

**«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА  
УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ**

**НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
С.Д. АСФЕНДИЯРОВА»**

**NON-PROFIT JOINT-STOCK COMPANY “KAZAKH  
NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY NAMED AFTER SD ASFENDIYAROVA”**



**Профессор К.А. Абдуллинді еске алуға арналған  
«ФАРМАЦИЯ ЖӘНЕ СТОМАТОЛОГИЯНЫҢ БАСЫМДЫҚТАРЫ:  
ТЕОРИЯДАН ТӘЖІРИБЕГЕ» атты VIII халықаралық ғылыми-  
тәжірибелік конференция материалдарының жинағы**

**Сборник материалов VIII Международной научно-практической  
конференции «ПРИОРИТЕТЫ ФАРМАЦИИ И СТОМАТОЛОГИИ: ОТ  
ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ», посвященной памяти профессора  
Абдуллина К.А.**

**Materials Collection of the VIII International Scientific and Practical  
Conference “PRIORITIES OF PHARMACY AND DENTISTRY: FROM  
THEORY TO PRACTICE”, dedicated to the memory of Professor  
Abdullin K.A.**

**22 ноября 2019 г.  
г. Алматы**

УДК 615. 1/4+616.3  
ББК 52.82+56.6  
Ф23

Под общей редакцией д-ра хим. наук, профессора Р.А. Омаровой.

«ФАРМАЦИЯ ЖӘНЕ СТОМАТОЛОГИЯНЫҢ БАСЫМДЫҚТАРЫ: ТЕОРИЯДАН ТӘЖІРИБЕГЕ» атты VIII халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция материалдарының жинағы профессор К.А. Абдуллинді еске алуға арналған = «ПРИОРИТЕТЫ ФАРМАЦИИ И СТОМАТОЛОГИИ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ», Сборник материалов VIII Международной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора К.А. Абдуллина.– Алматы, 2019. – 168 б. – Қазақша, орысша.

**ISBN 978-601-246-480-1**

В сборнике представлены материалы, связанные с научными исследованиями ученых ведущих учебных заведений и научно-исследовательских организаций Республики Казахстан, Польши, Украины, Узбекистана, Кыргызстана и Таджикистана.

УДК 615. 1/4+613.3  
ББК 52.82+56.6

**ISBN 978-601-246-480-1**

© КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, 2019  
© PRINTMASTER, 2019

## СОДЕРЖАНИЕ

### СТАТЬИ

#### Секции:

- *Интеграция медицинской, фармацевтической науки и практики в республиканское и международное пространство*
- *Теоретические и практические основы создания лекарственных веществ, используемых в медицинской практике*
- *Стандартизация и сертификация лекарственных средств и лекарственного растительного сырья*

*Грудько В.А., Маслий Ю.С., Материенко А.С., Рубан Е.А., Сергейкина Е. Д.*

**РАЗРАБОТКА МЕТОДИК АНАЛИЗА КИСЛОТЫ АСКОРБИНОВОЙ В СОСТАВЕ ЛЕЧЕБНЫХ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ РЕЗИНОК «ЛИЗОДЕНТ С»..... 3**

*Усманова З.У., Файзиева З.Т., Якубова Л.К.*

**ВЛИЯНИЕ ДИАГЛИКОНА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ, ПРОТЕКАЮЩИЕ В ОРГАНИЗМЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ..... 8**

*Дурманова М.И.*

**ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН ПО РАЦИОНАЛЬНОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. СТАНДАРТ GPP..... 12**

*Саякова Г.М., Жумагалиева А.Е., Иминова М.Б., Кумаров А.Б.*

**РАЗРАБОТКА ДЕТСКОГО ЭЛИКСИРА ДЛЯ ПОЛОСКАНИЯ ПОЛОСТИ РТА НА ОСНОВЕ ЖИМОЛОСТИ СЪЕДОБНОЙ..... 14**

*Омарова Р.А., Бошкаева А.К., Бекежанова Ф.А., Баймухаметов Е.*

**ГЕОМЕТРИЧЕСКОЕ И ЭЛЕКТРОННОЕ СТРОЕНИЕ НОВОЙ МОДИФИКАЦИИ МОЛЕКУЛЫ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА..... 19**

*Саякова Г.М., Бексултанов Ж., Ермухамбетова А., Жусупова А.*

**ПРОИЗВОДСТВО ДЕТСКОГО ЗУБНОГО ЭЛИКСИРА «РАКУША»..... 25**

*Маденова Ш.К., Кизатова М.Ж.*

**ВЕРБЛЮЖЬЯ КОЛЮЧКА..... 30**

*Есентаева Э.А., Кудебаева Т.Ж., Кизатова М.Ж.*

**ИЗУЧЕНИЕ ПРОДУЦЕНТОВ ПОДОФИЛЛОТОКСИНА..... 34**

*Adilkhan R., Omarova R.A., Kozhanova K.K.*

**SEARCH FOR NEW DRUG COMPOUNDS BASED ON COMPUTER SCREENING..... 39**

*Балтабаева Г.И., Кизатова М.Ж.*

**ЛЕЧЕБНЫЕ СВОЙСТВА ГАРМАЛЫ (*PEGANUM HARMALA*)..... 43**

## СТАТЬИ

### *Секции:*

- *Интеграция медицинской, фармацевтической науки и практики в республиканское и международное пространство*
- *Теоретические и практические основы создания лекарственных веществ, используемых в медицинской практике*
- *Стандартизация и сертификация лекарственных средств и лекарственного растительного сырья*

УДК 615.242:54.061:54.062

### РАЗРАБОТКА МЕТОДИК АНАЛИЗА КИСЛОТЫ АСКОРБИНОВОЙ В СОСТАВЕ ЛЕЧЕБНЫХ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ РЕЗИНОК «ЛИЗОДЕНТ С»

канд. фарм. наук, доцент Грудько В.А.,  
канд. фарм. наук, доцент Маслий Ю.С.,  
канд. фарм. наук, ст. преподаватель Материенко А.С.,  
д-р. фарм. наук, профессор Рубан Е.А.,  
студент Сергейкина Е. Д.

*Национальный фармацевтический университет,  
г. Харьков, Украина*

**Резюме.** В ходе экспериментальных исследований разработаны методики идентификации и количественного определения кислоты аскорбиновой в составе прессованных лечебных жевательных резинок «Лизодент С». Разработанные методики, характеризующиеся высокой специфичностью и чувствительностью, могут быть использованы при анализе кислоты аскорбиновой в составе данной лекарственной формы, а также при разработке методов контроля качества для включения в регистрационное досье на новый лекарственный препарат.

**Ключевые слова:** лечебные жевательные резинки, идентификация, количественное определение, кислота аскорбиновая, йодометрия.

**Актуальность проблемы.** Стоматологические заболевания остаются одной из самых распространенных проблем во всем мире, что связано с их неуклонным ростом, а также отрицательным воздействием на организм человека в целом [1, 2].

На сегодняшний день инновационной лекарственной формой (ЛФ) для профилактики и лечения заболеваний твердых и мягких тканей ротовой полости является лечебная жевательная резинка (ЛЖР), обеспечивающая как местное, так и системное действие. Данная ЛФ имеет ряд преимуществ: находится в ротовой полости более длительное время по сравнению с другими оральными лекарственными формами и обеспечивает хороший контакт с ее тканями, лучше воспринимается пациентом, не требует глотания и применения воды при приеме, а также обеспечивает быстрое действие и снижение количества побочных эффектов. Высвобождение действующих веществ из ЛЖР инициируется жевательным процессом, который, в свою очередь, стимулирует слюноотделение, что способствует очищению и реминерализации зубов, а также увлажнению полости рта, что является профилактикой и лечением ксеростомии. Равномерная нагрузка на мышцы при жевании

обеспечивает массаж десен, что улучшает кровообращение в тканях пародонта и является профилактикой пародонтоза [3-5].

Статья на ЛЖР включена в Европейскую фармакопею, Фармакопею США и Государственную Фармакопею Украины (ГФУ) [6-8]. Однако на фармацевтическом рынке Украины данная лекарственная форма представлена лишь иностранными производителями [9].

Исходя из вышеизложенного, разработка лекарственных препаратов в виде лечебных жевательных резинок для лечения стоматологических заболеваний является актуальной для фармацевтической отрасли Украины.

**Введение.** Препарат «Лизодент С» в форме прессованных ЛЖР разработан для профилактики и лечения стоматологических заболеваний, в частности ксеростомии, воспалительных заболеваний пародонта (гингивита, пародонтита), слизистой оболочки (стоматита) и кариеса. В качестве активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) используются аскорбиновая кислота и лизоцим гидрохлорид, а как жевательная основа – композиция для прямого прессования Health in Gum® (HiG) PWD-01, которая обеспечивает приятные тактильные ощущения, эластичность и пластичность при жевании [10].

Известно, что витамин С усиливает регенерацию и эпителизацию тканей, оказывает выраженное антиоксидантное, противовоспалительное и противоаллергическое действие [11]. Кроме широкого спектра действий на организм человека и ткани жевательно-речевого аппарата, аскорбиновая кислота обеспечивает приятные вкусовые характеристики ЛЖР.

Для регистрации нового лекарственного средства необходимым этапом является разработка методик контроля его качества с последующим включением этих данных в регистрационное досье на препарат.

**Целью** данной работы стала разработка методик анализа кислоты аскорбиновой в составе нового препарата «Лизодент С» в виде лечебных жевательных резинок.

**Материалы и методы исследования.** Для разработки методик анализа использовали образцы препарата «Лизодент С» массой 1,0 г. Количество аскорбиновой кислоты в 1 ЛЖР составляет 0,02 г. В ходе проведения экспериментальных исследований использовали: реактивы и вспомогательные вещества, которые отвечают требованиям ГФУ [6], аналитические весы Axis ANG200 (Польша) и мерную посуду класса А: пипетки Мора, микробюретку, конические колбы на 50 и 100 мл.

**Результат обсуждения.** На первом этапе исследований необходимо было разработать методику пробоподготовки исследуемых растворов.

ЛЖР «Лизодент С» изготавливают на специальной жевательной основе – HiG PWD-01, представляющей собой комбинацию синтетического эластомера, полиолов, пластификатора и антислеживающего агента [12]. Являясь пластичной, данная лекарственная форма не поддается измельчению в ступке. Нами было предложено взвешивать целую жевательную резинку, помещать ее в колбу, добавлять растворитель и диспергировать стеклянной палочкой при нагревании на водяной бане. При разработке пробоподготовки была исследована растворимость лекарственной формы в таких растворителях, как ледяная уксусная кислота, а также 40% и 70% спирт этиловый. Установлено, что лучше всего ЛЖР диспергируется в спирте этиловом 70%, что позволяет получать растворы, пригодные для дальнейшего химического анализа.

Для разработки методик идентификации анализируемого компонента в составе жевательных резинок, нами была предпринята попытка воспроизвести описанные в литературе методики [13, 14].

Идентификацию кислоты аскорбиновой в ЛЖР предлагается проводить с помощью химических реакций: 1) с раствором серебра нитрата по образованию серого осадка металлического серебра; 2) взаимодействием аскорбиновой кислоты с раствором 2,6-дихлорфенолиндофенола, в результате которой исчезает синяя окраска реагента; 3) с натрий гидроксидом и железом (II) сульфатом, где наблюдается выделение пузырьков газа и появление грязно-фиолетовой окраски аскорбината железа (II).

Описанные реакции проводили по следующим методикам:

Одну ЛЖР лекарственного средства помещают в коническую колбу емкостью 50 мл, добавляют 15 мл 70 % спирта этилового, нагревают на водяной бане и диспергируют с помощью стеклянной палочки до образования мутной взвеси. Полученную суспензию используют для проведения реакций идентификации аскорбиновой кислоты.

А. К 2 мл полученной суспензии прибавляют несколько капель раствора серебра нитрата. Суспензия в пробирке приобретает темно-серую окраску.

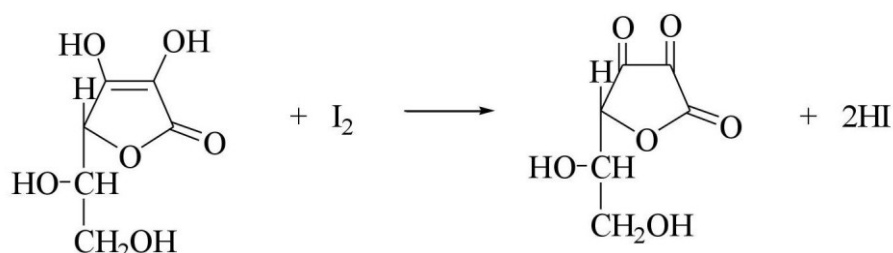
В. К 2 мл полученной суспензии прибавляют по каплям раствор 2,6-дихлорфенолиндофенола. Наблюдается исчезновение синей окраски реагента.

С. К 2 мл полученной суспензии прибавляют несколько кристаллов натрия гидрокарбоната. Наблюдается выделение пузырьков газа. К полученному раствору добавляют несколько капель раствора железа (II) сульфата – наблюдается образование грязно-фиолетовой окраски.

Проведенные реакции позволяют надежно идентифицировать наличие аскорбиновой кислоты в составе жевательных резинок «Лизодент С».

Фармакопейным методом количественного определения аскорбиновой кислоты является йодометрия с использованием раствора крахмала как индикатора. Именно этот метод и был использован нами для определения содержания аскорбиновой кислоты в составе ЛЖР «Лизодент С».

Данный метод основан на образовании дигидроаскорбиновой кислоты. Использовали метод прямого титрования:



В результате проведенных экспериментальных исследований была разработана следующая методика количественного определения аскорбиновой кислоты:

Две жевательные резинки взвешивают на аналитических весах (около 2,0 г, точная навеска) помещают в коническую колбу емкостью 100 мл, добавляют 15 мл спирта этилового 70%, нагревают на водяной бане и вымешивают с помощью стеклянной палочки до образования мутной взвеси. К полученной суспензии добавляют 15 мл воды, 2 мл свежеприготовленного раствора крахмала и титруют до появления устойчивого фиолетового окрашивания.

Содержание аскорбиновой кислоты в одной жевательной резинке рассчитывают по формуле:

$$x, \text{ г} = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot m_{\text{ср}}}{m_n},$$

где  $x$  – содержание аскорбиновой кислоты в одной жевательной резинке, г;

$V$  – объем 0,05 М раствора йода, пошедшего на титрование навески, мл;

$K$  – поправочный коэффициент молярности титранта;

$T$  – титр 0,05 М раствора йода по аскорбиновой кислоте, г/мл;

$m_{\text{ср}}$  – средняя масса жевательной резинки, г;

$m_n$  – масса навески, взятой для титрования, г.

По разработанной методике было проведено количественное определение аскорбиновой кислоты в составе экспериментальных образцов ЛЖР «Лизодент С» с дальнейшей статистической обработкой полученных результатов (табл. 1).

Таблица 1 - Результаты количественного определения кислоты аскорбиновой методом йодометрии

| № опыта | Масса навески, г | Объем 0,05 М раствора йода | Содержание кислоты аскорбиновой в 1 ЛЖР, г |
|---------|------------------|----------------------------|--------------------------------------------|
| 1       | 1,9692           | 4,80                       | 0,0213                                     |
| 2       | 2,0159           | 4,95                       | 0,0215                                     |
| 3       | 1,9911           | 4,60                       | 0,0202                                     |
| 4       | 1,9605           | 4,95                       | 0,0214                                     |
| 5       | 1,9751           | 4,80                       | 0,0206                                     |
| 6       | 2,0025           | 4,60                       | 0,0195                                     |

Примечание: Поправочный коэффициент молярности титранта = 1,0000;  
 Титр 0,05 М раствора йода по аскорбиновой кислоте = 0,008805 г/мл;  
 Средняя масса жевательной резинки = 0,996 г.

Согласно полученным результатам (табл. 1), содержание кислоты аскорбиновой в одной ЛЖР соответствует требованиям ГФУ.

Результаты статистической обработки (табл. 2) свидетельствуют о том, что относительная неопределенность отдельного определения по разработанной методике количественного определения содержания кислоты аскорбиновой в пробе составляет 1,65%, что не превышает требований к ее значению. Значимая систематическая погрешность отсутствует, поскольку рассчитанный критерий Стьюдента меньше табличного значения ( $2,3051 < 2,5706$ ). Исходя из полученных данных, предложенная методика может быть использована для определения содержания кислоты аскорбиновой в составе лечебных жевательных резинок.

Таблица 2 - Статистическая обработка результатов количественного определения кислоты аскорбиновой в ЛЖР «Лизодент С»

| Содержание кислоты аскорбиновой, г | Метрологические характеристики                                                                                                                                            |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,0213                             | $\bar{X}_{\text{ср.}}, \text{ г} = 0,02075$<br>$S^2 = 0,000000635$<br>$S = 0,000797$<br>$P, \% = 95$<br>$\Delta \bar{X}_{\text{ср.}} = 0,000341$<br>$\epsilon, \% = 1,65$ |
| 0,0215                             |                                                                                                                                                                           |
| 0,0202                             |                                                                                                                                                                           |
| 0,0214                             |                                                                                                                                                                           |
| 0,0206                             |                                                                                                                                                                           |
| 0,0195                             |                                                                                                                                                                           |

**Выводы.** В результате проведенных исследований была изучена растворимость анализируемой лекарственной формы и подобран оптимальный растворитель для приготовления испытуемых растворов.

Для идентификации кислоты аскорбиновой в составе лечебных жевательных резинок предложены химические реакции с раствором серебра нитрата, с раствором 2,6-дихлорфенолиндифенола и реакция с натрий гидрокарбонатом и железа (II) сульфатом. Проведенные реакции позволяют надежно идентифицировать наличие аскорбиновой кислоты в составе жевательных резинок «Лизодент С».

Разработана методика йодометрического количественного определения кислоты аскорбиновой в составе ЛЖР «Лизодент С». Относительная неопределенность отдельного определения по разработанной методике количественного определения содержания кислоты аскорбиновой в пробе составляет 1,65 %, что не превышает требований к ее значению. Значимая систематическая погрешность отсутствует. Исходя из полученных

данных, предложенная методика может быть использована для определения содержания кислоты аскорбиновой в составе лечебных жевательных резинок.

**Заключение.** Разработанная методика может быть использована при анализе кислоты аскорбиновой в составе данной лекарственной формы, а также при разработке методов контроля качества для включения в регистрационное досье на новый лекарственный препарат «Лизодент С».

### Список литературы

- 1 Борисенко А.В., Антоненко М.Ю., Линовичка Л.В. та ін. Стоматологічні захворювання: терапевтична стоматологія: підручник (ВНЗ I–III р. а.) / за ред. А.В. Борисенка. – К.: Медицина, 2017. – 664 с.
- 2 Борисенко А.В. Вплив захворювань пародонту на загальний стан організму // Здоров'я суспільства. – 2013. – № 1. – С. 32–37.
- 3 Aslani A., Rostami F. Medicated chewing gum, a novel drug delivery system // J. Res. Med. Sci. – 2015. – Vol. 20 (4). – P. 403–411.
- 4 Surana A.S. Chewing gum: A friendly oral mucosal drug delivery system // International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. – 2010. – Vol. 4, No 2. – P. 68–71.
- 5 Prabhavathi G. Prakash Yoganandam, Gopal V. Medicated Chewing Gum: A Boon for Oral Hygiene // Inter. J. of Pharmacotherapy. – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 24–27.
- 6 Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- 7 United States Pharmacopeia and National Formulary USP 30–NF 25; The United States Pharmacopeial Convention, Inc.: Rockville, MD, 2007. – P. 2751.
- 8 General Monograph on Dosage Forms. Chewing gums, Medicated. In European Pharmacopoeia, 6th ed.; European Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe: Strasbourg, France, 2008. – P. 719.
- 9 Маслій Ю.С., Рубан О.А., Ольховська А.Б. Маркетинговий аналіз асортименту лікувальних жувальних гумок на сучасному фармацевтичному ринку // Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2017. – Вип. 27. – С. 286–298.
- 10 Маслій Ю.С., Рубан О.А., Колісник Т.Є., Ляпунова О.О. Обґрунтування способу введення лізоциму гідрохлориду і аскорбінової кислоти у склад гумок жувальних лікувальних «Лізодент С» // Український біофармацевтичний журнал. – 2019. – № 3 (60). – С. 14–22.
- 11 Витамин С (Аскорбиновая кислота). – Режим доступу: <http://www.calorizator.ru/vitamin/c>.
- 12 Belmar J., Ribé M. Eye on Excipients. Health in Gum by Cafosa, Barcelona, Spain // As appeared in *Tablets & Capsules*. – January 2013 ([www.tabletscapsulea.com](http://www.tabletscapsulea.com)).
- 13 Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
- 14 Государственная фармакопея СССР. - 10-е изд. - М.: Медицина, 1968. - 1090 с.