



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

UDK: 615.2:543.06:616.3

ВЫБОР И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОСТАВА СУСПЕНЗИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ВИСМУТ



Ризаева Нилуфар Мухутдиновна

*Доктор фармацевтических наук,
Доцент Ташкентского фармацевтического института.*

Email: nilufar1979@list.ru

Tel.: +998 903563012

ORCID: 0000-0002-0529-2896



Хусаинова Райхона Ашрафовна

*Доктор фармацевтических наук,
Профессор Ташкентского фармацевтического института*

Email: xusainova_79@inbox.ru

Tel.: +998 901287848

ORCID: 0000-0003-2722-4568



Назаров Шахзод Бахронович

*Магистр Университета Осие
Электронная почта: baxronov@mail.ru*

Tel.: +998 907115723

ORCID: 0009-0009-7032-2703



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Rizayeva Nilufar Muxutdinovna

*Farmatsevtika fanlari doktori,
Toshkent farmatsevtika instituti dotsenti.*

Email: nilufar1979@list.ru

Tel.: +998 903563012

ORCID: 0000-0002-0529-2896

Xusainova Rayxona Ashrafovna

*Farmatsevtika fanlari doktori,
Toshkent farmatsevtika instituti professori*

Email: xusainova_79@inbox.ru

Tel.: +998 901287848

ORCID: 0000-0003-2722-4568

Nazarov Shaxzod Baxronovich

*Osiyo universiteti magistri
Elektron pochta: baxronov@mail.ru*

Tel.: +998 907115723

ORCID: 0009-0009-7032-2703

Аннотация. Обеспечение населения качественными лекарственными средствами является одной из важнейших задач системы здравоохранения нашей страны. Как известно, висмут применяется для лечения воспалительных заболеваний кишечника (колита, энтерита), а также язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Соли висмута - практически единственное активное вещество, способное воздействовать на бактерию *Helicobacter Pylori*, вызывающую язвы желудка. В свою очередь, применение висмута в сочетании с антибиотиками позволяет повысить скорость заживления язв, вызванных этими бактериями.

Согласно данным, представленным в литературе, одной из актуальных задач современной фармации сегодня является разработка новых, высокоэффективных и нетоксичных препаратов для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта. Исследователи нашей страны получили новое координационное соединение на основе биометалла висмута (III) и метронидазола, гистидина.

Ключевые слова: гистидин, метронидазол, суспензия, разработка состава, оценка качества, стандартизация.

Введение. Как известно, современная медицина располагает очень широким арсеналом препаратов на основе висмута. Субсалицилаты висмута применяются для лечения диареи, а коллоидный субцитрат висмута – для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. В последнее десятилетие, в связи с выявлением бактерии *Helicobacter pylori* в язвенном кратере как основного этиологического фактора, играющего важную роль в патогенезе язвенной болезни, коллоидные препараты висмута получили широкое применение в качестве антибактериальных средств (дедол, вентрисол, бисморфалк). В последние годы были созданы новые противовоспалительные, противораковые и противосифилитические средства на основе висмута.

Сегодня узбекский рынок насыщен большим количеством лекарственных препаратов, содержащих различные микроэлементы, производимых в нашей стране и за рубежом (олиговит, дуовит, антиокс, магне В6 и др.). Микроэлементы в лекарственных препаратах присутствуют в виде неорганических солей и используются для компенсации дефицита металлов при таких заболеваниях, как анемия, хроническая усталость, заболевания печени и желудка. Однако в этой форме микроэлементы обладают высокой токсичностью. Поэтому поиск новых биологически активных соединений координационной природы остается



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

актуальным в Республике Узбекистан, странах СНГ и далеко за рубежом [3; 74–87-с., 4; 1396-с.].

Висмут (нем. Wismut; лат. Bismuthum), Bi, - серебристо-розовый металл с атомной массой 208,980, расположенный под номером 83 в периодической таблице. Висмут и его соединения считаются относительно безопасными для человека, что делает их особенно привлекательными для медицинского применения. Их низкая токсичность объясняется, в частности, нерастворимостью в водных растворах и биологических жидкостях [4; 1396-с.]. Соединения висмута используются в качестве катализаторов в различных медицинских и технологических процессах, например, при синтезе противоопухолевых молекул [8; 264–274-с.], кортикостероидов [9; 8488–8491-с., 10; 6169–6178-с.] и противоэпилептических препаратов [5; 656-с.].

Современный уровень промышленного и технического развития требует использования высокочувствительных методов анализа, позволяющих обнаруживать следовые количества различных веществ. Для этих целей широко используются оптические методы анализа, основанные на взаимодействии энергии света с анализируемым веществом. Фотоэлектроколориметрия и спектрофотометрия основаны на взаимодействии излучения с гомогенными системами, а турбидиметрия и нефелометрия - на взаимодействии с дисперсными системами [6; 379–380-с., 7; 84943–84958-с.].

Анализ литературных данных показывает, что при определении подлинности координационных соединений в основном используются качественные реакции, в которых участвует неорганическая часть молекулы – металл, и органическая часть – лиганд.

Материалы и методы. В фармацевтической практике суспензия производится в нескольких случаях. Если в рецепте указана дисперсионная среда (растворитель), то нерастворимые лекарственные средства, например, водонерастворимое основание нитрата висмута, тальк, оксид цинка, камфора, ментол, белая глина, крахмал.

В некоторых случаях получить стабильную суспензию без использования вспомогательных веществ невозможно. В качестве стабилизирующих вспомогательных веществ в суспензиях используются буферные растворы, стабилизаторы (преобразователи вязкости дисперсионной среды, поверхностно активные вещества и др.), ароматизаторы, консерванты, антиоксиданты, красители и другие вещества, разрешенные для использования в медицине.

В некоторых случаях, когда суспензии назначаются врачом, негативное воздействие желудочного сока на лекарственные препараты снижается. Существенным недостатком суспензий является седиментация и микробиологическая нестабильность. Именно поэтому в современной медицине, как при приеме внутрь, так и при нанесении на кожу, большое значение придается стабильности суспензии как фактору более точного дозирования лекарственных средств, равномерного распределения по слизистым оболочкам и поверхности тела. По эффективности терапевтического эффекта и скорости действия препарата суспензии занимают промежуточное положение между порошками и растворами. Перед применением суспензию встряхивают в течение 1-2 минут, при этом частицы твердой фазы должны быть равномерно распределены в жидкой дисперсионной среде. Седиментационная стабильность суспензии, как по времени, так и по размеру частиц твердой фазы, должна быть указана в специальных статьях ДФ.

Результаты. Следующим этапом нашего исследования стал отбор и научное обоснование вспомогательных веществ, улучшающих стабильность и внешний вид висмутсодержащей суспензии. Для этой цели были подготовлены образцы висмутсодержащей суспензии массой 100 г. С учетом физиологической безопасности и совместимости при пероральном применении в качестве стабилизаторов-загустителей суспензии были



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

рассмотрены следующие вспомогательные вещества: карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), метилцеллюлоза (МЦ), желатин, поливиниловый спирт, трагакант, нипагин, нипазол, бензоат натрия, сорбиновая кислота, глицерин, 70% раствор сорбитола и сахарный сироп.

1-стол

Примерный состав суспензии, содержащей висмут

	Название вещества	Ингредиенты				
		1	2	3	4	5
1.	Висмутсодержащее вещество (висмут (III) и метронидазол, гистидин)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
2.	Карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ)	1.5				
3.	Метилцеллюлоза (МЦ)		1.5		3.0	
4.	Поливиниловый спирт		1,5			3.0
5.	Трагакант			1.5		
6.	Нипагин		0,12	0,15		
7.	Нипагин+нипазол		0,03			
8.	Бензоат натрия	0,15				
9.	Желатоза				0,15	
10.	сорбиновая кислота					0,15
11.	Глицерин					
12.	70%-ный раствор сорбитола	20.0		20.0		
13.	Сахарный сироп		20.0		15.0	15.0
14.	Вода (до 100 г)	До 100 мл	До 100 мл	До 100 мл	До 100 мл	До 100 мл
	Общий вес	100 г	100 г	100 г	100 г	100 г

Полученные суспензии были протестированы на седиментационную стабильность. Полученные смеси лекарственного средства и вспомогательных веществ суспендировали, перемешивали в течение 5 минут со скоростью 3000 об/мин, и седиментацию контролировали в течение 24 часов. Эксперименты проводили на 5 полученных образцах, проверяли их качество. Вспомогательные вещества в суспензиях №2, №3 имели приблизительно одинаковый стабилизирующий эффект при установленной концентрации. Суспензии №1, №4, №5 обладали меньшей седиментационной стабильностью и характеризовались неравномерным распределением активного вещества в дисперсионной среде. Следует также отметить, что оптимальная концентрация КМЦ и МС находилась в диапазоне 1,5%-3%. Учитывая, что количество стабилизаторов нипагина и нипазола в наших суспензиях находилось в пределах требуемого уровня, но принимая во внимание негативное фармакологическое действие КМЦ на желудок, мы сочли предпочтительным готовить суспензию вместе со стабилизатором МЦ по составу №2.

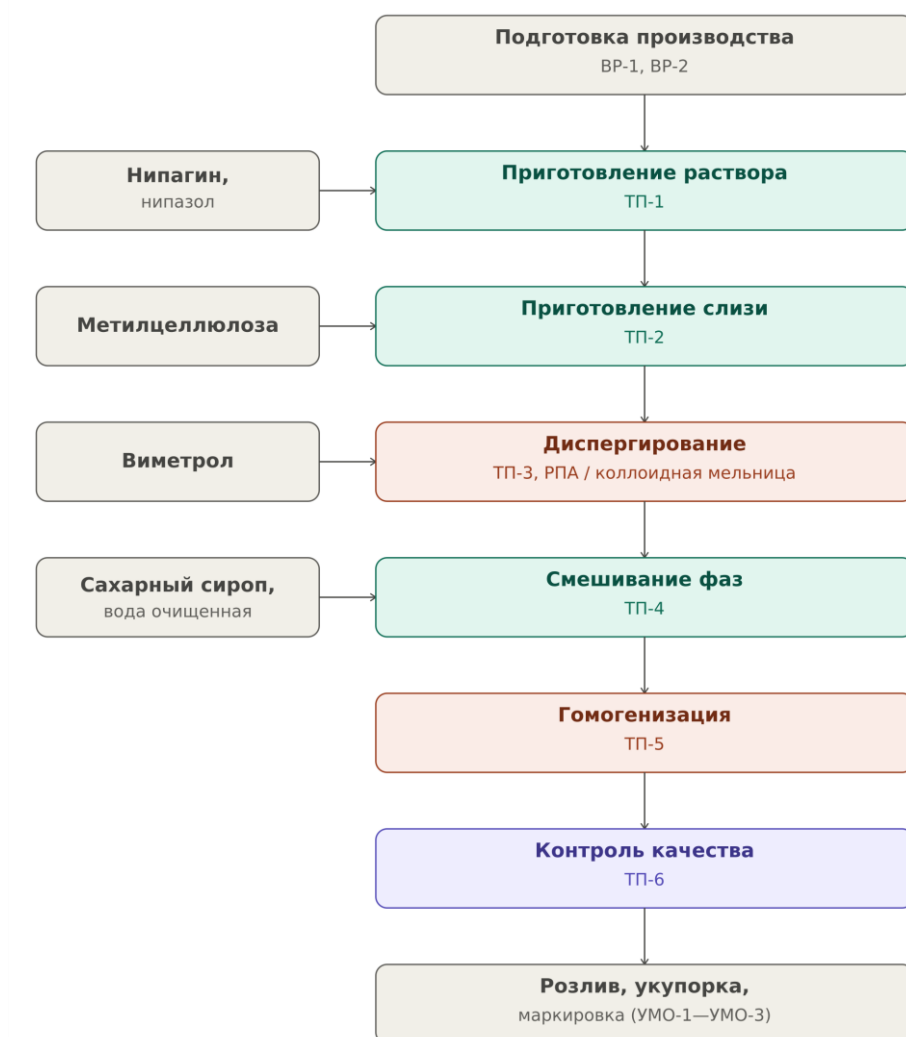
Обсуждение. Технология приготовления суспензии содержащий висмут.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740



BP - Вспомогательные работы

BP-1. Санитарная подготовка помещений и оборудования (реакторы с мешалками и рубашками, коллоидная мельница/РПА, гомогенизатор, линия розлива), подготовка персонала.

BP-2. Входной контроль сырья: висмута содержащая субстанция ((висмут (III) и метронидазол, гистидин)а), МЦ, ПВС, нипагин, нипазол, сахарный сироп, вода очищенная - проверка по показателям качества согласно НД.

ТП - Технологический процесс

ТП-1. Приготовление раствора консервантов

Нипагин (или смесь нипагин+нипазол) растворяют в небольшом объеме горячей воды очищенной (60–70 °С) при перемешивании - консерванты плохо растворимы в холодной воде. Раствор охлаждают перед введением в основную массу.

ТП-2. Приготовление слизи метилцеллюлозы

МЦ засыпают в отмеренный объем холодной воды очищенной, оставляют набухать 30–40 мин при перемешивании; при необходимости - кратковременный подогрев (не выше допустимой температуры) с последующим охлаждением.

ТП-3. Приготовление раствора поливинилового спирта



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

ПВС растворяют при нагревании (70-80 °С) в отдельном реакторе при постоянном перемешивании до полного растворения, затем охлаждают до комнатной температуры.

ТП-4. Приготовление сахарного сиропа

Сахарный сироп готовят растворением сахара в воде очищенной при нагревании до полного растворения, фильтруют, охлаждают (либо контролируют плотность/концентрацию, если сироп поступает готовым полуфабрикатом). В этом составе именно сироп берёт на себя всю функцию повышения вязкости дисперсионной среды и корригирования вкуса.

ТП-5. Диспергирование действующего вещества

Субстанцию вимутсодержащее вещество (висмут (III) и метронидазол, гистидин) вводят в реактор-смеситель вместе с частью раствора МЦ и/или ПВС, пропускают через **роторно-пульсационный аппарат (РПА)** или **коллоидную мельницу** для получения тонкодисперсной однородной пульпы заданного размера частиц.

ТП-6. Объединение фаз

В реакторе с турбинной/якорной мешалкой последовательно смешивают: диспергированную пульпу вимутсодержащее вещество (висмут (III) и метронидазол, гистидин), оставшийся раствор МЦ и ПВС, раствор консервантов сахарный сироп, при постоянном перемешивании. Доводят водой очищенной до расчётного объёма партии.

ТП-7. Гомогенизация

Суспензию пропускают через гомогенизатор высокого давления (или повторно через коллоидную мельницу) для устранения агрегатов частиц и повышения седиментационной устойчивости.

ТП-8. Стандартизация

Контроль: содержание вимутсодержащее вещество (висмут (III) и метронидазол, гистидин), размер частиц, pH, вязкость, седиментационный объём и ресуспендируемость, содержание консервантов, органолептика, микробиологическая чистота.

УМО - Упаковка, маркировка, отгрузка

УМО-1. Розлив во флаконы тёмного стекла на автоматической линии с непрерывной циркуляцией в напорном бачке (равномерное дозирование при склонности к седиментации).

УМО-2. Укупорка завинчивающимися крышками с контролем первого вскрытия; нанесение серии, даты изготовления, срока годности.

УМО-3. Маркировка «Перед употреблением взбалтывать»; упаковка с инструкцией; передача на карантинный склад до разрешения ОКК; отгрузка.

В соответствии с современными требованиями «Стандартов качества фармацевтических препаратов», Основные правила ТСт 42-01:2002, для определения содержания висмута была проведена стандартизация механической смеси висмута с метронидазолом и этилендиаминтетрауксусной кислотой, обладающей противовоспалительной активностью [2; 18-с.].

Для определения подлинности препаратов, исходя из состава этого вещества, полученные соединения предварительно минерализовали (с использованием концентрированных азотной и серной кислот), а затем проводили качественную реакцию с висмутом, как описано в 1-м издании Фармакопеи Узбекистана, том 2, часть 1 [1; 1248-с.].

Способ. 0,05 г висмутсодержащего порошка растворяют в 10 мл 1 М раствора соляной кислоты при нагревании на водяной бане, затем раствор охлаждают и фильтруют. Фильтрат дает реакцию, характерную для Bi (III). К 1 мл полученного раствора добавляют 20 мл воды. Образуется белый или слегка желтоватый осадок, который становится коричневым при добавлении раствора сульфида натрия.

Определение количества висмута в суспензии, содержащей вещество висмута, комплексонометрическим методом. 0,1 г (а.т.) порошка помещают в термостойкую колбу,



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

добавляют 2 мл концентрированной азотной кислоты и растворяют нагреванием на песчаной бане. После полного растворения порошка жидкость выпаривают, а оставшийся остаток растворяют в 50 мл очищенной воды. К полученному раствору добавляют 20 мл ацетатного буферного раствора (pH 5-6) и титруют 0,05 М раствором Трилона В до изменения цвета с красного на лимонно-желтый (индикатор - темно-желтый ксилон).

1 мл 0,05 М раствора Трилона В соответствует 0,01045 г висмута, который в данном препарате должен содержать 0,88-1,03 г.

Содержание висмута в лекарственном препарате рассчитывается по следующей формуле:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot P}{a}$$

здесь,

V - объем раствора Трилона В концентрацией 0,05 М, используемого для окрашивания;

a) точный вес препарата, взятого для анализа;

T - титр титруемого раствора;

K - поправочный коэффициент титруемого раствора;

R - однократная доза суспензии, содержащей висмут.

Таблица 2

Результаты количественного анализа висмута в суспензии, содержащей вещество висмута (висмут (III) и метронидазол, гистидин) (комплексометрический метод).

Лекарственное вещество	Мой точный вес, мистер.	Состав суспензии, г	Математическая статистическая оценка
Вимутсодержащее вещество	0.1005	0,980	$\bar{X} = 0,995$
	0.1008	0,992	$S = 0,0011,$
	0.1005	0,987	$S_{\bar{X}} = 0,00045,$
	0.1007	0,985	$\Delta X = 0,00278,$
	0.1019	1031	$\Delta \bar{X} = 0,00125,$
			$\varepsilon\% = 3,00,$
			$\bar{\varepsilon} = 1,34\%$

Содержание. Определение количества висмута в суспензии, содержащей висмут, гравиметрическим методом. Суть гравиметрического метода заключается в осаждении исследуемого вещества из его раствора под действием соответствующего реагента, последующем его отделении, промывании, сушке до постоянной массы, взвешивании и определении его количества на основе массы полученного раствора.

Хотя гравиметрический метод отличается от других тем, что обеспечивает несколько более точные и прецизионные результаты, процесс анализа является трудоемким и занимает много времени. Поэтому он редко используется в фармацевтическом анализе.

Метод: 0,2 г (н.) порошка, предварительно доведенного до постоянной массы, помещают в фарфоровый тигель. Тигель с порошком помещают в муфельную печь и нагревают до постоянной массы в течение 4 часов при температуре (800-1000°C). Известно, что при таком способе определения количества соединения висмута превращаются в оксид висмута (III)



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

(желтый порошок). После нагревания тигель с порошком последнего вещества переносят в эксикатор до полного охлаждения, после чего его взвешивают.

Количество висмута рассчитывается по следующей формуле;

$$X = \frac{A \cdot F \cdot R}{a}$$

В данном случае: А - это вес препарата после нагревания;

а) вес препарата, взятого для анализа;

F – коэффициент пересчета (для висмута – 0,8970);

R - это средний вес порошка.

Таблица 3

Определение количества висмута в суспензии, содержащей висмут (гравиметрический метод)

Испытуемое вещество	Мой точный вес, мистер.	Количество висмута в суспензии, г.	Математическая статистическая оценка
Висмутсодержащее вещество	0.2115	1.20	$\bar{X} = 1,06,$
	0.2050	0,985	$S = 0,00158$
	0.2045	0,995	$S_{\bar{X}} = 0.00070$
	0.2100	1.14	$\Delta X = 0,0044$
	0.2017	0,98	$\Delta \bar{X} = 0,00195$
			$\varepsilon\% = 4,71$
			$\bar{\varepsilon} = 2,11\%$

Полученные результаты показывают, что состав висмутсодержащей суспензии для лечения гастрита был выбран, были изучены ее качественные и количественные параметры, и установлено, что она полностью соответствует требованиям.

Заключение.

Для получения суспензионной лекарственной формы на основе висмута был подобран оптимальный состав, а также разработаны оптимальные технологические стадии и условия. Определены показатели качества суспензионной лекарственной формы на основе висмута и биологически активных веществ. Разработаны гравиметрический и комплексометрический методы определения количества висмута в приготовленной суспензии, а также представлены математические статистические показатели.

Предложена унифицированная методика контроля качества суспензии по таким показателям, как подлинность, посторонние примеси и количественное определение. Разработанные методы валидированы по показателям правильности, точности, чувствительности, линейности и воспроизводимости.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Литература

1. Государственная фармакопея Республики Узбекистан. Первое издание, том II, часть 1. Ташкент, 2022. 1248 с.
2. Дусматов А.Ф. Синтез, структура и стандартизация лекарственных средств на основе координационных соединений 3d-металлов и висмута (III): автореферат диссертации на соискание степени доктора фармацевтических наук. Ташкент, 2008. 18 с.
3. Инструкция по экспертизе, клиническим испытаниям, регистрации и перерегистрации лекарственных средств и веществ зарубежных стран и стран СНГ: утверждена Министерством здравоохранения 3 августа 1998 г. // Фармацевтическая деятельность в Республике Узбекистан. Ташкент, 2002. Т. 2. С. 74–87.
4. Лекарственные средства в России: справочник «ВИДАЛ». М.: Астра: Сельскохозяйственная служба, 2005. 1396 с.
5. Руководство по инструментальным методам исследования при разработке и экспертизе качества медицинских препаратов / под ред. С.Н. Быковского, И.А. Василенко, М.И. Харченко, А.Б. Белова, И.Е. Шохина, Е.А. Дориной. М.: Перо, 2014.
6. Федоров П.И. Висмут // Кнунянц И.Л. (ред.). Химическая энциклопедия: в 5 т. М.: Советская энциклопедия, 1988. Т. 1. С. 379–380.
7. Matias M, Campos G, Santos AO, Falcão A, Silvestre S, Alves G. Потенциальные противоопухолевые 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-оны: синтез, биологическая оценка in vitro и исследования QSAR. RSC Adv. 2016;6:84943–84958. <https://doi.org/10.1039/C6RA14596E>.
8. Matias M, Campos G, Silvestre S, Falcão A, Alves G. Ранняя доклиническая оценка дигидропиримидин(ти)онов как потенциальных кандидатов в противосудорожные препараты. Eur J Pharm Sci. 2017;102:264–274. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.03.014>.
9. Pinto RM, Salvador DJ, Le Ru S, Payshao DJ. Катализируемое трифлатом висмута(III) прямое превращение кортикостероидов в высокофункционализированные 17-кетостероиды путем расщепления боковой цепи C17-дигидроксиацетона. J Org Chem. 2009;74(21):8488–8491. <https://doi.org/10.1021/jo9018478>.
10. Pinto RMA, Salvador JAR, Le Roux C, Carvalho RA, Beja AM, Paixão JA. Перегруппировка 16a,17a-эпокси-20-оксостероидов, катализируемая трифлатом висмута(III). Синтез и структурное определение новых 16a-замещенных 17a-алкил-17b-метил-D13-18-норстероидов. Tetrahedron. 2009;65(31):6169–6178. <https://doi.org/10.1016/J.TET.2009.05.043>.