



ISSN 2010-7145

FARMATSEVTIKA JURNALI

Фармацевтический журнал
Pharmaceutical journal

2025.
Tom 34. №6



ANTIRETROVIRUS TA'SIRGA EGA NEVIRAPIN KAPSULALARINI STANDARTLASH

Komilova Maxfuza Mirzasulton qizi,
Kariyeva Yoqut Saidkarimovna,
Karimov Otabek Ulug'bek o'g'li

Toshkent farmatsevtika instituti, Toshkent, O'zbekiston Respublikasi
mm.muxamadieva@mail.ru

Ushbu maqolada nevirapin kapsula dori shaklini standartlash bo'yicha olib borilgan ilmiy izlanishlar hamda ularning natijalari keltirilgan. Tadqiqotlar O'ZR DF I nashri, RF DF XIV nashri talablari asosida olib borildi. Bunda tahlil qilinayotgan kapsulaning tashqi ko'rinishi, chinligi, kapsula hamda inkapsulalangan massaning o'rtacha og'irligi va ushbu ko'rsatkichlardan chetlanishi, parchalanishi, eruvchanligi, mikrobiologik tozaligi va faol farmatsevtik substansiya (nevirapin) miqdori kabi ko'rsatkichlar aniqlandi. Kapsulalar tarkibidagi faol substansiyaning miqdoriy tahlili yuqori samarali suyuqlik xromatografiya usulida olib borildi. Taklif etilayotgan antiretrovirus ta'sirga ega kapsulalarda nevirapin miqdori 0,198 – 0,209 g oralig'ida bo'ldi va bu belgilangan 5% chetlanishdan oshmadi. Tahlilning o'rtacha hatoligi 2,77 % tashkil qildi. Qolgan sifat va miqdor ko'rsatkichlar ham amaldagi me'yoriy hujjatlar talablariga mosligi isbotlandi. Olingan natijalar asosida antiretrovirus terapiyasida qo'llaniladigan nevirapin kapsulalari uchun spetsifikatsiya ishlab chiqildi.

Tayanch iboralar: antiretrovirus dori vositalar, nevirapin, kapsula, standartlash, yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi, spetsifikatsiya.

Nevirapin – OIV infeksiyasining nukleozid bo'lmagan teskari transkriptaza ingibitorlari (NBTI) guruhiga kirib, virus fermentining faol markaziga integratsiyalashgan va OIV RNK infeksiyasining keyingi qurilishini blokirovka qiladi. Ushbu preparat kattalar va 3 yoshdan katta bolalarda surunkali OIV-1 infeksiyasini davolash uchun qo'llaniladi. OIV davolash odatda virus chidamliligining rivojlanishini oldini olish maqsadida turli toifadagi bir nechta dori vositalarini birgalikda ishlatishni o'z ichiga oladi [1, 2, 3].

Hozirgi kunda OIV bilan zararlangan turli toifadagi bemorlarda nevirapinning samaradorligini tasdiqlovchi ko'plab tadqiqotlar mavjud. Xususan, nevirapin bilan kompleks antiretrovirus davolash tayinlangan OIV infeksiyalil bolalarni klinik, immunologik va virusologik tekshirish natijalari OIV replikasiyasining to'xtatilishini, klinik va immunologik ko'rsatkichlarning yaxshilanishini ko'rsatdi [4].

Shuningdek, OIV bilan kasallangan bemorlarni davolashda nevirapin va efavirenzning samaradorligini baholash bo'yicha tasodifiy tanlov asosidagi tadqiqotlar o'tkazildi. Ikkala dori vositasi ham virusni bostirish, OIV infeksiyasi rivojlanishining oldini olish va o'lim ko'rsatkichini pasaytirish borasida bir xil samaradorlikka ega ekanligi aniqlandi [5].

Bugungi kunda farmatsevtika korxonalarida nevirapin tabletka va og'iz orqali qabul qilinadigan suspenziya ko'rinishida ishlab chiqarilmoqda. Biroq, kapsulalangan dori shakli tabletkalarga nisbatan bir qator afzalliklarga ega ekanligini inobatga olgan holda [6,7,8], Toshkent farmatsevtika institutida nevirapin substansiyasi asosida kapsula shaklidagi dori vositasini ishlab

chiqish bo'yicha tadqiqotlar olib borilmoqda. Bugungi kunda substansiyaning struktura-mexanik va texnologik xossalari aniqlandi [9], olingan natijalarga asosan turli yordamchi moddalardan foydalangan holda kapsula shaklini ishlab chiqish uchun tarkib tanlandi va texnologiya ishlab chiqildi [10].

Tadqiqot maqsadi. Navbatdagi izlanishlar antiretrovirus ta'sirga ega nevirapin kapsulalarini standartlashga qaratildi.

Tajriba qismi

Materiallar va usullar: Ishlab chiqilgan nevirapin kapsulalarini standartlash ishlari O'ZR DF I nashri, RF DF XIV nashri talablari asosida olib borildi [11,12].

Buning uchun tanlab olingan tarkib va texnologiya bo'yicha 200 mgdan faol farmatsevtik substansiya saqlagan nevirapin kapsulalari tayyorlab olindi.

Natijalar va muhokama. Olib borilgan tadqiqotlar natijasida tahlil qilinayotgan antiretrovirus terapiyasida keng qo'llaniladigan nevirapin kapsulalari uchun quyidagi talablar o'rnatildi:

Tashqi ko'rinishi. Oq-och qaymoq rangli inkapsulalangan massa bilan to'ldirilgan «00» razmerli rangsiz qattiq jelatina kapsulalar.

Chinligi. Nevirapin kapsulalarining chinligi yuqori samarali suyuqlik xromatografiya usuli yordamida aniqlanadi. Nevirapinni miqdorini aniqlash uchun tayyorlangan eritma xromatogrammasida asosiy cho'qqini ushlanish vaqti solishtirma eritma xromatogrammasidagi nevirapinning ushlanish vaqti cho'qqisiga mos bo'lishi kerak. Olib borilgan tadqiqotlar natijalariga aso-

san bu ko'rsatkich bo'yicha tahlil qilinayotgan kapsulalar talabga javob berdi.

Kapsulaning o'rtacha og'irligi va undan chetlanish. Tadqiqotlar 20 dona kapsulada olib boriladi. Nevirapinni bitta kapsulasining o'rtacha og'irligi 0,411 g bo'lishi, bu ko'rsatkichdan chetlanish esa 7,5% oshmasligi lozim. Tahlil natijalariga asosan tahlil qilinayotgan nevirapin kapsulalarining o'rtacha og'irligi 0,409 g tashkil qildi, bunda o'rtacha og'irlikdan chetlanish 0,49% tashkil qildi.

Inkapsulalangan massaning o'rtacha og'irligi va undan chetlanish. Nevirapin kapsulalarining ushbu ko'rsatkichi 20 dona kapsulada aniqlandi. Inkapsulalangan massa og'irligi 300 mg bo'lganligi sababli, chetlanish 7,5% oshmasligi kerak. Olingan natijalarga asosan inkapsulalangan massaning o'rtacha og'irligi 0,312 g tashkil qildi, undan chetlanish esa 4,0% oshmadi.

Parchalanishi. Tahlil 6 dona kapsulada olib boriladi va davomiyligi 30 daqiqani tashkil qiladi. Muhit sifatida harorati $37 \pm 2^\circ\text{C}$ teng bo'lgan tozalangan suvdan foydalaniladi. Nevirapin kapsulalarini barcha namunalari-ning parchalanish vaqti 6 daq 50 soniyadan oshmadi.

Eruvchanligi. Nevirapin kapsulalarining eruvchanligi "Aylanadigan kajava" qurilmasidan foydalanilib, aniqlanadi. Tajribalar boshlanganidan 45 daqiqa o'tganidan keyin nevirapin kapsulasining 1 donasida faol substansiya belgilangan miqdordan 75% kam bo'lmagan miqdor ajralib chiqishi kerak. Olib borilgan tahlillarda ushbu vaqt ichida erish muhitiga 86,4% nevirapin ajralib chiqdi.

Mikrobiologik tozaligi. 1 g inkapsulalangan massada aerob bakteriyalarning umumiy miqdori 10^3 bo'lishiga ruxsat etiladi, achitqi va mog'or zamburug'lar 10^2 ko'p bo'lmasligi kerak. 1 g namunada *Escherichia coli* bo'lmasligi lozim.

Ushbu tadqiqotlar "Dori vositalarini standartlash II-miy markazi" MCHJ olib borilgan va aerob bakteriyalarning umumiy miqdori 160, achitqi va mog'or zamburug'lar 20 teng miqdorlari aniqlandi. Ya'ni ushbu ko'rsatkich bo'yicha tahlil qilinayotgan nevirapin kapsulalari me'yoriy hujjatda begilangan talablarga javob beradi.

Nevirapin miqdorini aniqlash yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi usulida amalga oshiriladi.

Xromatografik jarayon sharoitlari: kolonka: Kronasil Qg (150 × 4,6 mm), 5 mkm; oqim tezligi - 1,0 ml/daq; detektirlash - 215 nm; kolonka harorati - 35°C ; kiritiladigan hajm - 20 mkl.

Namuna eritmasini tayyorlash. 20 ta kapsula ichidagi inkapsulalangan massa hovonchaga solinadi va mayda kukun holigacha maydalanadi. Ushbu massadan 300 mg (a.t.) tortib olinadi va sig'imi 250 ml bo'lgan o'lchov kolbaga solinadi, unga 200 ml suyultiruvchi eritma solinadi, chayqatiladi va vaqt-vaqti bilan aralashtirib turgan holda 15 daqiqa davomida ultratovush bilan ishlov beriladi. So'ng suyultiruvchi eritma bilan hajmi belgigacha etkaziladi va yaxshilab aralashtiriladi. Tayyorlangan eritmadan 5 ml olib, 50 ml suyultiruvchi eritma bilan suyultiriladi. Eritma teshiklari diametri 0,45 mkm bo'lgan neylon membranali filtr orqali filtrlanadi.

Standart eritma tayyorlash. Nevirapin ishchi standartidan 40 mg (a.t.) tortib olinadi va sig'imi 50 ml bo'lgan o'lchov kolbasiga solinadi.

Unga 35 ml suyultiruvchi eritma solinadi va erib ketguncha ultratovush bilan ishlov beriladi. Eritma hajmi suyultiruvchi eritma bilan belgigacha yetkaziladi va aralashtiriladi. Tayyor bo'lgan eritmadan 5 ml olib, suyultiruvchi eritma bilan 50 ml yetkaziladi, aralashtiriladi. Eritma teshiklari diametri 0,45 mkm bo'lgan neylon membranali filtr orqali filtrlanadi.

pH 5,0 teng bo'lgan bufer eritma tayyorlash. 2,88 g (a.t.) bir asosli ammoniy fosfat sig'imi 1000 ml bo'lgan kolbaga solinadi va 800 ml suvda eritiladi. Ushbu eritmaning pH ko'rsatkichini 1 N natriy gidroksid eritmasi yordamida $5,0 \pm 0,05$ yetkaziladi. Eritma hajmi belgigacha suv bilan yetkaziladi va teshiklari diametri 0,45 mkm bo'lgan neylon membranali filtr orqali filtrlanadi.

Suyultiruvchi eritma tayyorlash. Suv va metanol 50:50 nisbatda aralashtiriladi.

Qo'zg'aluvchan fazani tayyorlash. pH 5,0 teng bo'lgan bufer eritma va atsetonitrilni 750:250 (hajmda) nisbatda aralashtiriladi, filtrlanadi va gazzizlantiriladi.

Nevirapinni ushlanish vaqti taxminan 5,7 daq. tashkil qiladi.

Kapsuladagi nevirapin miqdori X (g) quyidagi formula yordamida topiladi:

$$X = \frac{S_{\text{nam}} \cdot m_{\text{st}} \cdot 5 \cdot 250 \cdot 50 \cdot P}{S_{\text{st}} \cdot 50 \cdot 50 \cdot m_{\text{nam}} \cdot 5 \cdot 100}$$

Bu yerda:

S_{nam} – namuna eritma xromatogrammasidagi nevirapin cho'qqisini maydoni;

S_{st} – standart eritma xromatogrammasidagi nevirapin cho'qqisini maydoni;

m_{st} – standart namunaning massasi, mg;

m_{nam} – inkapsulalangan massadan olingan tortma, mg

R – nevirapinning ishchi standart namunasi-
dagi miqdori, %.

Olingan natijalar va ularning metrologik tavsifi 1-jadvalda keltirildi.

1-jadvalda keltirilgan ma'lumotlarga asosan, nevirapin kapsulalarida asosiy faol substansiya miqdori 0,198 – 0,209 g tashkil qildi, ya'ni me'yoriy hujjatlar tomonidan chetlanishdan (5%) oshmadi. Olib borilgan tajribalarning o'rtacha hatoligi 2,77 teng bo'ldi.

Qadoqlash. Ishlab chiqilgan nevirapin kapsulalari 10 donadan 2 xil qadov turiga qadoqlanadi:

GOST 25250-88 bo'yicha polivinilxlorid plyonkadan OST 64-074-91 bo'yicha kontur-uyali qadoq;

TU 48-21-270-78 bo'yicha laklangan alyuminiy folgadan OST 64-074-91 bo'yicha kontur-uyali qadoq.

30 dona kapsula qog'oz qutiga qo'llash bo'yicha yo'riqnoma bilan birga qadoqlanadi.

Saqlanishi. 30°C yuqori bo'lmagan haroratda yo'rug'likdan himoyalangan quruq joyda.

Nevirapin kapsulasini standartlash bo'yicha olib borilgan tadqiqotlar natijasida ushbu dori vositasining chinligi, sifat va miqdor ko'rsatkichlarining spetsifikatsiyasi 2-jadvalda keltirildi.

1-jadval

Nevirapin kapsulalarida faol farmatsevtik substansiya miqdorini aniqlash natijalari

μ , g	F	X_{ort}	S	S_x	P, %	t(P,f)	ΔX	ΔX_{ort}	e_{ort} %
0,201 0,207 0,206 0,209 0,198	4	0,204	0,0045	0,0020	95	2,78	0,0126	0,0057	2,77

2-jadval

Nevirapin kapsulalarining spetsifikatsiyasi

Ko'rsatkichlar	MH talabi	Ta'rifi	MH mosligi
1	2	3	4
Tashqi ko'rinishi	oq-och qaymoq rangli inkapsulalangan massa bilan to'ldirilgan «00» razmerli rangsiz qattiq jelatina kapsulalar	oq-och qaymoq rangli inkapsulalangan massa bilan to'ldirilgan «00» razmerli rangsiz qattiq jelatina kapsulalar	mos keladi
Chinligi YUSSX usulida:	nevirapinnini miqdorini aniqlash uchun tayyorlangan eritma xromatogramma asosiy cho'qqini ushlanish vaqti solishtirma eritma xromatogrammadagi nevirapinning ushlanish vaqti cho'qqisiga mos bo'lishi k-k	nevirapinni miqdorini aniqlash uchun tayyorlangan eritma xromatogrammasida asosiy cho'qqini ushlanish vaqti solishtirma eritma xromatogrammasidagi nevirapinning ushlanish vaqti cho'qqisiga mos	mos keladi
Kapsulaning o'rtacha og'irligi g $\pm$ va undan chetlanish, %	0,380-0,442 g $\pm 7,5\%$	0,409 g $\pm 0,49\%$	mos keladi
Inkapsulalangan massaning o'rtacha og'irligi g $\pm$ va undan chetlanish, %	0,278 – 0,323 g $\pm 7,5\%$	0,312 g $\pm 4,0\%$	mos keladi
Parchalanishi, daq	30 daqiqa ichida parchalanib ketishi kerak	6 daq 50 soniya	mos keladi
Eruvchanligi, %	"Aylanadigan kajava"ning aylanish tezligi 100 ayl/daq teng bo'lganda 45 daqiqa ichida 75% kam bo'lmagan miqdorda nevirapin ajralib chiqishi kerak.	86,4%	mos keladi
Mikrobiologik tozaligi (1 g inkapsula-langan massa)	aerob bakteriyalar 1000 KOE/g dan kam bo'lishi kerak	160	mos keladi
	achitqi hamda mog'or zamburug'lar 100 KOE/g dan kam bo'lishi kerak	20	mos keladi
	<i>Escherichia coli</i> bo'lmasligi kerak	mavjud emas	mos keladi
Nevirapin miqdori	bitta kapsulada 0,190-0,210 g ($\pm 5\%$)	0,204 g (102,0%)	Mos keladi
Qadoqlash	kapsulalar 10 donadan 2 xil qadov turiga qadoqlanadi: ü GOST 25250-88 bo'yicha polivinilxlorid plyonkadan OST 64-074-91 bo'yicha kontur-uyali qadoq; ü TU 48-21-270-78 bo'yicha laklangan alyuminiy folgadan OST 64-074-91 bo'yicha kontur-uyali qadoq. 30 dona kapsula qog'oz qutiga qo'llash bo'yicha yo'riqnoma bilan birga qadoqlanadi.		
Saqlanishi	30 °C yuqori bo'lmagan haroratda yorug'likdan himoyalangan quruq joyda		

Xulosa: Nevirapin kapsulalarini standartlash bo'yicha olib borilgan tadqiqotlar natijasida me'yorlar belgilandi va barcha aniqlangan sifat va miqdor ko'rsatkichlari (tashqi ko'rinishi, chinligi, kapsula hamda inkapsulalangan massaning o'rtacha og'irligi va ushbu ko'rsatkichlardan chetlanishi, parchalanishi, eruvchanligi, mikrobiologik tozaligi va faol farmatsevtik substansiya miqdori) me'yoriy hujjatlar talablariga mosligi isbotlandi.

Adabiyotlar

1. Илларионова Е.А., Гончикова Ю.А., Костенко Е.С. Методика изолирования невирапина из растворов и биологических жидкостей для целей химико-токсикологического анализа //Вестник Смоленской государственной медицинской академии.-2021.- Т.20.-№2.-С.18-25.

2. Ростова Н.Б., Гудилина Н.А. Критерии рациональной фармакотерапии на примере ВИЧ-инфекции //Вопросы вирусологии. – 2018.-Т.63.-№1.-С.41-47.

3. Шалдина М.В., Пирогова И.А. Антиретровирусная терапия как основной метод лечения ВИЧ-инфекции // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области.-2017.-Т.2.-№4.-С.71-74.
4. Денисенко В.Б., Симованьян Э.Н. Совершенствование антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией // Детские инфекции.-2018.-Т.17.-№2.-С.34-39.
5. Mbuagbaw L., Mursleen S., Irlam J.H., Spaulding A.B., Rutherford G.W., Siegfried N. Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside or nucleotide-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals // Cochrane Database of Systematic Reviews.- 2016.- Issue 12. Art. No.: CD004246. DOI: 10.1002/14651858.CD004246.pub4.
6. Кудяева Ю.А. Производство твердых желатиновых капсул и их преимущества // Тенденции развития науки и образования.-2022.-Т.86, № 3.-С. 148-150. doi: 10.18411/trnio-06-2022-129
7. Шакин Е.С., Асмолова Н.Н., Ярных Т.Г. Экспериментальные исследования по выбору вспомогательных веществ для создания лекарственного препарата в форме твердых желатиновых капсул // Рецепт.-2016.-Т.19, №3.-С. 25-32.
8. Гаммель И.В., Горбунова С.А. Исследование ассортимента лекарственных средств в твердых желатиновых капсулах // Медицинский альманах.-2018.-№1 (52).-С.121-125.
9. Мухамадиева М.М. (Комилова М.М.), Кариева Ё.С., Баратова М.Б. Антиретровирус таъсирга эга субстанциянинг физик, структура-механик ва технологик хоссаларини ўрганиш борасидаги тадқиқотлар // Фармацевтика журналы.- 2021.-№2.-Б.92-97.
10. Komilova M.M., Karimov O.U., Karieva E.S. Research on the development of compositions and technology for nevirapin capsules // Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences.-2024.-Vol. 4.-Issue 11.-P.93-100.
11. Ўзбекистон Республикаси Давлат Фармакопеяси. Биринчи нашр.- Тошкент [Электрон манба].
12. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV изд., Москва (2018); [Электронный ресурс], URL: <http://femb.ru/feml>.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ КАПСУЛ НЕВИРАПИНА АНТИРЕТРОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ

Комилова Махфуза Мирзасултон қизи,
Кариева Ёқут Саидкаримовна,
Каримов Отабек Улугбек ўғли

Ташкентский фармацевтический институт, Ташкент, Республика Узбекистан
mm.muxamadiyeva@mail.ru

В данной статье приведены результаты научных исследований по стандартизации капсулированной лекарственной формы невирапина. Исследования проводили согласно требованиям ГФ РУз I изд., ГФ РФ XIV изд. При этом были определены такие показатели капсул, как внешний вид, подлинность, средняя масса капсул и инкапсулированной массы, а также отклонения от данных показателей, распадаемость, растворение, микробиологическая чистота, количественное содержание активной фармацевтической субстанции (невирапина). Количественное определение активной субстанции в капсулах проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Содержание невирапина в предлагаемых капсулах антиретровирусного действия варьировало в пределах 0,198 – 0,209 г, что не превысило допустимые 5%. Средняя ошибка эксперимента составила 2,77 %. Доказано, что и другие показатели качества соответствовали требованиям действующей нормативной документации. По полученным результатам разработана спецификация для капсул невирапина, предназначенных для применения в антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: антиретровирусные лекарственные средства, невирапин, капсулы, стандартизация, высокоэффективная жидкостная хроматография, спецификация.

STANDARDIZATION OF NEVIRAPINE CAPSULES WITH ANTIRETROVIRAL ACTION

Komilova Makhfuz Mirzasulton kizi,
Kariyeva Yokut Saidkarimovna,
Karimov Otabek Ulugbek ugli

Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan
mm.muxamadiyeva@mail.ru

This article presents scientific research on the standardization of nevirapin capsules, as well as the results obtained. The studies were carried out in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of the Republic of Uzbekistan, edition I, and the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, edition XIV. At the same time, such indicators of capsules as appearance, authenticity, average weight of capsules and encapsulated mass, as well as deviations from these indicators, disintegration, dissolution, microbiological purity, quantitative content of active pharmaceutical substance (nevirapin) were determined. Quantitative determination of nevirapin in capsules with antiretroviral action was carried out by high-performance liquid chromatography. The content of nevirapin in the proposed antiretroviral capsules varied from 0.198 to 0.209 g, which did not exceed the permissible 5%. The average error of the experiment was 2.77%. It was proven that other quality indicators met the requirements of current regulatory documentation. Based on the obtained results, a specification for nevirapine capsules intended for use in antiretroviral therapy has been developed.

Keywords: antiretroviral drugs, nevirapine, capsules, standardization, high-performance liquid chromatography, specification.