

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ

СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ ҲУЗУРИДАГИ

"ФАРМАЦЕВТИКА МАҲСУЛОТЛАРИ ХАВФСИЗЛИГИ МАРКАЗИ"

ДАВЛАТ МУАССАСАСИ

ЎЗБЕКИСТОН ФАРМАЦЕВТИК ХАБАРНОМАСИ

Илмий-амалий фармацевтика журнали

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический фармацевтический журнал

Журнал 1996 йилдан бошлаб нашр этилади

2/2024

**“Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси” илмий-амалий журналининг
таҳрир хайъати рўйхати:**

Бош муҳаррир: Азизов И.К., ф.ф.д., проф.

Масъул котиб: Сагатова Д.С.

Аъзолари:

Джалилов Х.К., ф.ф.д., проф.; Эргашева М.Ж., б.ф.д., проф.; Болтабоева Г.Э., ф.ф.н.;
Темиров А.С.; Ибрагимова М.Я., ф.ф.н., доцент.; Убайдуллаев К.А., ф.ф.н., проф.; Зайнутдинов
Х.С., ф.ф.д., проф.; Урманова Ф.Ф., ф.ф.д., проф.; Юнусова Х.М., ф.ф.д., проф.; Кариева Ё.С.,
ф.ф.д., проф.; Комилов Х.М., ф.ф.д., проф.; Аллаева М.Ж., б.ф.д., проф.; Ашуров А.А., ф.ф.н.,
доцент.; Зайнидинов А.О.

Таҳрир кенгаши:

Тураев А.С., к.ф.д., проф., академик; Мавлянов И.Р., т.ф.д., проф.; Махатов Б.К., ф.ф.д., академик
(Қозоғистон); Нестерова О.В., ф.ф.д., проф. (Москва); Чулпанбаев К.С., проф. (Бишкек);
Халимов А.Х., ф.ф.н., доцент.; Тоирова Н.Э., ф.ф.н.; Зиямухамедова Р.М. ф.ф.б.ф.д.(ПхД);
Турсунов Х.О. ф.ф.б.ф.д.(ПхД); Нуридуллаева К.Н. ф.ф.б.ф.д.(ПхД), доц.; Абдуллаев С.Р. т.ф.н.;
Тиллаева Г.У., т.ф.д., проф.; Хайдаров В.Р., ф.ф.н. проф.; Туляганов Р.Т., б.ф.д., проф.;
Юнусходжаева Н.А., ф.ф.д., доцент; Хусаинова Р.А., ф.ф.д., доцент; Фарманова Н.Т., ф.ф.н.

Таҳририят манзили:

100002, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.
Олмазор тумани, Озод кўчаси, К.Умаров тор кўчаси, 16-уй.
Тел: (+998 71) 203 01 01, (+998 71) 249 47 93
E-mail: farmkomitet@ssv.uz

“Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси”, 1/2024-сон
Ўзбекистон Республикаси Матбуот ва ахборот агентлигидан
12.01.2018 йилда қайта рўйхатдан ўтган
Гувоҳнома № 0543

Босишга 00.00.2024 йилда рухсат берилди
Бичими 60x84 1/16 14,5 босма табок. Адади: 50
«Muxr-Press» МЧЖ босмахонасида чоп этилди.
Босмахона манзили: Тошкент шаҳри, Сергели тумани,
Дўстлик-1, 3 уй, 20 хонадон.
Тел: (+998 90) 950 65 58
Баҳоси келишилган нархда

Журналда эълон қилинган материаллардан фойдаланилганда, манба қайд этилиши керак!

Ушбу мақолада Стевия ўсимлиги ер устки қисмидан юқори тозаликдаги дитерпен гликозидларни олиш технологиясини яратиш юзасидан олиб борилган тадқиқотлар натижалари келтирилган. Бунда хомашёнинг майдаланганлик даражаси, эритувчи тури ва концентрацияси, экстракция ҳарорати, экстракция қуйилмалари сони ҳамда экстракция вақти каби омилларнинг таъсири ўрганилган.

Калит сўзлар: *Stevia rebaudiana* - стевия, хомашё, экстракция, эритувчи, экстракт, концентрация, ҳарорат, Бокс-Уильсон, дитерпен гликозидлар, стевизид, ребаудиозид, технология.

R.A. Botirov, G.E. Saidova, D.K. Mutalova, A.I. Sanoyev, A.Z. Sadikov, Sh.Sh. Sagdullaev
Extraction of diterpene glycosides of the *Stevia Rebaudiana* plant

Stevia rebaudiana Bertonii is used in medical practice as a low-calorie sweetener. Currently cultivated in many developed countries (Japan, USA, Brazil, India, Russian Federation, etc.). Stevioside glycosides and diterpene glycoside substances isolated in large quantities are widely used in food and medical practice. Our institute has begun scientific research to create an industrial technology for producing high-purity diterpene glycosides from these plant materials. The article presents the results of a study of the process of extracting diterpene glycosides from the plant using the aerial part of the stevia plant as a raw material.

Currently, cultivation work is being carried out in many regions of the Republic of Uzbekistan; plant plantations are organized over large areas. For research work, raw materials grown at the Olloerkhon farm in the Shorchinsky district of the Surkhandarya region were used.

This article provides data on the creation of a technology for obtaining high-purity diterpene glycosides from the aerial part of the stevia plant. In this case, the degree of crushing, the choice of solvent and concentration were taken into account; for extraction, the temperature, the number of required repeated extractions, the time spent were also taken into account; the results of the influence of all these factors are given in the article.

Key words: *Stevia rebaudiana* - stevia, raw materials, extraction, solvent, extract, concentration, temperature, Box-Uilson, diterpene glycosides, stevioside, rebaudioside, technology.

УДК 615.454.12

З.А. Назарова, М.М. Зиямухамедова, С.М. Нурмуратова

**АНАЛИЗ РЕОЛОГИЧЕСКИХ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЯГКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ СОВРЕМЕННЫХ ТРЕБОВАНИЙ**

**ЮМШОК ДОРИ ТУРИ ГЕЛЛАРНИНГ РЕОЛОГИК ВА БИОФАРМАЦЕВТИК
ХОССАЛАРИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ТАЛАБЛАР АСОСИДА ТАҲЛИЛИ**

Ташкентский фармацевтический институт

Ушбу мавзунинг биринчи маълумотномасида гел дори шаклини яратиш ва сифатини назорат қилиш борасидаги тадқиқотлар келтирилган. Ҳозирги меъёрий техник ҳужжатларнинг замонавий талабларини ҳисобга олган ҳолда гелларнинг сифатини баҳолаш усуллари келтирилган. Дерматологик ва стоматологик гелларнинг технологик хоссаларини таҳлил қилиш натижалари ва уларнинг сифатини баҳолаш бўйича технологик критерийлар тавсия этилган. Иккинчи маълумотнома гел дори турининг реологик ва биофармацевтик хоссалари бўйича таҳлил усуллари бағишланган.

Таянч сўзлар: гел, реологик хоссалар, биофармацевтик хоссалар, структурали ковшок, диффузия, in vitro, балиқ скелети диаграммаси.

Ведение. Существующие современные требования к лекарственным средствам регламентируют качество продукта с учетом всех достижений единообразного применения в практике.

Одним из важных критериев является наличие стандартных процессов и специфических

условий в фармацевтическом производстве для обеспечения стабильного и качественного производства продукта. К структурно - механическим свойствам гелей как дисперсной системы относятся эластичность, вязкость, тиксотропность (разжижение под механическим воздействием дисперсных систем) и др.

Определение этих реологических свойств позволяет объективно контролировать качество препарата при производстве и хранении. На основании проведенных исследований, реологических и с учетом важности определения влияния биофармацевтических свойств на качество готового продукта представлены методы их определения [1, 2].

Цель исследования. Анализ реологических и биофармацевтических свойств мягких лекарственных форм гелей с учетом современных требований.

Материалы и методы. Из физико-химических свойств мягких лекарственных форм (мази, гели, пасты) коллоидная стабильность является основной, и этот параметр влияет на общую структуру гелей, а значит, и на их реологические параметры. Это условие важно в технологии приготовления геля, его использования, особенно с учетом тиксотропного явления. Определение эффективной вязкости гелей проводят в большинстве экспериментов, в основном, на ротационном вискозиметре «Реотест-2» (Германия). Эффективная и динамическая вязкость, эластичность и тиксотропия также могут быть определены в вискозиметрическом приборе. Опыты проводят на ротационном вискозиметре «Реотест-2», S/S, состоящем из ячеистой системы цилиндров, константа Z равна при 25°C (5,8 га), 40°C, 55°C (5,68 и 7,8), соответственно), однако эксперименты проводятся и при других температурах [3].

На кафедре технологии лекарственных форм (Ташкентский фармацевтический институт разработал гелеобразный препарат с жидким экстрактом ханделии волосистой для применения в стоматологической практике. Проведены научные исследования по определению теоретического и экспериментального состава, технологии, основных физико-химических показателей и структурно-механических свойств противовоспалительного геля. На основании полученных результатов установлено, чтогель «Ханделия» соответствует требованиям, установленным нормативно - технической документации. При изучении фармакологических свойств геля «Ханделия» в сравнении с «Камистад» гелем (Stada, Германия), он показал ярко выраженный противовоспалительный эффект [4, 5].

В настоящее время в стоматологии возрастает потребность в стоматологических препаратах для лечения и профилактики пародонтита, гингивита, стоматита. С учетом этого положения для применения в стоматологической практике был разработан состав и технология геля «Стомадент», который

содержит отвар коры дуба, настойку календулы. Установлено, чтогель «Стомадент», соответствует требованиям нормативных документов по показателям качества [6]. По разработке мягких лекарственных форм на основе природного сырья преподавателями кафедры технологии лекарственных форм, с участием студентов подобраны на научной основе состав и технология гелевого препарата, определены физико-химические и технологические параметры, оценены их качественные показатели, а также проанализированы их биофармацевтические и структурно-механические свойства. В частности, в результате комплексных биофармацевтических, реологических и технологических исследований разработано гелевое лекарственное средство, содержащее ацетилсалициловую кислоту и салицилат натрия, применяемых при ревматоидном реактивном артрите с противовоспалительным действием [7]. Путем изучения структурно-механических свойств геля «Глацебрин» с противовоспалительным действием, определены и установлены такие показатели, как эффективность, динамическая вязкость, напряжение сдвига и тиксотропность. Известно, что за счет увеличения предельных деформационных сил наблюдалось увеличение напряжения сдвига с повышением температуры и снижение эффективной вязкости, то есть доказано существование структуры в геле «Глацебрин». Реограмма течения геля «Глацебрин» подтвердила наличие колец гистерезиса, а величина механической стабильности подтвердила тиксотропные свойства геля. Поэтому условия хранения этого геля не должны превышать 25°C [8]. По результатам изучения структурно-механических и технологических свойств ранозаживляющего и противовоспалительного геля на основе многокомпонентного природного сырья (мумиё и прополис) установлен тот факт, что реологические свойства и текучесть, взаимосвязаны с составом и температурой [9]. Важно, что ряд ученых во всем мире изучают аминокислотный и элементный составы растительных экстрактов и выбирают на их основе состав геля. Разработана технология геля на основе сухого экстракта комплексного состава «Фитоинфлам» [10]. Определены параметры структурно – механических свойств геля. Путем определения структурно-механических свойств геля установлено, что он представляет собой дисперсную систему с упруго – вязкопластическими и тиксотропными свойствами, обратно пропорциональными температурному фактору, и обладает противовоспалительной активностью [4-11].

Предельное напряжение сдвига гелевой структуры равно $\tau=48$ Па при 25°C , при повышении температуры оно равно 13 Па при 40°C , 7 Па при 55°C . При повышении температуры внутренняя структура геля разрушается и он начинает течь. С повышением температуры (от 25°C до 40°C) значение динамической вязкости понижается. Например, при температуре 25°C $\eta=29,0$ Па.с, а при 40°C она равна $\eta=16,2$ Па.с, а такое изменение вязкости обусловлено разрушением структуры гелевого препарата, то есть происходит разрыв межмолекулярных связей под действием тепла. Но при понижении температуры структура геля возвращается в исходное состояние. Стоит отметить, что при увеличении градиента скорости сдвигового течения, когда он равен $\dot{\gamma}=160$ с⁻¹, значение вязкости уменьшается практически равномерно, а это означает, что до $\dot{\gamma}=160$ с⁻¹ происходит разрыв межмолекулярных связей. Исследования зависимости структурной вязкости от градиента скорости сдвига показывают, что структурная вязкость всех гелей постепенно снижается от 26,3 Па.с до 9,2 Па.с по мере увеличения градиента скорости сдвига. Особенно в интервале от 20 С⁻¹ до 120 С⁻¹, когда скорость деформации геля увеличивалась, структурная вязкость резко уменьшалась, а затем изменений почти не наблюдалось, а после скорости деформации 200 С⁻¹ структурная вязкость не изменилась, а значит, скорость деформации увеличивается. Если гели имеют петли гистерезиса, то подтверждается, что он обладает тиксотропными свойствами. Тиксотропные свойства означают, что гели хорошо распределяются и легко выдавливаются из тюбиков. Из уровня петли гистерезиса в гелях известно, что эта структура со временем восстанавливает свою поврежденную структуру. В среднем это время может составлять 15-20 минут.

Как известно, лекарство гелеобразного типа состоит из лекарственных вещества и основы. Гелеобразователи, пластификаторы, консерванты и т.п., добавляемые в гели являются вспомогательными веществами, обеспечивающими необходимую концентрацию и необходимую консистенцию лекарственного вещества, а также влияющими на высвобождение лекарственного вещества из лекарственного средства. Поэтому обеспечение оптимальной биологической абсорбции лекарственного вещества из видов легких лекарственных средств является одним из основных показателей качества [10]. В мазях и гелях необходимо постоянно контролировать выделение лекарственного вещества из

лекарственной формы, его резорбцию (всасывание), распределение в органах и тканях, метаболизм и определение его выхода из организма в определенное время. Высвобождение лекарственного вещества из гелей можно определить по результатам диффузии *in vitro* в модельных образцах. Их делят на две группы: за счет диффузии при непосредственном контакте гелей с окружающей средой и за счет мембранной диффузии.

Бактериологические, микробиологические и другие методы также могут быть использованы для определения высвобождения лекарственного вещества из мягких лекарственных форм. Наиболее распространенным методом является метод диффузии, при котором мягкая лекарственная форма находится в непосредственном контакте со средой.

Способ 1. Метод прямой диффузии в агар-агаровый гель. В агар-агар добавляют реагент. Скорость диффузии активного вещества в агар измеряют по его окрашиванию в разные цвета.

Способ 2. Основан на прохождении лекарственного вещества через мембраны, метод Л. Кручинского. Имеется прибор для определения биоэффективности мази по методу Л. Кручинского. Для определения скорости высвобождения лекарственных средств из гелей через заданный интервал времени отбирают пробы из среды и определяют процентное или граммовое количество лекарственного вещества с помощью специальной формулы и составляют специальные чертежи или таблицы. В качестве мембраны можно использовать целлофан, коллаген или пленку из кожи животных. В качестве дисперсионных сред используют воду, физиологический раствор и плазму крови. Методы *in vitro* не позволяют в полной мере оценить биоэффективность гелей. Поэтому используются методы *in vivo*. Метод *in vivo*, в отличие от метода *in vitro*, оценивает 2 процесса: способность основы мазей и гелей отделять активный компонент и степень их резорбции с кожи; существуют следующие оценки биоэффективности методом *in vivo*:

1. Определение количества применяемых лекарственных веществ. На кожу человека или животного наносят заданное количество геля и проявляют действие давления 100 мм рт.ст. Количество впитавшихся под кожу веществ определяют по остатку образцов геля, то есть по разнице между образцом геля, нанесенным на кожу и остатком геля, который не был нанесен.

2. По данным гистологического исследования (под микроскопом виден лежащий слой препарата на коже).

3. После нанесения препарата определяют количество лекарственных веществ всосалось в кровь, органы и ткани (резорбция).

4. Регистрация биологической или токсической реакции на препарат (реакция зрачка, изменение восприятия боли, частоты сердечных сокращений и др.)

5. Радиоизотопный метод.

Таким образом, удовлетворительные технологические, реологические и биофармацевтические свойства гелей свидетельствуют об использовании эффективного препарата. Валидация технологических процессов необходима, она подтверждает получение

качественного продукта на основании документации и возможность получения гелей заданного качества при каждом определении заданных параметров. При определении производства и качества гелей рекомендуются следующие критерии: температурный контроль, приготовление основы, добавление активных веществ, добавление других компонентов (консервант, глицерин и др.), гомогенизация (с её скоростью, продолжительностью), количественный анализ, взвешивание и оборудование. Для комплексных методов анализа может быть разработана диаграмма «рыбный скелет».

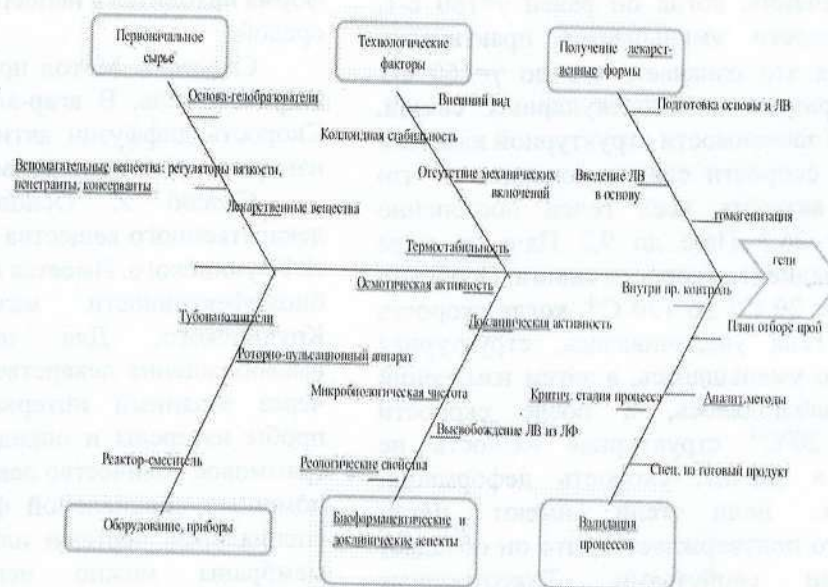


Рис. 1. Диаграмма «Скелет рыбы»

С помощью этой рисунки можно показать наиболее критичные и контролируемые критерии в процессе производства геля и минимизировать их нарушение.

Благодаря тому, что схема «рыбий скелет» не является замкнутой, она решает задачи повышения качества геля в процессе производства. Анализ картины диаграммы «рыбий скелет» показывает, что факторы, возникающие при производстве геля и влияющие на его качество, следующие: первоначальное сырье, используемое оборудование, стадии изготовления лекарственных форм,

технологические и биофармацевтические факторы, а также валидация процесса.

Выводы:

1. Проанализированы исследования по разработке технологии гелей в соответствии с современными требованиями.

2. Разработана схема скелета рыбы и с ее помощью продемонстрирован комплексный анализ.

3. С помощью рыбьего скелета показаны критерии контроля в процессе производства геля и определены вопросы по повышению качества гелей.

Список литературы

1. Хаджиева З.Т., Лежнева Л.П. и др. Основание выбора вспомогательных веществ гелей с фитокомплексами крапивы двудомной и шалфея лекарственного // И.М. Перцев, С.А. Гутаров, Е.Л. Халеева и др. Современные проблемы науки и образования. -2014.-№6. -С.14-21.

2. И.М. Перцев, С.А. Гутаров, Е.Л. Халеева и др. Контроль качества и производство мягких лекарственных средств в свете требований государственных фармакопей // Провизор-2002.-№8.-С.29-31.
3. Кухтенко Г.П., Гладух Е.В., Лазуренко Т.С. Исследование реологического поведения гелевых дисперсных систем // Матер. Респ. науч-практ. «Фармация: наука, образование, инновации и производство» (с международным участием). –Ташкент, -2017. -С. 303-305.
4. Зиямухамедова М.М. Технологические аспекты разработки лекарственных средств противовоспалительного действия на основе ханделии волосистой дисс. докт.фарм.наук. Т.-2017.-200 с.
5. Назарова З.А., Зиямухамедова М.М. Гель дори шаклини яратиш ва сифатини баҳолаш борасидаги тадқиқотлар// Фармация, иммунитет и вакцина. -Тошкент. 2022.- № 3.-Б.55-60.
6. Назарова З.А., Юлдашев Х.А. Стомадент гелининг таркибини танлаш ва технологиясини ишлаб чиқиш // Ўзбекистон фарм. Хабарномаси. -2019. -№4. -Б.215-221.
7. Туланова А.В., Назарова З.А., Арипова Н.Х., Туреева Г.М. Исследования по разработке составов лекарственных гелей и пленок для наружного применения, содержащих противовоспалительные вещества // Сборник тезисов докладов научной конференции молодых ученых, посвящённых 90-летию со дня рожд. проф. М.А. Азизова. -Ташкент, 2003.- С.107-108.
8. Кариева Ё.С., Саидов Р.Р. ва б. Глацимбрин гелининг структура- механик хоссаларини ўрганиш // Фарм.журн. Т.2021.-№4.-Б.26-31.
9. Закирова Р.Ю., Аминов С.Н. Исследования Авиценны по разработке сложных лекарственных средств с мумиё и реологические свойства мумиёсодержащего геля «Антибовасин»// Фарм.журн.Ташкент. -2019.-№2. -С. 96-100.
10. Гаипова Н.Н. Ўсимлик хомашёси асосида яллиғланишига қарши таъсирли стоматологик гел технологияси. фарм.ф. бўйича дисс.автореферати.Т., 2021. -20 б.
11. Полный справочник фармацевта (под.ред.д.м.н.) Проф.Ю.Ю. Елисеева. Изд. «Эксмо». – 2007. -С.452-459.

З.А. Назарова, М.М. Зиямухамедова, С.М. Нурмуратова

Анализ реологических и биофармацевтических свойств мягких лекарственных форм на основе современных требований

В первом сообщении по исследованию в области создания лекарственных форм гелей и оценке качества приведены результаты по разработке технологии гелевых лекарственных форм. Дана оценка методом контроля и их влияния на качество гелей с учетом современных требований нормативно технической документации. Приведены результаты анализа технологических свойств разрабатываемых дерматологических и стоматологических гелей, предложены технологические критерии для оценки их качества.

Данная статья посвящена методам анализа реологических и биофармацевтических свойств мягких лекарственных форм гелей.

Ключевые слова: реологические свойства, биофармацевтические свойства, структурная вязкость, диффузия, in vitro.

Z.A. Nazarova, M.M. Ziyamukhamedova, S.M. Nurmuratova

Analysis of rheological and biopharmaceutical properties of soft dosage forms on the basis of modern requirements

In the first report on research in the field of creating dosage forms of gels and quality assessment, the results of the development of technology for gel dosage forms are presented. An assessment is given by the method of control and their influence on the quality of gels, taking into account modern requirements of scientific and technical documentation. The results of the analysis of the technological properties of the developed dermatological and dental gels are presented, technological criteria for assessing their quality are proposed.

This article is devoted to the method of analysis of rheological and biopharmaceutical properties of soft dosage forms of gels.

Key words: rheological properties, biopharmaceutical properties, structural viscosity, diffusion, in vitro.