

Изучение качественных и количественных показателей капсулы «Суттиген-2», полученной на основе отечественной субстанции

Аннотация. Статья посвящена проблеме производства лекарственных препаратов, обладающих гепатопротекторными свойствами, и изучению их физико-химических свойств. Установлено качество лекарственных препаратов и контроль строго регламентирован в соответствии с нормативно-техническими документами.

Актуальность данной работы на сегодняшний день обусловлена тем, что внешние изменения лекарственных препаратов и образование токсичных продуктов распада в химических исследованиях, изучение стабильности и сроков хранения требуют рассмотрения как факторов качества лекарственных средств. Лекарственные препараты хранятся и транспортируются в условиях, обеспечивающих сохранение их качества и эффективности. Эти условия выполняются в соответствии с нормативными документами. Для определения группы дубильных веществ, флавоноидов проводились качественные реакции. Определены показатели однородности массы, разложения и растворимости капсул, влажности, кислотности и количества перекиси. Для проведения количественного анализа капсульного состава применяют перманганатометрический, комплексонометрический, спектрофотометрический и ВЭЖХ методы.

Ключевые слова: гепатопротектор, лекарственные препараты, дубильные вещества, флавоноиды, перманганатометрия, комплексонометрия, спектрофотометрия.

DOI: <https://doi.org/10.32523/2616-6771-2022-141-4-19-26>

Введение

Сегодня получение лекарственных препаратов, проявляющих гепатопротекторные свойства и изучение их физико-химических свойств является важной задачей фармацевтической химии. По статистике, заболевания печени стоят во всем мире на первом месте. При фармакопейном анализе лекарственных препаратов изучаются многие качественные показатели [1]. Качество препаратов оценивается по следующим параметрам: вкус, цвет, консистенция и образование осадка.

Актуальность данной работы заключается в изучении внешних изменений лекарственных препаратов и в том, что при проведении химических исследований могут образоваться токсичные продукты распада. Изучение стабильности и сроков хранения является одним из факторов качества лекарственных препаратов [2].

Во многих лекарственных растениях содержатся флавоноиды и дубильные вещества, которые обладают фитотерапевтическими свойствами. При длительном хранении фитопрепаратов происходит изменение химического состава, а иногда такие изменения не происходят. Стабильность терапевтических свойств лекарственного растения зависит от количества дубильных веществ [3].

В организме человека фитопрепараты растительного происхождения участвуют в обменных процессах, что дает возможность широко применять их при лечении хронических заболеваний печени. Синтетические лекарственные препараты могут вызвать аллергию при длительном использовании, а препараты, изготовленные из растительного сырья обладают более гипоаллергенными свойствами. Фитопрепараты растительного происхождения обладают такими ценными свойствами, как слабая токсичность, хорошее переваривание и эффективное воздействие на организм человека [4].

Цель работы. Исследование стабильности лекарственных препаратов в капсулах «Суттиген-2», проведение идентификации дубильных веществ с использованием количественных методов анализа. Капсулы «Суттиген-2» широко применяются в медицине при лечении, профилактике заболеваний печени [5].

Материалы и методы исследования

В УФ и видимых зонах была проведена идентификация капсул методом абсорбционной спектрофотометрии. Для исследуемого раствора снимали УФ-спектр при длине волны от 220 нм до 360 нм, а длина волны (276 ± 2) нм имела максимумы. Определение проводили методом ВЭЖХ. Из состава капсулы отмеряют 40.0 мг и растворяют в 96% спирто-водном растворе для хроматографии. Полученный раствор фильтруется через нейлоновый фильтр 0.2 мкм [6].

Подвижная фаза: в градиенте концентрации фаза А и В подходит для любых фильтрованных и дегазированных условий;

- скорость подвижной фазы - 0.3 мл / мин;
- детектирование - длина волны 280 и 325 нм;
- температура колонки-30°C

Качественные реакции для определения дубильных веществ:

1. Бромная вода (5 г брома на 1 л воды) – приливают в 2-3 мл пробного раствора бромную воду до появления запаха брома, конденсированные дубильные вещества образуют в растворе желтый или красно-желтый осадок.

2. Трехвалентные соли железа и железоаммонийные соли дают реакции темно-серого (дубильные вещества гидролизуемой группы, являются производными пирогаллола) или темно-зеленого (конденсируемые дубильные вещества, производные пирокатехина) цвета.

В 0,1 г пробы добавляют 10 мл 50% -ного этилового спирта и тщательно перемешивают. Несколько капель спиртового раствора закапывают в фильтровальную бумагу и высушивают. После высыхания опрыскивают 1%-ным раствором железоаммониевой кислоты. В результате образуется серый цвет, который указывает на наличие гидролизуемых дубильных веществ пирогаллольного кольца. Капнув на фильтровальную бумагу по одной капле спиртового раствора субстанции, высушивают и распыляют 2%-ный раствор хлорида железа(III), в результате чего образуется синевато-серый цвет, что также показывает на наличие дубильных веществ [7].

3. Катехины придают ванилину красный цвет (конц. HCl дает розовый цвет в присутствии 70% H₂SO₄).

4. В присутствии 1%-ного раствора желатина образуется белый осадок или осадок растворяется в избытке желатина.

5. При добавлении нескольких кристаллов нитрита натрия с 3-4 каплями уксусной кислоты эллаговая кислота окрашивается в красно-фиолетовый цвет.

6. Образование белого осадка 10% -ным раствором ацетата свинца; этот осадок нерастворим в уксусной кислоте, он состоит из гидролизуемых дубильных веществ, если растворим, то из конденсируемых дубильных веществ.

7. Происходит реакция гидролиза с разбавленной серной кислотой. Для этого в 2-3 мл пробного раствора по каплям добавляют разбавленную серную кислоту, при этом мы видим реакцию гидролиза [8]. Флавоноиды, содержащиеся в лекарственных препаратах, мы определяли по цветным химическим реакциям и реакциям осаждения.

Результаты исследования и их обсуждение

Для стандартизации капсул «Суттиген-2», полученных на основе субстанции «Суттиген», были проведены испытания на стабильность по методике ГФ РК. Условия хранения фармацевтической субстанции в длительных, ускоренных и при необходимости промежуточных испытаниях [9] показаны в таблице 1.

Таблица 1 - Условия хранения и испытания лекарственных препаратов

Тип испытания	Условия хранения	Время
Долгосрочный	25 °С ± 2 °С 65% ± 5% сравнительная влажность	6 месяцев
Промежуточный	35 °С ± 2 °С 70% ± 5% сравнительная влажность	3 месяца
Ускоренный	40 °С ± 2 °С 75% ± 5% сравнительная влажность	3 месяца

Провели описание внешнего вида капсул: это желатиновые твердые капсулы белого цвета с зеленой крышечкой. Имеют состав: порошок желто-коричневого цвета с песчаным оттенком. Аморфные, имеют цилиндрическую форму № 1, концевые полусферические капсулы. Содержание капсул в мг. представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Дозировка препарата «Суттиген-2» в расчете на одну капсулу

Масса одной капсулы, в мг:		
Активное вещество		
Суттиген (эквивалент танину)	49,5	
Дополнительные вещества		
Микрокристаллическая целлюлоза	39,8	ЕФ; БФ
Бетациклодекстрин	97,5	ЕФ; БФ
Натрий кроскармеллозы	9,8	ЕФ; БФ
Коллоидный безводный кремний диоксид (аэросил)	1,9	ҚР МФ I, т.2; ЕФ; БФ
Фитококтейль	12,5	
Масса состава капсулы	214,99	
Масса оболочки капсулы	74,98	
Общая масса капсулы	500,97	

Результаты определения БАВ представлены в таблице 3.

Таблица 3- Результаты качественной реакции на дубильные вещества и флавоноиды

№	Реактив	Гидролизующиеся дубильные вещества	Конденсирующиеся дубильные вещества	Флаваноиды
1	Реакция цианидина или проба Chinoda	-	-	ярко-красно-желтый цвет
2	2%-ный раствор FeCl ₃	темно-серый цвет	-	-
3	Реакция с AlCl ₃	-	-	лимонно-желтый цвет
4	конц. HCl + 1%-ный раствор ванилина	-	-	-
5	1% раствор желатина	белый осадок	-	-
6	Кристаллы NaNO ₂ + CH ₃ COOH	красно-фиолетовый цвет	-	-
7	H ₂ SO ₄ (разбав.)	гидролиз	-	-
8	Бор-лимонная проба (реактива Вильсона)	-	-	светло-желтый цвет

Из таблицы 3 видно, что состав капсулы состоит только из гидролизующихся дубильных веществ. Из литературных источников [10] видно, что «Суттиген» субстанция содержит 30% гидролизующихся дубильных веществ. Специфическими качественными реакциями являются реакции, проведенные с реактивом FeCl₃. Среди качественных реакций реагенты FeCl₃, AlCl₃ являются эффективными для определения БАВ и реакция идет хорошо. Результаты проведенной реакции свидетельствуют о том, что в составе капсул «Суттиген-2» из числа биологически активных веществ содержатся флавоноиды, что подтвердилось в цветных реакциях, характерных для комплексных соединений.

Для определения средней массы были выбраны 20 штук капсул «Суттиген-2». Взвесили каждую капсулу отдельно и определили среднюю массу, данные приведены в таблице 4.

Общая масса $m_{\text{общ}} = 290$ мг

Средняя масса ($m_{\text{ср}} = \frac{5778,7}{20} = 288,935 \approx 289$ мг

Капсула с малой массой $m_{\text{min}} = 282,3$ мг

Капсула с большей массой $m_{\text{max}} = 298,1$ мг

$X_{\text{min}} = 290 - 282,3 = 7,7 / 290 \cdot 100 = 2,65 \approx 2,7$

$X_{\text{max}} = 290 - 298,1 = 8,1 / 290 \cdot 100 = 2,7$

Среднее отклонение $\pm 2,7\%$

Таблица 4-Результаты определений средней массы капсул

1	298,1 мг	11	284,5 мг			
2	286,5 мг	12	289,9 мг			
3	288,0 мг	13	287,6 мг			
4	286,1 мг	14	286,0 мг			
5	282,3 мг	15	284,5 мг			
6	285,9 мг	16	290,5 мг			
7	293,6 мг	17	291,7 мг			
8	288,8 мг	18	289,9 мг			
9	292,8 мг	19	293,0 мг			
10	287,4 мг	20	291,2 мг			
Результаты						
м _{жал}	м _{орт}	m _{min}	m _{max}	X _{min} , %	X _{max} , %	X _{орт} , %
290 мг	289 мг	282,3 мг	298,1 мг	-2,7	+2,7	± 2,7%

Нами были определены растворимость и разложение капсул. Результаты определения показателей растворимости и разложения лекарственных препаратов, содержащихся в капсулах, приведены в таблице 5.

Опыты проводились в соответствии с требованиями ГФ РК. При определении разложения капсул нами была проведена работа с помощью тестера-установки для испытания разложения содержания капсул. Для проведения каждого испытания нами было использовано шесть экземпляров готовых лекарственных форм.

Результаты проведения теста по разложению капсул:

Количество капсул, израсходованных на испытание – 6

t=37°C + 1°C

Растворитель– H₂O

V =500 мл

θ=30 айн/мин

τ(разложение) = 17 мин

Испытания на растворимость проводили на основе ГФ РК и установка «Корзинка».

Растворимость– соляная кислота (HCl) 0,01 М раствор

V=500 мл,

t=37°C,

θ=50 об/мин

Капсула, потраченная на испытание – 10

τ=45 мин

Таблица 5- Показатели разложения и растворимости капсул

Испытания и тип установки	Количество капсул для исследования	Растворитель и его объем, мл		T, °C	Скорость вращения, ѳ, об/мин	Время разложения, τ, мин
Разложение, «Корзинка»	10	H ₂ O	500	37°C + 1°C	30	17
Растворимость	10	0,01M HCl	500	37°C + 1	50	45

Заключение

Результаты проведенных исследований показывают, что в состав капсул «Суттиген-2» из числа биологически активных веществ входят исключительно гидролизуемые дубильные веществ и флаваноиды, которые при проведении качественных реакций образуют окрашенные комплексные соединения. Также показано, что растворимость состава одной капсулы составляет 83,9 %.

Список литературы

1. Байтенов М.С. Флора Казахстана. - Алматы: «Гылым», 2001. - Т. 4. -318-320с.
2. Бурашева Г.Ш., Есқалиева Б.К., Умбетова А.К. Табиғи қосылыстар химиясының негіздері. (Основы химии природных соединений) Алматы: Қазақ университеті, 2013. – С. 119-120.
3. Государственная фармакопея РК, Т.1. – Алматы: Изд. дом «Жибек жолы», 2008.-450с.
4. Ботиров Э. Х., Юлдашев М. П., Маткаримов А. Д., Маликов В. М. Кумарины, флавоноиды и лигнаны пяти видов растений рода *Haplophyllum a. Juss* // Химия растительного сырья.-2015.- № 1.- С. 5-14.
5. Байсаров Г.М., Жуматаева А.Р., Мукушева Г.К., Шульц Э.Э., Сейдахметова Р.Б., Адекенов С.М. Флаваноидные соединения *Artemisia Gllabella kar.et kir*, синтезы на их основе и их биологическая активность // Химия растительного сырья. -2018.- №3.- С.215-222.
6. Nadri S. Mahmoudvand H. Mahmoudvand H. Maryam Rashnoo,M. & Khaksarian M. Chemical composition, antinociceptive and acute toxicity of Pistacia atlantica fruit extract. Entomol Appl Sci Lett.- 2018.- 5 (3)-P. 8-12.
7. Sayed Ahmad,M. Shawky,A. Othman Ghobashy,M. & Ahmed Felifel, R.H. Effect of Some medicinal plants on life cycle of Citrus Brown Mites (*Eutetranychusorientalis*). International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences.- 2018.- 7(4):13-17.
8. Shertayeva N., SabiraliyevaZh., Taubayeva R., Taithibekov A.Polyphenolic Compounds of Plant of *Lepidium Ruderale* Linn. and Their Biololical Activity // J Biochem Tech.-2018.- 8 (4).- P. 77-80.
9. Shertayeva N., Sabiraliyeva Zh., Zharlykapova R., Taubayeva R. Definition of flavonoids and alcaloids in the plant a splenium septentrionale //Journal of International Pharmaceutical Research.- 2019.-1674-0440.- P. 694-696.
10. Wu H., Chenc M., Fand Y., Elsebaeia F., Zhua Y. // Talanta. -2012. -P. 82.

Н.Т. Шертаева, Б.Б. Шаграева

Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік педагогикалық университеті, Шымкент, Қазақстан

Отандық субстанция негізінде өндірілген «Сүттіген-2» капсулалардың сапалық және сандық көрсеткіштерін зерттеу

Аннотация. Мақала гепатопротекторлы қасиетке ие дәрілік препараттарды өндіру және олардың физика-химиялық қасиеттерін зерттеу мәселесіне арналған. Дәрілік препараттардың сапасы анықталды. Сапалық бақылау нормативтік – техникалық құжаттарға сай қатал регламенттеледі. Қазіргі күнде осы жұмыстың өзектілігі дәрілік препараттардың сыртқы өзгерісі және химиялық зерттеулерде улы ыдырау өнімдерін түзуі, тұрақтылықты зерттеу және сақтау мерзімін дәрілік заттардың сапалық факторы ретінде қарастыруды қажет етеді. Дәрілік препараттар олардың сапасымен эффективтілігінің сақталуын қамтамасыз ететін жағдайларда сақталады және тасымалданады. Бұл шарттар нормативтік құжаттарға сай орындалады.

Илегіш заттар тобын, флавоноидтарды анықтау үшін сапалық реакциялар жүргізілді. Капсулалардың масса біртектілігі, ыдырау және ерігіштік көрсеткіштері, ылғалдылығы, қышқылдық және асқын тотық санын анықталды. Капсула құрамына сандық талдау жүргізу үшін перманганометриялық, комплексонометриялық, спектрофотометриялық және ЖЭСХ (ВЭЖХ) әдістерін қолданады.

Кілтті сөздер: гепатопротектор, дәрілік препараттар, илегіш заттар, флавоноидтар, перманганометрия, комплексонометрия, спектрофотометрия.

N.T. Shertayeva, B.B. Shagrayeva

South Kazakhstan State Pedagogical University, Shymkent, Kazakhstan

Study of qualitative and quantitative indicators of the «Suttigen-2» capsule obtained on the basis of a domestic substance

Abstract. The article considers the problem of the production of drugs with hepatoprotective properties and the study of their physico-chemical properties. The quality of medicines has been established and control is strictly regulated in accordance with regulatory and technical documents.

The relevance of this work is due to the fact that external changes in drugs and the formation of toxic decomposition products in chemical research, the study of stability, and shelf life require consideration as a factor in the quality of medicines. Medicines are stored and transported in conditions that ensure the preservation of their quality and effectiveness. These conditions are fulfilled in accordance with regulatory documents. Qualitative reactions were carried out to determine the group of tannins and flavonoids. The indicators of uniformity of mass, decomposition, and solubility of capsules, humidity, acidity, and amount of peroxide were determined. Permanganometric, complexometric, spectrophotometric, and HPLC methods are used for quantitative analysis of the capsule composition.

Keywords: hepatoprotectors, medicinal preparations, tannins, flavonoids, permanganometry, complexometry, spectrophotometry.

References

1. Baitenov M.S. Flora Kazakhstan. [Flora of Kazakhstan] Almaty: «Gylym», 2001. - V.4. P.318-320.
2. Buraševa G.Sh., Eskalieva B.K., Umbetova A.K. Tabigi kosylystar himiâsynyn negizderi. (Osnovy himii prirodnyh soedinenij) [Fundamentals of the chemistry of natural compounds] (Almaty, Kazakh University, 2013, 119-120).
3. Gosudarstvennaâ farmakopeâ RK, [State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan] V.1. (Almaty, Izd. dom «Žibek žoly», 2008, 450).
4. Botirov È. H., Úldašev M. P., Matkarimov A. D., Malikov V.M. Kumariny, flavanoidy i lignany pâti vidov rastenij roda *Haplophyllum a. Juss* [Coumarins, flavonoids and lignans of five plant species of the genus *Haplophyllum a. Juss*], *Himiâ rastitel'nogo syr'â*, 1, 5-14 (2015)
5. Bajsarov G.M., Žumataeva A.R., Mukuševa G.K., Šul'c È.È., Sejdahmetova R.B., Adekenov S.M. Flavanoidnye soedineniâ *Artemisia Glabelle kar.et kir*, sintezy na ih osnove i ih biologičeskaâ aktivnost' [Flavonoid compounds of *Artemisia Glabelle kar.et kir*, syntheses based on them and their biological activity], *Himiâ rastitel'nogo syr'â*, 3, 215-222 (2018).
6. Nadri S. Mahmoudvand H., Mahmoudvand H., Maryam Rashnoo, M. & Khaksarian, M. Chemical composition, antinociceptive and acute toxicity of *Pistacia atlantica* fruit extract. *Entomol Appl Sci Lett*, 5 (3), 8-12 (2018).
7. Sayed Ahmad, M. Shawky, A. Othman Ghobashy, M. & Ahmed Felifel, R.H. Effect of Some medicinal plants on life cycle of Citrus Brown Mites (*Eutetranychus orientalis*), *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, 7(4), 13-17 (2018).
8. Shertayeva N., Sabiraliyeva Zh., Taubayeva R., Taithibekov A. Polyphenolic Compounds of Plant of *Lepidium Ruderale* Linn. and Their Biological Activity, *J Biochem Tech*, 8 (4), 77-80 (2018).
9. Shertayeva N., Sabiraliyeva Zh., Zharlykapova R., Taubayeva R. Definition of flavonoids and alkaloids in the plant *Splenium septentrionale*, *Journal of International Pharmaceutical Research*, 1674-0440, 694-696 (2019).
10. Wu H., Chenc M., Fand Y., Elsebaeia F., Zhua Y., *Talanta*, 82 (2012).

Сведения об авторах:

Шертаева Н.Т. - кандидат химических наук, доцент кафедры «Химия», Южно-Казахстанский государственный педагогический университет, ул. Байтурсынова, 13, Шымкент, Казахстан.

Шаграева Б.Б. - кандидат химических наук, доцент кафедры «Химия», Южно-Казахстанский государственный педагогический университет, ул. Байтурсынова, 13, Шымкент, Казахстан.

Shertayeva N.T. - Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Chemistry, South Kazakhstan State Pedagogical University, Shymkent, 13 Baitursynova str., Kazakhstan.

Shagrayeva B.B. - Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Chemistry, South Kazakhstan State Pedagogical University, Shymkent, 13 Baitursynova str., Kazakhstan.

