсутствовать бактерии рода <i>Salmonella</i>	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.

Заключение: Проведены комплексные исследования по определению стабильности капсул из сухого экстракта бессмертника самаркандского и БАД на его основе в форме капсул. Учитывая растительное происхождение субстанции и БАД, исследования проводили методом долгосрочных исследований в естественных условиях. Установлено, что образцы, упакованные в соответствующие тароупаковочные материалы, сохраняли постоянство качественных и количественных показателей в течение 2-х лет.

Литература

1. Сакаева И.В., Бунятян Н.Д., Ковалева Е.Л., Саканян Е.И., Митькина Л.И., Прокопов И.А., Шелехина Е.С., Митькина Ю.В. Основные подходы к изучению стабильности лекарственных средств: отечественный и международный опыт // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2013.-№3.-С.8-11.
2. Ковалева Е.Л., Митькина Л.И., Прокопов И.А., Сакаева И.В., Бунятян Н.Д., Саканян Е.И. Применение матричного метода и метода крайних вариантов при установлении сроков годности лекарственных средств // Ведомости НЦЭСМП.-2013.-№4.-С.18-21.
3. Полковникова Ю. А., Дзюба В. Ф., Тульская У. А. Изучение стабильности капсул с винпоцетином // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация.- 2015.-№ 3.-С.120-123.
4. Гендугов Т.А., Глушко А.А., Озеров А.А., Щербакова Л.И. Изучение стабильности субстанции 3-[2-(4-фенил-1-пиперазино)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-она в стрессовых условиях // Фармация и фармакология.-2020.-Т.8.-№4.-С.242-254. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-4-242-254
5. Чекрышкина Л.А., Бабилова Е.А., Слепова Н.В. Изучение стабильности и установление срока годности субстанции мономекаина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-2.
6. Ризаева Н.М., Арипова Н.Х., Баратова М.Б. Доривор мойчечак суюқ экстракти асосидаги космецевтик лосьоннинг сақлаш муддати аниқлаш //Ўзбекистон фармацевтик хабарнома-си.-2022.-№2.-17-20 б.
7. Беланова А. И., Ковалева Е.Л., Митькина Л. И. Сравнение подходов к изучению стабильности лекарственных средств в рамках национальной процедуры в России и Евразийском экономическом союзе // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения .-2021.-Т.11.-№ 1.-С.16-23.
8. ОФС.1.1.0009.18 – Стабильность и сроки годности лекарственных средств // Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV изд., Москва (2018); [Электронный ресурс].
9. Садикова Р.К., Кариева Ё.С., Туляганов Р.Т. Изучение специфической активности и безвредности сухого экстракта бессмертника самаркандского // Фармацевтический журнал.- 2022.-№3.-С.80-83

САМАРҚАНД БЎЗНОЧИ ҚУРУҚ ЭКСТРАКТИНИ АСОСИДАГИ КАПСУЛАЛАРНИНГ ЯРОҚЛИЛИК МУДДАТИ ВА САҚЛАНИШ ШАРОИТЛАРИНИ БЕЛГИЛАШ

Садикова Ранохон Каримовна, Кариева Ёқут Саидкаримовна, Ташмухамедова Мукаддас Абдусаматовна

Тошкент фармацевтика институти
rano.sadikova.89@mail.ru

Ушбу мақолада самарқанд бўзночи қуруқ экстрактини сақлаган капсулаларнинг яроқлилик муддати ва сақлаш шароитларини белгилаш бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари келтирилган. Дастлабки босқичда капсулаларнинг сифат ва миқдор кўрсаткичлари (ташқи кўриниши, чинлиги, капсуланинг ва капсула ичидаги массанинг ўртача оғирлиги ҳамда улардан четланиши, парчаланиши, эриши, микро-

биологик тозалиги, изосалипурпозидга нисбатан флавоноидлар йиғиндисининг миқдори)нинг РФ ДФ XIV нашри ва ЎЗР ДФ I нашри талабларига мувофиқлиги текширилди ва мос келиши аниқланди.

Кейинги босқичда капсулаларнинг турғунлигини табиий сақлаш усули ёрдамида аниқлаш бўйича тадқиқотлар ўтказилди. Капсула намуналари ГОСТ 25250-88 бўйича поливинилхлорид плёнкадан ОСТ 64-074-91 бўйича контур-хужайрали қадоқларга (тара 1) ва ТУ 48-21 -270-78 бўйича босма алюмин фолгадан ОСТ 64-074-91 бўйича контур-хужайра қадоқларига (тара 2) қадоқланди. Экспериментал сақлашнинг ҳар 3 ойида сифат кўрсаткичларини қайта назорат қилиш амалга оширилди. Олинган натижаларга кўра, таҳлил қилинган капсулаларнинг сақлаш муддати ҳар иккала турдаги қадоқларда ҳам 2 йил қилиб белгиланди.

Таянч иборалар: самарқанд бўзночи (*Helichrysum maracandicum* Роров ex Kirp.), қуруқ экстракт, капсула, биологик фаол қўшимча, сифат ва миқдор кўрсаткичлар, турғунлик, узоқ муддатли изланишлар, қадоқлов материали, изосалипурпозид.

ESTABLISHMENT OF EXPIRATION DATES AND STORAGE CONDITIONS OF CAPSULES BASED ON DRY EXTRACT OF SAMARKAND IMMORTELLA

Sadikova Ranokhon Karimovna, Karieva Ekut Saidkarimovna, Tashmukhamedova Muqaddas Abdusamatovna

Tashkent Pharmaceutical Institute
rano.sadikova.89@mail.ru

This article presents the results of studies conducted to establish the shelf life and storage conditions of capsules containing dry extract of Samarkand immortelle. At the initial stage, the correspondence of qualitative and quantitative indicators was studied and established (appearance, authenticity, average weight of the capsule and average weight of the capsule contents, as well as deviations from these indicators, disintegration, dissolution, microbiological purity, quantitative content of the sum of flavonoids in terms of isosalipurposide) capsules to the requirements of the pharmacopoeial articles of the SPH XIV edition and the SPH of the Republic of Uzbekistan I edition.

Next, the stability of the capsules was studied using the natural storage method. Samples of capsules were packaged in contour-cell packaging in accordance with IS 64-074-91 from polyvinyl chloride film in accordance with SIS 25250-88 (container 1) and contour-cell packaging in accordance with IS 64-074-91 from printed aluminum foil, varnished in accordance with TS 48-21 -270-78 (package 2). Re-monitoring of quality indicators was carried out every 3 months of experimental storage. According to the results obtained, the shelf life of the analyzed capsules was established to be 2 years in both types of packaging.

Key words: Samarkand immortelle (*Helichrysum maracandicum* Popov ex Kirp.), dry extract, capsules, dietary supplement, qualitative and quantitative indicators, stability, long-term tests, packaging material, isosalipurposide.