

**АКАДЕМИЯ НАУК  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ  
ВЕЩЕСТВ им. акад. С.Ю.ЮНУСОВА**



## **МАТЕРИАЛЫ**

**КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ  
"АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ХИМИИ  
ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ",  
ПОСВЯЩЕННОЙ ПАМЯТИ  
акад. С.Ю. ЮНУСОВА**

**12 марта**



**Ташкент - 2015**

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КАПСУЛ «КОАСК-30»

Н.Ю. Иргашева, Ш.Р. Мутамедов, А.Д. Таджиева, О.Р. Рахимова

Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, e-mail: rhammi@bcs.com.uz

Цель настоящего исследования явилась разработка научно обоснованного состава и технологии капсул комбинированного состава, содержащего кобальт-30 с аскорбиновой кислотой и условно названной «Коаск-30». Капсулы «Коаск-30» рекомендованы в качестве лекарственного средства при вторичной лейкопении, возникающей при химиотерапевтической терапии злокачественных опухолей, а также при патологии крови и кроветворных органов, сопровождающейся нарушением лейкопоэза.

Кобальт-30 – розовый мелкокристаллический порошок со слабым специфическим запахом, без вкуса, растворим в разведенных минеральных кислотах, практически нерастворим в воде, спирте, эфире, хлороформе и эфире. С целью научного обоснования вида и количества вводимых в состав капсул вспомогательных веществ и оптимального способа капсулирования были изучены физико-химические и технологические свойства смеси субстанции кобальта-30 и аскорбиновой кислоты.

Результаты изучения физико-технологических свойств исследуемой смеси порошков показали, что данная субстанция имеет плохие технологические показатели по сыпучести и массовой плотности. Для улучшения технологических показателей были использованы также вспомогательные вещества, как крахмал, кальция карбонат, МКЦ, аэросил, лактоза моногидрат, лактоза ангидрид и магния карбонат. Однако эти вещества, за исключением МКЦ и аэросила при добавлении к смеси показали неудовлетворительные результаты, поскольку не удалось значительно улучшить сыпучесть субстанции. Для обеспечения приемлемой точности дозирования ингредиентов мы использовали метод влажного гранулирования. В качестве гранулирующих агентов использовали воду очищенную, 5 и 7% крахмальным клейстер, 90% этиловый спирт. Использование 7% крахмального клейстера обеспечила стабильность дозирования инкапсулируемых масс. Однако, при определении распадаемости капсула не отвечала требованиям ГФ XI. Дальнейшие исследования были направлены на выбор количества разрыхляющих веществ. В инкапсулируемые массы добавляли 3%, 7% и 10% сухого картофельного крахмала и определяли их распадаемость. Капсулы содержащие 7% сухого крахмала по распадаемости отвечали требованиям ГФ XI и составили 20 минут.

В результате проведенных исследований разработан состав и технология нового отечественного препарата – капсул «Коаск-30».



**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ  
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**“ФАРМАЦИЯДА ФАН, ТАЪЛИМ ВА ИШЛАБ  
ЧИҚАРИШНИНГ ДОЛЗАРБ МАСАЛАЛАРИ”**

**РЕСПУБЛИКА ИЛМИЙ-АМАЛИЙ АНЖУМАНИ  
(ХАЛҚАРО ИШТИРОҚДА) МАТЕРИАЛЛАРИ**

**МАТЕРИАЛЫ РЕСПУБЛИКАНСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ  
КОНФЕРЕНЦИИ (С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ)**

**«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОБРАЗОВАНИЯ, НАУКИ И  
ПРОИЗВОДСТВА В ФАРМАЦИИ»**



Тошкент - 2016



**Караева Н.Ю., Мухамедова Б.И., Рахимова О.Р., Таджиева А.Д.**  
**РАЗРАБОТКА ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» КАПСУЛ «КОАСК-30» ПО**  
**АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЕ**

Тошкент фармацевтика институти, Тошкент ш., Ўзбекистон Республикаси

E-mail: [pharmi@pharmi.uz](mailto:pharmi@pharmi.uz)

Разработка и внедрение новых лекарственных форм отечественных препаратов для лечения заболеваний системы кроветворения является актуальной и целесообразной. Ранее нами было опубликовано научно обоснованный состав и технология комбинированного препарата капсул «Коаск-30» [1]. В настоящем сообщении приводятся результаты исследований по тесту растворение капсул «Коаск-30» по аскорбиновой кислоте.

**Цель:** разработка теста растворение капсул «Коаск-30».

**Экспериментальная часть:** для оценки растворения капсул «Коаск-30» использовали прибор типа «вращающаяся корзинка» (ГФ XI, вып. 2, С.159). Этот метод, сравнительно прост в применении. На скорость высвобождения активного вещества оказывают различные факторы такие как: используемые вспомогательные вещества, объем и pH растворяющей среды, скорость вращения корзинки и др. Для подбора оптимального значения pH растворяющей среды нами были использованы растворяющие среды с различными значениями pH. В качестве нейтральной среды растворения использовали воду очищенную (pH 5,8), кислой - 0,1 моль/л раствор хлористоводородной кислоты (pH 1,2) и щелочной - 0,1 н раствор гидроксида натрия (pH 7,4). В экспериментальных исследованиях объем растворяющей среды составил – 1000 мл, а скорость вращения корзинки проводили при 50, 100, 150 и 200 об/мин. Полученные результаты показали, что при скорости вращения корзинки 50 об/мин растворимость капсул «Коаск-30» не отвечали требованиям ГФ XI (44,6%), при остальных скоростях вращения за 45 минут в среду растворения перешло более 75% действующего вещества. Для подбора оптимальной скорости вращения на научной основе были определены антилогарифмы всех полученных результатов. Результаты опытов показали, что высвобождение действующих веществ из капсул может быть описано уравнением кинетики первого порядка. Оно представляет собой прямую линию с координатами  $[t; \ln(C_0 - C_t)]$ . Это значит, что между значениями концентрации коаск в растворе и временем растворения существует линейная зависимость. Такая зависимость наблюдается в случае перемешивания среды при режиме вращения корзинки 100 об/мин. Высвобождение действующих веществ из капсул (аскорбиновая кислота) в нейтральной среде было значительно лучше и в течение 20 минут составил более 95%. На основании результатов проведенных экспериментов по изучению влияния pH среды на скорость

растворения капсул для дальнейших исследований нами было рекомендовано использование воды очищенной. В корзинку погружали 1 капсулу и через каждые 15 минут в течение 60 мин отбирали пробы раствора, которые фильтровали через фильтр «Миллипор» или «Владипор» с диаметром пор 0,45 мкм (марки МФА-2А-2, ТУ 6-05-221-483-79). К 100 мл фильтрата прибавляют 1 мл 1% раствора калия йодида, 5 мл 5% раствора крахмала и титруют 0,001667 моль/л (0,01N) раствором калия йодата (из полумикробюретки) до появления стойкого светло-синего окрашивания. Через 45 минут в раствор должно перейти не менее 75% аскорбиновой кислоты. 1 мл 0,001667 моль/л раствора калия йодата соответствует 0,88050 мг  $C_6H_8O_6$ . Предлагаемым методом анализировано 5 серий капсул «Коаск-30». Таким образом, разработан тест «Растворение» для капсул «Коаск-30», изучено влияние различных факторов на кинетику высвобождения действующего вещества из лекарственной формы.

**Выводы:** на основании полученных результатов на скорость растворения капсул рекомендовано использование нейтральной среды, в режиме вращения корзинки 100 об/мин согласно графику антилогорифма. В экспериментах объем растворяющей среды установлен в количестве 1000 мл, который был выбран учитывая чувствительность разработанного метода количественного определения действующих веществ.

**Литература:** 1.Иргашева Н.Ю., Мухамедов Ш.Р., Таджиева А.Д., Рахимова О.Р. Разработка состава и технологии капсул «Коаск-30» // Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений», посвященной памяти акад.С.Ю.Юнусов.-Ташкент,-2015.- С.167.

2. Государственная фармакопея СССР.11-е изд. В 2х. т.-М.:Медицина,1990. Т.2. С.154 .

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH OF UKRAINE  
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY

**TOPICAL ISSUES  
OF NEW DRUGS DEVELOPMENT**

**Vol. 1**

April 21, 2016  
Kharkiv

Kharkiv  
NUPh  
2016

## STUDY OF THE STABILITY AND STORAGE CONDITIONS CAPSULES "COAST-30"

Karaeva N. Yu., Mukhamedova B. I., Rakhimov O. R. Tadzhiyeva A. D.  
Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan  
pharm\_1@mail.ru

**Introduction.** Imbalances of nutrient metals is developing a number of diseases, including anemia of different etiology. Literature data confirm the efficiency of application of complex compounds of biogenic metal ions, including cobalt and iron with pharmaco-physiologically active ligands in the treatment of diseases of the blood. The development and introduction of new dosage forms of domestic drugs for the treatment of diseases of the hematopoietic system is relevant and appropriate. In the previous article we studied the possibility of obtaining capsules coast-30 with the use of different excipients.

**Research objective.** This work is devoted to scientific substantiation of the shelf life and storage conditions of the finished product is developed.

**Materials and methods.** One of the significant indicators in the development of new dosage forms is the stability of the drug during storage. The shelf life of the dosage form of capsules coast-30 was determined by the method of natural storage.

To study the storage conditions and establishing a shelf life, capsules packaged in 40 pieces. Before the start of the experiment and during the period of its physico-mechanical properties of the capsules were standardized according to the requirements of article "Tablets" ГФ XI., vol.2. p. 154 and the industry standard TST 42-01 2002 "Standards of quality of medicines". The study was conducted on five series of laboratory (experimental) samples. To assess the quality of capsules were selected following the criteria: description, authenticity, average weight and deviation from average weight, disintegration, dissolution, uniformity of batching, quantitative determination of active substances and microbiological purity. On the serves description was used organoleptic method, i.e. a method based on the evaluation of the appearance of the capsules to the naked eye.

The authenticity of the drug was determined by chemical reactions at its active substance: ions cobalt (II), methionine and ascorbic acid. Determining uniformity of dosing "coast-30" in the capsules was conducted according to the requirements of each capsules "coast-30" was selected 10 capsules, which determined the content of the cobalt-30 spectrophotometric method with nitroso-R-salt. The determination is based on formation of coloured chelation of cobalt (II) with nitroso-R-salt (1-nitroso-2-hydroxy-naphthalene-3,6-disulfonate sodium). The complexation of complete within 5 minutes at room temperature and 3 minutes at the boiling point of acetate in the environment. Alkali and alkaline earth metals, chloride-, sulfate-, nitrate-, acetate

- and citrate ions do not interfere with the determination. Determination of disintegration capsules "coast-30" was carried out on a laboratory identifier (device 545-AK-1), when the solution temperature is  $37 \pm 2$  °C. Samples of all batches of capsules "coast-30" fully disintegrated within 30 minutes. Definition of dissolution of capsules "coast-30" used-type device "rotating basket" (the device 545-AK -7). As the environment dissolution used 0.1 mol/l hydrochloric acid solution in amount of 1 liter at a temperature of  $37 \pm 1$  °C With and the speed of rotation of the basket 100 rpm in 45 minutes was sampled from the solution in an amount of 50 ml, which was filtered through a filter "Millipore" or "Vladipor" with a pore diameter of 0.45  $\mu\text{m}$  (brand MΦA-2A-2, TY 6-05-221-483-79) discarding the first 10 ml. Further determined the content of active substances. Cobalt -30 (30) were determined on spectrophotometer "Beckman" DU 65 at a wavelength of 420 nm in a cuvette with layer thickness of 10 mm. For the determination of ascorbic acid using iodometric titration method. The quantitative content of cobalt was 30 determined complexometrically method indicator xylens orange in acetate buffer medium, and ascorbic acid were used pharmacopoeial method statmetrics titration in an acidic environment.

Results. The findings of one study received the following data: the capsules do not change their appearance during storage, the authenticity, the deviation from the average weight  $\pm 2.86\%$ , the disintegration of capsules ranged from 6 to 8 minutes, dissolution (75%), quantitative content of active substance cobalt-30 and ascorbic acid varied 0.0150 ( $\pm 2.94\%$ ) and 0.030 g ( $\pm 1.82\%$ ), respectively. In conducted researches it was established that all the drugs during the storage period were not changed physico-mechanical properties of capsules Coast-30. The content of active substances was within the norm.

Conclusions. Our data indicate that the capsules are stable. Capsules, is made on the optimal composition and rational technology ensure the stability of quality indicators within 3 years.

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ  
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

**“ХАЛҚ БИЛАН МУЛОҚОТ ВА ИНСОН  
МАНФААТЛАРИ ЙИЛИ” ГА БАҒИШЛАНГАН  
ТАЛАБАЛАР ИЛМИЙ ЖАМИЯТИНИНГ АНЪАНАВИЙ  
74-ИЛМИЙ АНЖУМАН  
МАТЕРИАЛЛАРИ**

**16-17 май, 2017 йил  
Тошкент, Ўзбекистон**

DEVELOPMENT OF THE «DISSOLUTION» TEST OF CAPSULES  
"COASK-30" FOR COBALT-30

Bakhrudinova M.M. - 4<sup>th</sup> year student  
Tashkent pharmaceutical institute, Tashkent  
Chair of industrial technology medicinal drugs  
Scientific tutor: Rakhimova O.R., Karayeva N.Yu.,

Earlier the reasonable structure and technology of the «Coask-30» capsules was published by us [1]. In the present report are provided, the results of researches for the test of dissolution of the «Coask-30» capsules for cobalt-30. The «Coask-30» capsules are characterized by the content of cobalt-30 (0,015 g), ascorbic acid (0,03 g) and excipients. The research of bioavailability of medicine in experiences of in vitro was conducted. As a result of pilot studies was established pH of dissolving medium and the rotation speed of the basket.

**Research objective:** development of the test of dissolution of the «Coask-30» capsules.

**Experimental part:** for an assessment of dissolution of the «Coask-30» capsules used " the rotary basket device" (SP XI, the issue 2, S. 159). This method, is rather simple in application. The rate of release of the active substance is exerted by various factors such as : excipients, volume and pH the dissolving medium, the speed of rotation of a basket, etc. For selection of optimum value pH the dissolving medium we have used the dissolving mediums with various values pH. As the environment of dissolution were used: neutral - the purified water (pH =5,8), sour - 0,1 mol/l solution of hydrochloric acid (pH =1,2) and alkaline - 0,1n sodium hydroxide solution (pH =7,4). In pilot studies the volume of the dissolving medium was standard – 1000 ml, the speed of rotation of a basket made 50,100,150 and 200 rpm. At a speed of rotation of a basket of 50 rpm the solubility of the «Coask-30» capsules it didn't meet the requirements of SP XI (44,6%), at other speeds of rotation in 45 minutes on medium of dissolution has passed more than 75% of active ingredient. For selection of optimum speed of rotation on a scientific basis antilogarithms of all received results have been defined. Results of experiences have shown that release of active ingredients from capsules can be described by the equation of kinetics of the first order. It represents a straight line with coordinates [t; ln (C<sub>0</sub>-C<sub>t</sub>)]. It means that between values of concentration COASK in solution and time of dissolution there is a linear dependence. Such dependence is observed in case of hashing of the medium at the mode of rotation of a basket of 100 rpm.

Release of active substances from capsules (cobalt-30) in acidic medium was markedly more fully and within 20 minutes was more than 95%. On the basis of results of the made experiments on influence studying pH medium on the speed of dissolution of capsules for further researches are recommended the use of an acid medium - 0.1 mol / l hydrochloric acid solution by us.

Thus, « the dissolution» test is developed for the «Coask-30» capsules for cobalt, influences of various factors on kinetics of release of active ingredient from a dosage form are studied.

**Conclusions:** on the basis of the received results have been recommended the use of acidic medium, at the mode of rotation of a basket of 100 rpm according to the schedule of an antilogarithm. In experiments the volume of the dissolving medium was established in number of 1000 ml which has been chosen considering sensitivity of the developed method of quantitative definition of active ingredients.

**Literature:**

1. Irgasheva N. Yu., Mukhamedov Sh. R., Tadzhiyeva A. D., Rakhimova O. R. Development of structure and technology of the «Coask-30» capsules//Materials of a conference of young scientists "Urgent problems of chemistry natural connection", the devoted memory the academician S.Yu.Yunusov. - Tashkent,-2015. - Page 167.

2. State pharmacopeia USSR.11th prod. In 2kh. t. - M of a.:meditsin, 1990. T.2. Page 154.