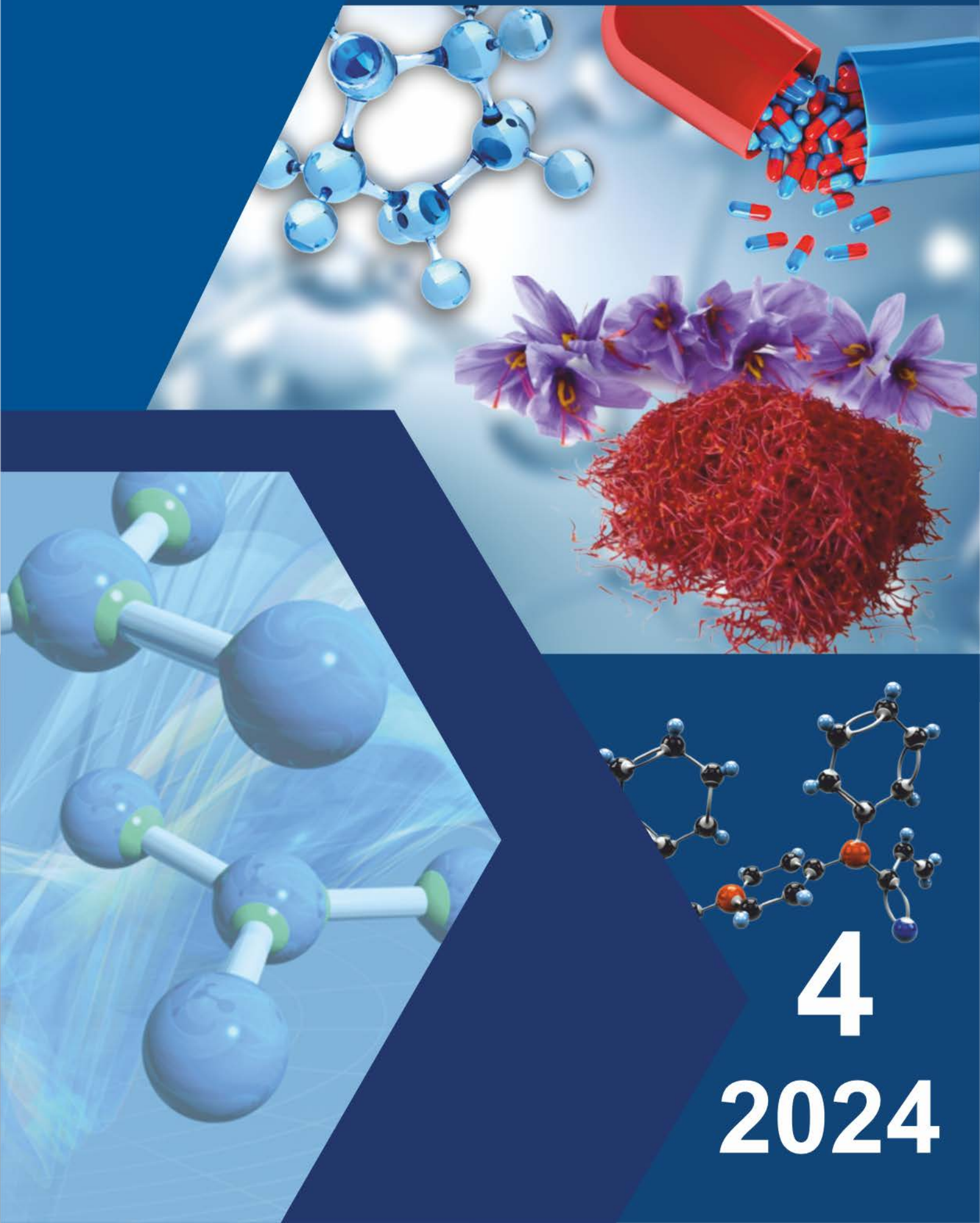


Farmatsiya



4
2024

УДК 615.015.33.14.75.

ЭФАВИРЕНЗ КАПСУЛАЛАРИ УЧУН «ЭРУВЧАНЛИК» СИНОВИНИ ЎТКАЗИШ ШАРОИТЛАРИНИ БЕЛГИЛАШ

Комилова М.М., Кариева Ё.С., Мирзакамалова Д.С.

Тошкент фармацевтика институти

mm.muxamadieva@mail.ru

Ушбу мақолада антиретровирус таъсирга эга эфавиренз капсулалари учун «Эрувчанлик» синовини ўтказиш шароитларини белгилаш бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари келтирилди. Тадқиқотларда Ўзбекистон Республикаси Давлат Фармакопеясининг I нашрида келтирилган усулдан фойдаланилди: бунда «Айланадиган кажава» қурилмаси қўлланилди. In vitro тажрибаларида эриш муҳитига ажралиб чиқган эфавиренз миқдори юқори самарали суюқлик хроматографияси усулида аниқланди. Олинган натижалар бўйича «Эрувчанлик» синовини ўтказишнинг қуйидаги оптимал шароитлари белгиланди: эриш муҳити - 1% натрий лаурилсулфат эритмаси, унинг ҳажми - 600 мл, тажрибаларни олиб бориш ҳарорати - 37 ± 1 °C, «Айланадиган кажава» қурилмасининг айланиш тезлиги - 50 айл/дақ, тажрибаларни ўтказиш вақти - 45 дақ. Эфавиренз капсулалари учун ишлаб чиқилган «Эрувчанлик» синови МЧЖ «SEEM» фармацевтик ишлаб чиқариш корхонасининг сифат назорати бўлимида синовдан ўтказилди.

Калит сўзлар: «Эрувчанлик» синови, эфавиренз, капсула, юқори самарали суюқлик хроматографияси, эриш муҳити, кажаванинг айланиш тезлиги, эрувчанлик антилогарифми.

Кириш. Бугунги кунда дори воситаларнинг биологик самарадорлигини аниқлашда асосий аҳамият дори шаклини қабул қилинганидан сўнг содир бўладиган жараёнларга қаратилмоқда, яъни препарат инсон организмнинг овқат ҳазм қилиш тизимининг суюқликлари билан бирлашганда содир бўладиган жараёнларга. Айниқса бу жараёнлар қаттиқ дори шаклидаги дори воситаларга таалуқлидир. Капсула ва таблеткаларнинг парчаланиши натижасида ички муҳитда уларнинг қаттиқ фрагментлари ёки заррачалари ҳосил бўлади ва сўнг эриб, фаол фармацевтик субстанцияни ажралиб чиқishi таъминлайди [1,2].

Қаттиқ дори шакли кўринишидаги препаратларнинг сифат ва миқдор кўрсаткичларнинг доимийлигини исботлаш учун «Эрувчанлик» синовини аҳамияти катта. Айнан шу сабабли, илк бор ишлаб чиқилган дори воситалари учун ушбу синовни ишлаб чиқиш учун биринчи навбатда оптимал шароитларни (эриш муҳити, унинг ҳажми, ускунанинг аралаштириш тезлиги ва б.) танлаш бўйича тадқиқотлар амалга оширилади [3-9].

Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда, навбатдаги **тадқиқотлар мақсади** этиб антиретровирус таъсирга эга эфавиренз капсулаларининг сифатини баҳолашда қўлланиладиган

“Эрувчанлик” синовини ўтказишда оптимал шароитларни белгилаш бўлди.

Материаллар ва усуллар. Тадқиқотларимиз объекти сифатида антитретровирус таъсирга эга эфавиренз капсулалари танлаб олинди. Тадқиқотлар ЎЗР ДФ I наشري 2.9.3. “Қаттиқ дори шакллари учун “Эрувчанлик” синови” мақоласи талаблари асосида олиб борилди. Бунда 6 дона капсуладан фойдаланилиб, “Айланадиган кажава” қурилмаси қўлланилди.

Эриш муҳити сифатида 1% натрий лаурилсулфат эритмаси олинди. Унинг ҳажми миқдорий таҳлил усулининг сезувчанлигидан келиб чиқиб, 600 мл деб белгиланди. Ҳарорат $37 \pm 1^{\circ} \text{C}$ ташкил қилди.

Эфавиренз капсулаларининг “Эрувчанлик” синови кажаванинг 4 хил айланиш тезлигида олиб борилди: 50, 100, 150, 200 айл/дақ.

Эфавирензнинг миқдорий таҳлили юқори самарали суюқлик хроматографияси усулида олиб борилди. Бунда хроматографик жараённинг қуйдаги шароитлари қўлланилди: колонка: Hypersil BDS C_{18} , (250 x 4,6 мм), 5 мкм; тизим тури - изократик; оқим тезлиги - 1,0 мл/дақ; детектирлаш - УБ, 252 нм; колонка ҳарорати - атроф муҳит ҳарорати; киритиладиган ҳажм - 20 мкл.

Стандарт эритма тайёрлаш. Эфавиренз ишчи стандартидан 25 мг тортиб олинди ва сифими 50 мл ли ўлчов колбасига солинди. Унга 10 мл қўзғалувчан фаза солинди ва эриб кетгунча ультратовуш билан ишлов берилди. Эритма ҳажми қўзғалувчан фаза билан белгигача етказилди ва аралаштирилди. Тайёр бўлган эритмадан 5 мл олиб, қўзғалувчан фаза билан 50 мл гача етказилди.

6 та капсула “Айланадиган кажава”га жойлаштирилди ва қурилма ишга туширилди. 5, 10, 15, 30, 45 ҳамда 60 дақиқадан сўнг эритувчи муҳитдан таҳминан 10 мл олиб, 0,45 мкм диаметри нейлон мембранали филтрдан филтрланди. 4 мл филтрат сифими 25 мл ўлчов колбасига солинди ва қўзғалувчан фаза билан белгигача етказилди. Олинган алиқвота миқдори тенг ҳажмдаги эриш муҳити билан тўлдирилиб борилди. Эфавирензни ушлаиш вақти таҳминан 8,5 дақ. ташкил қилади.

Капсулалардан ажралиб чиққан эфавиренз миқдори X (г) қуйидаги формула ёрдамида топилди:

$$X = \frac{S_{\text{нам}} * m_{\text{ст}} * 5 * 600 * 25 * P}{S_{\text{ст}} * 50 * 50 * v * b}$$

Бу ерда:

$S_{\text{нам}}$ – намуна эритма хроматограммасидаги эфавиренз чўққисини майдони;

$S_{\text{ст}}$ – стандарт эритма хроматограммасидаги эфавиренз чўққисини майдони;

$m_{\text{ст}}$ – стандарт намунанинг массаси, мг;

b – битта капсуладаги эфавиренз миқдори, мг;

V – эриш муҳитидан олинган алиқвота ҳажми, мл;

P – эфавирензнинг ишчи стандарт намунасида эфавиренз миқдори, %.

Натижалар ва уларнинг муҳокамаси. Кажаванинг турли айланиш тезликларида ажралиб чиққан эфавиренз миқдорини аниқланган натижалари 1 жадвалда келтирилган.

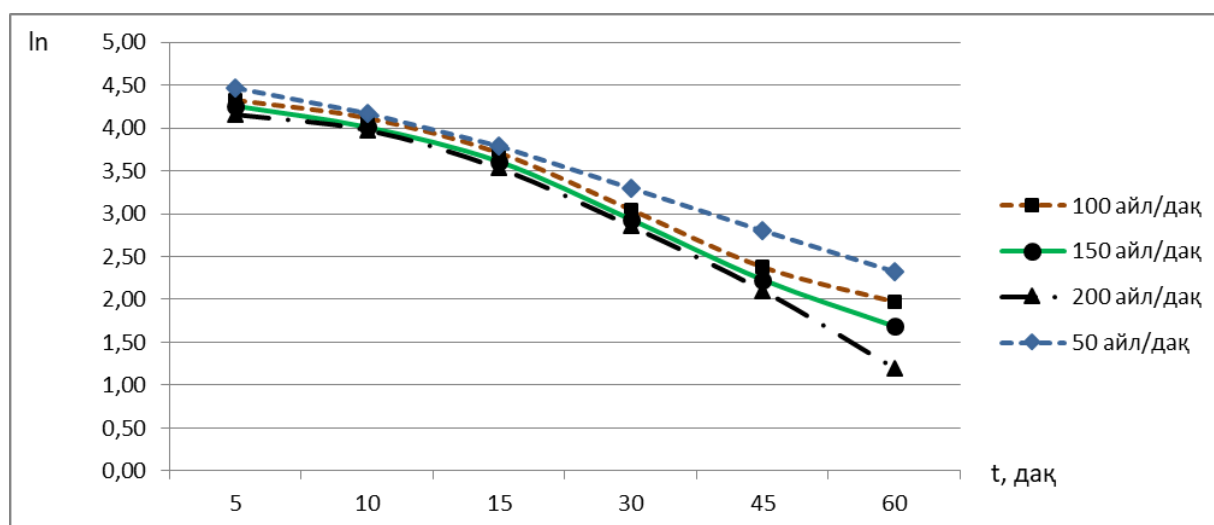
1-жадвал

Эфавиренз капсулаларидан фаол фармацевтик субстанциянинг ажралиб чиқишига кажаванинг айланиш тезлигининг таъсири

Кажаванинг айланиш тезлиги, айл/дақ	Муайян вақтдан кейин эриш муҳитида аниқланган эфавиренз миқдори, %					
	5 дақ	10 дақ	15 дақ	30 дақ	45 дақ	60 дақ
50	13,2	35,6	55,8	73,0	83,6	89,8
100	24,3	38,6	59,1	78,9	89,2	92,8
150	29,4	44,9	63,1	81,2	90,7	94,6
200	35,8	46,5	65,8	82,6	91,8	96,7

Жадвал 1 да келтирилган маълумотларга кўра, кажаванинг айланиш тезлиги ошиши билан эфавирензни эриш муҳитига ажралиб чиққан миқдори ҳам табиий равишда ошган. Масалан, кажаванинг айланиш тезлиги 50 айл/дақ тўғри келганда 5, 10, 15, 30, 45 ва 60 дақиқага тенг вақт оралиғида эриш муҳитида 13,2%, 35,6%, 55,8%, 73,0%, 83,6% ва 89,8% фаол фармацевтик субстанция аниқланган. Ушбу кўрсаткичлар кажаванинг 100 айл/дақ тенг бўлган тезликда 24,3%,

38,6%, 59,1%, 78,9%, 89,2%, 92,8% тенг бўлган. 150 айл/дақ ва 200 айл/дақ тенг бўлган тезликда 5 дақиқа ичида ажралиб чиққан эфавиренз миқдори 50 айл/дақ тезлигига нисбатан мос равишда 2,23 ва 2,71 баробар кўп бўлган. Тажриба бошидан 30 дақиқага ўтганидан сўнг бў кўрсаткичлар 1,11 ва 1,13; 60 дақиқадан сўнг эса 1,05 ва 1,08 гача ортган. Яъни вақт ўтиши билан эриш муҳитига ажралиб чиққан фаол фармацевтик субстанция миқдори катта фарқ қилмаган.



Расм 1. Эфавиренз капсулаларини эришининг антилогарифм эгри чизиги

Шуни таъкидлаш лозимки, кажаванинг ҳар бир айланиш тезлигида 45 дақиқа ичида эриш муҳитига 75% кўп миқдорда эфавиренз ажралиб чиқган.

Таҷрибаларда қўлланилган айланиш тезликлардан бирини танлашни илмий асослаш мақсадида эфавирензинг ажралиб чиқган миқдорини антилогарифм кўрсаткичлари ҳисобланди ва диаграмма кўринишида келтирилди (расм 1).

Логарифмик координаталар тизимида келтирилган натижалардан кўриниб турибтики, биринчи тартибли тенгламага кажаванинг 50 айл/дақ тенг бўлган айланиш тезлиги тўғри келмоқда.

Хулоса. Антиретровирус таъсирга эга эфавиренз капсулалари учун ушбу дори шакли сифати ва самарадорлигини баҳолашда қўлланиладиган “Эрувчаник” синовини ўтказишнинг оптимал шароитлари белгиланди. Булар қуйидагилар: эриш муҳити - 1% натрий лаурилсулфат эритмаси, унинг ҳажми - 600 мл, таҷрибаларни олиб бориш ҳарорати - $37 \pm 1^{\circ} \text{C}$, “Айланадиган кажави” қурилмасининг айланиш тезлиги - 50 айл/дақ, таҷрибаларни ўтказиш вақти - 45 дақ. Эфавиренз капсулалари учун ишлаб чиқилган “Эрувчанлик” синови МЧЖ “СЕМ” фармацевтик ишлаб чиқариш корхонасининг сифат назорати бўлимида синовдан ўтказилди.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Ларский М.В., Золотых Д.С., Чиряпкин А.С., Верниковский В.В. Сравнительное биофармацевтическое исследование твердых лекарственных форм фебуксостата // Клинический разбор.-2022.-№6.-С.78-94.

2. Berardi A., Bisharat L., Quodbach J. et al. Advancing the understanding of the tablet disintegration phenomenon - An update on recent studies // International Journal of Pharmaceutics.-2021. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120390

3. FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products // Dissolution Technol.- 1997.-Vol.4.-P.5-14.

4. Recommendations on dissolution testing // Pharmeurope.-2008.-Vol.20(3).-P.525-7.

5. Школьников М.Н., Воронова Е.В. Оценка биодоступности флавоноидов с помощью теста «Растворение» // Вестник КрасГАУ. 2022.- № 6.- С. 194-203. DOI: 10.36718/1819- 4036-2022-6-194-203.

6. Игнатъева Е.В., Шпрах З.С., Ярцева И.В., Санарова Е.В. Тест «Растворение» как элемент комплексной оценки качества капсул, содержащих секоизоларицирезинол // Российский биотерапевтический журнал.-201.-Т.18, №1.-С. 95-100.

7. Мустафин Р.И., Ситенкова (Буховец) А.В., Фотаки Н. Особенности проведения предиктивного теста «Растворение» // Разработка и регистрация лекарственных средств.-2017.-Т.1(18).-С.156-162.

8. Уразгалиева А.А., Филиппов Ю.В., Гармонов С.Ю. Спектрофотометрическое определение нимесулида в тесте Растворение его лекарственной формы в виде таблеток // Вестник технологического университета.-2021.-Т.24, №9.-С. 8-12.

9. Степанова Е.С. Подбор среды растворения для выполнения теста «Растворение» таблеток гестобутаноил 2 мг // Материалы междисциплинарной конференции «МОБИ-ХимФарма-2019».-С. 89.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УСЛОВИЙ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ КАПСУЛ ЭФАВИРЕНЗ

М.М. Комилова, Ё.С. Кариева, Д.С. Мирзакамалова

Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, РУз

mm.muxamadieva@mail.ru

В данной статье приведены результаты исследований по определению условий проведения теста “Растворение” для капсул антиретровирусного действия – эфавиренз. В исследованиях был применен метод, приведенный в Государственной Фармакопее Республики Узбекистан I изд.: использован прибор “Вращающаяся корзинка”. Количество эфавиренза высвободившегося в среду растворения в экспериментах *in vitro* определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Согласно полученным результатам определены следующие условия проведения теста “Растворение”: среда растворения – 1% раствор

натрия лаурилсульфата, её объем -600 мл, температура проведения эксперимента - 37 ± 1 °C, скорость вращения корзинки прибора “Вращающаяся корзинка” – 50 об/мин, время проведения эксперимента – 45 мин. Разработанный для капсул эфавиренз тест “Растворение” апробирован в отделе контроля качества фармацевтического предприятия ООО “SEEM”.

Ключевые слова: тест “Растворение”, эфавиренз, капсулы, высокоэффективная жидкостная хроматография, среда растворения, скорость вращения корзинки, антилогарифм растворения.

DETERMINATION OF CONDITIONS FOR PERFORMING THE DISSOLUTION TEST FOR EFAVIRENZ CAPSULES

M.M. Komilova, E.S. Karieva, D.S. Mirzakamalova

Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

mm.muxamadieva@mail.ru

This article presents the results of studies to determine the conditions for conducting the “Dissolution” test for antiretroviral capsules – efavirenz. The studies used the method given in the State Pharmacopoeia of the Republic of Uzbekistan, 1st edition: the “Rotating basket” device was used. The amount of efavirenz released into the dissolution medium in *in vitro* experiments was determined by high-performance liquid chromatography. Based on the obtained results, the following conditions for conducting the “Dissolution” test were determined: disso-

lution medium – 1% sodium lauryl sulfate solution, its volume – 600 ml, experiment temperature – 37 ± 1 °C, rotation speed of the basket of the “Rotating basket” device – 50 rpm, experiment time – 45 min. The “Dissolution” test developed for efavirenz capsules was tested in the quality control department of the pharmaceutical company “SEEM” LLC.

Keywords: “Dissolution” test, efavirenz, capsules, high performance liquid chromatography, dissolution medium, basket rotation speed, antilogarithm of dissolution.