

## АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ КОБАЛЬТ-30 И ФЕРАСКА, И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

**Мухамедова Бусора Ибрагимовна**

канд. фарм. наук, доцент  
 Ташкентского фармацевтического института,  
 Республика Узбекистан, г. Ташкент  
 E-mail: [busora.muhammedova@gmail.com](mailto:busora.muhammedova@gmail.com)

**Усманова Закира Усмановна**

док. фил. по хим. наук. (PhD), доцент  
 Ташкентского фармацевтического института,  
 Республика Узбекистан, г. Ташкент  
 E-mail: [mail@7universum.com](mailto:mail@7universum.com)

**Туракулов Жахонгир Улугбекович**

док. фил. по хим. наук. (PhD), старший преподаватель  
 Ташкентского фармацевтического института,  
 Республика Узбекистан, г. Ташкент  
 E-mail: [joxa86@mail.ru](mailto:joxa86@mail.ru)

## QUANTITATIVE ANALYSIS OF MEDICINAL PREPARATIONS COBALT-30 AND FERASCA, AND STUDY THEIR PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

**Busora Mukhamedova**

Candidate of Science, Associate Professor,  
 Tashkent pharmaceutical institute,  
 Uzbekistan, Tashkent

**Zakira Usmanova**

Doctor Philosophy in biology (PhD), Associate Professor,  
 Tashkent Pharmaceutical Institute,  
 Uzbekistan, Tashkent

**Jakhongir Turakulov**

Doctor Philosophy in chemistry (PhD), Senior Lecturer,  
 Tashkent Pharmaceutical Institute,  
 Uzbekistan, Tashkent

### АННОТАЦИЯ

С целью установления количественного состава фармпрепаратов разработана методика определения кобальта -30 и феррамида в капсулах фераски – противоанемических средств – с использованием масспектроскопии с индуктивно-связанной плазмой.

Статистическая обработка результатов количественного определения кобальта-30 в таблетках и феррамида в капсулах ФЕРАСК® показала, что вычисленные значения контрольного критерия для идентификации грубых ошибок  $Q_i$  не превышают табличное значение  $Q_{(0,95; 3)}=0,94$ , поэтому выборка малого объема ( $n<10$ ) однородна, неотягощена грубой ошибкой и значения  $\bar{X}$ ,  $S^2$  и  $S_{\bar{x}}$  достоверны. Относительная стандартная ошибка масс-спектрометрического метода не превышает 2,5% для анализа таблеток кобальта-30 и 2,55% для анализа капсул ФЕРАСК®.

Проведена оценка острой токсичности исследуемых препаратов при их пероральном введении мышам. В ходе эксперимента установлено, что исследуемые препараты малотоксичны и не вызывают побочных действий, эффективно стимулирует лейкопоэз.

### ABSTRACT

In order to establish the quantitative composition of pharmaceuticals, a method was developed for the determination of cobalt-30 and feramide in FERASK® capsules - anti-anemic agents - using inductively coupled plasma mass spectroscopy.

Statistical processing of the results of the quantitative determination of cobalt-30 in tablets and feramide in FERASK® capsules showed that the calculated values of the control criterion for identifying gross errors  $Q_i$  do not exceed the tabular value  $Q_{(0,95;3)}=0.94$ , therefore the sample is small ( $n < 10$ ) is homogeneous, not burdened with a gross error, and the values

of X, S<sub>2</sub>, and S are reliable. The relative standard error of the mass spectrometric method does not exceed 2.5% for the analysis of cobalt-30 tablets and 2.55% for the analysis of ferask capsules.

The assessment of the acute toxicity of the investigated drugs when administered orally to mice. During the experiment, it was found that the studied drugs are low-toxic and do not cause side effects, effectively stimulates leukopoiesis.

**Ключевые слова:** количественный анализ, кобальт-30, ферамид, ФЕРАСК<sup>®</sup>, масспектроскопия с индуктивно-связанной плазмой (МС-ИСП), определение, исследование токсичности.

**Keywords:** quantitative analysis, cobalt-30, feramide, FERASK<sup>®</sup>, inductively coupled plasma mass spectroscopy (ICP-MS), determination, toxicity study.

Анализ ценовой и ассортиментной политики на рынке противоанемических средств лекарственных препаратов показал, что необходимо принятие мер по разработке и внедрению в производство отечественных субстанций и лекарственных форм, а также диверсификации регионального местного производства, путем разработки ассортиментных новизнностей и внедрения импортозамещающей продукции [1, 2].

Актуальной задачей стандартизации и контроля качества лекарственных препаратов на основе координационных соединений является разработка и внедрение тех методов, которые наиболее полно отражали бы химическую сущность комплекса, а именно его химическую структуру, валентное состояние металла-комплексообразователя и идентичность препарата.

Одним из значимых показателей при разработке новых лекарственных форм препаратов является количественное определение действующих веществ.

Целью данного исследования являлась разработка методики количественного определения кобальта-30 в таблетках и ферамида в капсулах ФЕРАСК<sup>®</sup> методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой.

#### Условия проведения анализа

Масс-спектрометрическое определение, в частности, подготовка исследуемых образцов, выполнено по методике, аналогичной таковой для определения

массовых долей в породах и почвах атомно-абсорбционным методом (МВИ №290:2006) с использованием ИСП-масс-спектрометра ELAN-6000 фирмы Perkin Elmer (США) [3-6].

#### Экспериментальная часть

Уникальные возможности масс-спектрометрии позволяют использовать ее для исследования фундаментальных основ химии, фармации и создания научных основ прогнозирования, поисков и комплексного использования новых лекарственных препаратов для практической медицины. Пределы обнаружения для большинства элементов составляют менее 1·10<sup>-9</sup> грамма, а динамический диапазон позволяет одновременно определять концентрации примесных элементов и основных компонентов проб.

Методика определения кобальта-30 в таблетках: около 0,3000±0,0002 г порошка растертых таблеток кобальта-30 озоляли в платиновом тигле в муфельной печи при 450-500<sup>0</sup>С. Остаток обрабатывали 10 мл концентрированной соляной кислоты, выпаривали досуха, приливали 10 мл 2 М НСl, фильтровали в мерную колбу на 25 мл, тигель промывали водой, промывные воды объединяли с фильтратом и доводили объем до метки водой. Количество кобальта определили масс-спектрометрическим методом. Характеристическая концентрация C<sub>x</sub> = 0,15 мкг/мл; предел обнаружения C<sub>обн</sub> = 0,01 мкг/мл (таблица 1).

Таблица 1.

#### Результаты количественного определения кобальта-30 в таблетках масс-спектрометрическим методом (Q<sub>0,95</sub>; z= 0,94)

№ серии	Навеска порошка таблеток	Найдено кобальта, мг	Найдено кобальта-30, г, х	$\bar{X}$ , г	R	Q <sub>i</sub>	Метрологические характеристики
<b>Таблетки по 0,015 г</b>							
010505	0,3008 0,3027 0,3018	2,5035 2,5383 2,5201	0,01510 0,01531 0,01520	0,015203	0,00021	0,523 0,476	S <sup>2</sup> = 1,10 · 10 <sup>-8</sup> S $\bar{x}$ = 0,61 · 10 <sup>-4</sup> Δ $\bar{X}$ = 2,61 · 10 <sup>-4</sup> $\bar{E}$ = 1,72%
020505	0,2995 0,2975 0,3016	2,4695 2,4870 2,5076	0,01489 0,01500 0,01512	0,015003	0,00023	0,521 0,478	S <sup>2</sup> = 1,32 · 10 <sup>-8</sup> S $\bar{x}$ = 0,66 · 10 <sup>-4</sup> Δ $\bar{X}$ = 2,86 · 10 <sup>-4</sup> $\bar{E}$ = 1,90%
030505	0,3101 0,3088 0,3033	2,6577 2,6329 2,6047	0,01603 0,01588 0,01571	0,015873	0,00032	0,468 0,531	S <sup>2</sup> = 2,56 · 10 <sup>-8</sup> S $\bar{x}$ = 0,99 · 10 <sup>-4</sup> Δ $\bar{X}$ = 3,97 · 10 <sup>-4</sup> $\bar{E}$ = 2,50%

№ серии	Навеска порошка таблеток	Найдено кобальта, мг	Найдено кобальта-30, г, х	$\bar{X}$ , г	R	Qi	Метрологические характеристики
040505	0,2988 0,3036 0,3005	2,4678 2,4877 2,4472	0,01488 0,01500 0,01476	0,014880	0,00048	0,500 0,500	$S^2 = 1,02 \cdot 10^{-8}$ $S_{\bar{x}} = 0,63 \cdot 10^{-4}$ $\Delta \bar{X} = 2,72 \cdot 10^{-4}$ $\bar{E} = 1,82\%$
050505	0,3015 0,3024 0,3012	2,5334 2,5400 2,5035	0,01528 0,01532 0,01516	0,015253	0,00016	0,250 0,750	$S^2 = 0,694 \cdot 10^{-8}$ $S_{\bar{x}} = 0,48 \cdot 10^{-4}$ $\Delta \bar{X} = 2,07 \cdot 10^{-4}$ $\bar{E} = 1,36\%$
Таблетки по 0,020г							
060505	0,3549 0,3510 0,3490	3,2141 3,2480 3,2811	0,01938 0,01959 0,01979	0,019587	0,00041	0,487 0,512	$S^2 = 4,86 \cdot 10^{-8}$ $S_{\bar{x}} = 1,27 \cdot 10^{-4}$ $\Delta \bar{X} = 2,31 \cdot 10^{-4}$ $\bar{E} = 1,14\%$
070505	0,3613 0,3587 0,3608	3,5166 3,5425 3,5077	0,02121 0,02136 0,02115	0,021240	0,00065	0,714 0,286	$S^2 = 1,17 \cdot 10^{-8}$ $S_{\bar{x}} = 0,62 \cdot 10^{-4}$ $\Delta \bar{X} = 2,68 \cdot 10^{-4}$ $\bar{E} = 1,26\%$
080505	0,3628 0,3608 0,3600	3,5381 3,5812 3,5680	0,02134 0,02160 0,02152	0,021487	0,00026	0,307 0,692	$S^2 = 1,77 \cdot 10^{-8}$ $S_{\bar{x}} = 1,01 \cdot 10^{-4}$ $\Delta \bar{X} = 4,34 \cdot 10^{-4}$ $\bar{E} = 2,02\%$
090505	0,3485 0,3498 0,3472	3,0424 3,0623 3,0540	0,01835 0,01847 0,01842	0,018413	0,00012	0,416 0,583	$S^2 = 0,364 \cdot 10^{-8}$ $S_{\bar{x}} = 1,04 \cdot 10^{-4}$ $\Delta \bar{X} = 4,49 \cdot 10^{-4}$ $\bar{E} = 2,44\%$
100505	0,3509 0,3533 0,3527	3,3491 3,3707 3,3408	0,02020 0,02038 0,02015	0,020227	0,00018	0,722 0,277	$S^2 = 0,864 \cdot 10^{-8}$ $S_{\bar{x}} = 0,54 \cdot 10^{-4}$ $\Delta \bar{X} = 2,31 \cdot 10^{-4}$ $\bar{E} = 1,14\%$

Методика определения феррамида в капсулах ФЕРАСК®: около 0,1 г (точная навеска) содержимого капсулы ФЕРАСК® озоляли в платиновом тигле в муфельной печи при 450-500°C. Остаток обрабатывали 5 М HCl, выпаривали досуха, приливали 10 мл 2 М HCl, фильтровали в мерную колбу на 100 мл,

тигель промывали водой, промывные воды объединяли с фильтратом и доводили объем до метки водой. Количество железа определили по масс-спектрометрическим методом. ( $C_x = 0,12$  мкг/мл;  $C_{\text{обн}} = 0,005$  мкг/мл) (таблица 2).

Таблица 2.

**Результаты количественного определения феррамида в капсулах ФЕРАСК® масс-спектрометрически**  
 ( $Q_{(0,95; 5)} = 0,94$ )

№ серии	Навеска сдержимого капсулы, г	Найдено железа, мг	Найдено феррамида, г, х	$\bar{X}$ , г	R	Qi	Метрологические характеристики
011106	0,1008 0,1015 0,1005	1,410 1,409 1,407	0,09377 0,09365 0,09350	0,093640	0,00027	0,444 0,555	$S^2 = 1,0 \cdot 10^{-8}$ $S_{\bar{x}} = 0,58 \cdot 10^{-4}$ $\Delta \bar{X} = 0,25 \cdot 10^{-3}$ $\bar{E} = 0,27\%$
021106	0,1022 0,1016 0,1010	1,431 1,422 1,414	0,09507 0,09451 0,09395	0,094510	0,00112	0,500 0,500	$S^2 = 31,36 \cdot 10^{-8}$ $S_{\bar{x}} = 3,23 \cdot 10^{-4}$ $\Delta \bar{X} = 1,39 \cdot 10^{-3}$ $\bar{E} = 1,47\%$
031106	0,1025 0,1017 0,1010	1,435 1,424 1,415	0,09535 0,09460 0,09405	0,094667	0,00130	0,577 0,423	$S^2 = 45,46 \cdot 10^{-8}$ $S_{\bar{x}} = 3,92 \cdot 10^{-4}$ $\Delta \bar{X} = 1,69 \cdot 10^{-3}$ $\bar{E} = 1,78\%$

№ серии	Навеска сдержимого капсулы, г	Найдено железа, мг	Найдено феррамида, г, х	$\bar{x}$ , г	R	Q <sub>i</sub>	Метрологические характеристики
041106	0,1018 0,1002 0,0999	1,425 1,403 1,398	0,09470 0,09321 0,09291	0,093607	0,00179	0,832 0,168	$S^2 = 90,82 \cdot 10^{-8}$ $S_{\bar{x}} = 5,50 \cdot 10^{-4}$ $\Delta \bar{x} = 2,36 \cdot 10^{-3}$ $\bar{E} = 2,52\%$
051106	0,1034 0,1020 0,1014	1,448 1,428 1,420	0,09618 0,09488 0,09432	0,095127	0,00186	0,699 0,301	$S^2 = 91,05 \cdot 10^{-8}$ $S_{\bar{x}} = 5,51 \cdot 10^{-4}$ $\Delta \bar{x} = 2,37 \cdot 10^{-3}$ $\bar{E} = 2,49\%$

Статистическая обработка результатов количественного определения кобальта-30 в таблетках и феррамида в капсулах ФЕРАСК®, проведенная в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 1, с. 199, показала, что вычисленные значения контрольного критерия для идентификации грубых ошибок Q<sub>i</sub> не превышают табличное значение Q<sub>(0,95; 3)</sub>=0,94, поэтому выборка малого объема (n<10) однородна, не отягощена грубой ошибкой и значения  $\bar{x}$ , S<sup>2</sup> и S $\bar{x}$  достоверны. Относительная стандартная ошибка масс-спектрометрического метода не превышает 2,5% для анализа таблеток кобальта-30 и 2,55% для анализа капсул ФЕРАСК® [7-11].

Оценка относительной безопасности для человека, потенциальной активности и характера действия нового лекарственного средства определяются в результате фармакологических испытаний и токсикологических тестов на животных.

Острая токсичность препарата кобальт-30 определялась при пероральном введении из-за малой растворимости препарата (~0,1%) не было возможности установить ЛД<sub>50</sub> при подкожном и внутрибрюшинном введении. Установлено, что при пероральном введении препарата ЛД<sub>50</sub>=1017 мг/кг, тогда как для хлористого кобальта ЛД<sub>50</sub>=473 мг/кг.

Под влиянием препарата в дозе 6,0 мг/кг и 12 мг/кг в периферической крови повышается содержание гемоглобина на 12,5-13,5%. Увеличение эритроцитов под действием тех же доз препарата Co-30 составило 1,1-1,2 млн в 1 мм<sup>3</sup> крови. Отмечено, что препарат весьма эффективно действует на лейкопоз, число лейкоцитов повышается на 5-7 тыс. по сравнению с контролем. Таким образом, установлено, что препарат кобальт-30 обладает выраженным крове-стимулирующим действием, особенно эффективно стимулирует лейкопоз и способствует ускоренному

восстановлению количества лейкоцитов в периферической крови.

Острая токсичность капсул ФЕРАСК® изучены на 56 мышах массой 18-22 г обоего пола. Препарат вводили орально в дозе мышам в дозе 500-1000 мг/кг. Наблюдение за состоянием животных вели в течение 2<sup>x</sup> дней в лаборатории и в течение 14 дней в условиях вивария.

Установлено, что общее поведение опытных мышей, получавших фераск, не отличалось от контрольных животных. За период наблюдения все животные остались живыми, поэтому не удалось установить ЛД<sub>50</sub>. В конце опыта производили макроскопические осмотры желудка, кишечника и других жизненноважных внутренних органов.

Выявлено, что внутренние органы животных, получавших капсулы ФЕРАСК®, не имели признаков отличия, которые могли быть вызваны воздействием препарата. Серозные покровы гладкие, прозрачные, кишечный аппарат тонкий и блестящий, на слизистой оболочке желудка хорошо различимы ямки и складки. Таким образом, капсулы ФЕРАСК® при оральном введении относительно малотоксичны.

**Выводы.** Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что разработанные методики масс-спектрометрического определения кобальта-30 в таблетках и феррамида в капсулах ФЕРАСК® обладают довольно высокой чувствительностью и точностью и могут быть использованы для оценки препаратов по показателям: “Растворение”, “Однородность дозирования” и “Количественное определение”

На основании проведенных экспериментальных исследований установлено, что препараты кобальт-30 и ФЕРАСК® безопасны, хорошо переносятся больными, удобны в применении, эффективно стимулируют лейкопоз.

### Список литературы:

1. Саипова Д.Т. Ретроспективный анализ в стационарных условиях// Материалы научно-практической конференции: “Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации”. – Ташкент, 2008. – С. 228-229.
2. Саипова Д.Т., Пайзиев Д.И. Анализ ценовой политики на рынке противоанемических лекарственных препаратов Узбекистана в условиях мирового финансово-экономического кризиса// Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2009. – №2. – С. 13-18.
3. Методика определения микроэлементов в диагностируемых биосубстратах методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Методические рекомендации. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России. 2003. - с. 22. <https://meganorm.ru/Data2/1/4293739/4293739079.pdf>

4. Козлов В.В., Мухамеджанова Д.В. Аналитическая база Института геологии и геофизики им. Х.М.Абдуллаева АН РУз // Современные аналитические методы и приборы в геологии и охране окружающей среды: Тез. докл. научного Семинара 12-14-октября, 1998. – Ташкент, 1998. – С. 10.
5. Музгин В.Н., Емельянова Н.Н., Пупышев А.А. Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой - новый метод в аналитической химии // Аналитика и контроль. №3-4. 1998. – С.3-25.
6. Мухамедова Б.И. Количественного анализа лекарственных препаратов кобальт-30 и ФЕРАСК // Материалы республиканской научно-практической конференции с участием международных ученых «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы» - Ташкент, 2019. – С.213-214.
7. Смаглюк Н.Г. Разработка лечебного питания для профилактики и лечения железодефицитной анемии // Матер. 3-го Российского научного форума “Гастро-2001”. Санкт-Петербург. 2001. С.79.
8. Смаглюк Н.Г., Садриддинов А.Ф., Туйджанова Х.Х., Мухамедова Б.И. Опыт применения препарата Кобальт-30 в качестве стимулятора лейкопоза. //Санкт-Петербургская ассамблея-2004 «Врач-Провизор-Пациент»: Тез. докл. СПб; 2004. 75с.
9. Садриддинов А.Ф, Смаглюк Н.Г., Исамухамедова М.А., Мухамедова Б.И. Клиническая эффективность кобальта-30 при лечении больных вторичной лейкопенией / XII-Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. М; 2005. 231с.
10. Смаглюк Н.Г., Шайхова Г.И., Толиббаев Н., Абдуллабекова Д.К. Новые методы анализа препарата ферамид// Кимё ва фармация, – Ташкент, 1995, – № 1-2, – С. 7-10.
11. Смаглюк Н.Г. Сравнительная оценка различных методов стандартизации и контроля качества лекарственного препарата “Ферамид”// Материалы Межреспубликанской научной конференции “Проблемы стандартизации и контроля качества лекарств”. – М., 1991, – Т. 1. – С. 90-91.