

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI
SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI

FARMATSEVTIKA JURNALI

Jurnalga 1992 yilda asos solingan

Yilda 6 marta chiqadi

PARMACETICAL JOURNAL

Founded in 1992

Published 6 times a year

№ 5. 2023

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1992 г.

Выходит 6 раз в год

ЭФАВИРЕНЗ ФАРМАЦЕВТИК СУБСТАНЦИЯСИНИНГ СТРУКТУРА-МЕХАНИК ВА ТЕХНОЛОГИК КЎРСАТКИЧЛАРИНИ АНИҚЛАШ

Комилова Махфуза Мирзасултоновна, Кариева Ёқут Саидкаримовна,
Хамроева Сарвиноз Азамат кизи

Тошкент фармацевтика институти
mm.muxamadieva@mail.ru

Ушбу мақолада антиретровирус таъсирга эга эфавиренз субстанциясидан таблетка дори шаклини яратиш мақсадида унинг баъзи физик (ташқи кўриниши, эрувчанлиги), структура-механик (заррачаларнинг шакли ва ўлчамлари) ҳамда технологик кўрсаткичлари (фракцион таркиб, сочилувчанлик, сочилма зичлик, табиий оғиш бурчаги, зичланиш коэффиценти, прессланувчанлик, қолдиқ намлик)ни аниқлаш бўйича олиб борилган илмий изланишларнинг натижалари келтирилган. Тадқиқотлар якуни бўйича эфавиренз субстанциясининг структура-механик ва технологик параметрлари ижобий кўрсаткичларни намоён қилмаганлиги аниқланди ва шу сабабли таблетка дори шаклини яратиш учун турли вазифаларни бажарувчи ёрдамчи моддалар мажмуасидан фойдаланишни ҳамда тахтакачланадиган массани донаторлаш усулида тайёрлаш лозимлиги белгиланди.

Таянч иборалар: антиретровирус дори воситалари, эфавиренз, эрувчанлик, заррачалар шакли ва ўлчамлари, технологик кўрсаткичлар.

Одамнинг иммунитет танқислиги вируси (ОИВ)-инсон иммунодефицит-1 вируси билан чақирилган сурункали инфекция бўлиб, тарихда қайд этилган энг ҳалокатли пандемиялардан бири ҳисобланади. Илк бор ушбу касаллик ҳақида расмий хабар 1981 йилда АҚШ тарқалганидан сўнг беморларнинг сони ошиб бормоқда ва бугунги кунга келиб дунё миқёсида 80 млн. ошган [1,2,3,4].

ОИВ касаллигининг тарқалиши ҳақидаги маълумотларни таҳлил қилишда статистик усулларни қўллаш натижасида ушбу пандемия 1920 йилларда Киншас (Кения)да пайдо бўлиб, сўнг Африканинг бошқа минтақаларига Сахрои Кабирдан жанубга қараб тарқалганлиги аниқланган [5].

Бу касалликнинг кенг тарқалиши антиретровирус терапиясини жадал ривожланишига сабаб бўлди. Антиретровирус препаратлар ОИТСни даволамайди, аммо уни кечишини назорат қилишга ёрдам беради ҳамда бошқа инсонларга юқишини олдини олади [6,7,8,9].

Бугунги кунга келиб барча антиретровирус препаратлар таъсир этиш механизми бўйича қуйидаги тоифаларга бўлинади:

- инсон иммунитет танқислиги вируси нуклеозид тескари транскриптаза ингибиторлари (НТТИ)

(абакавир, ламивудин, зидовудин, ставудин, диданозин, тенофовир, фосфазид, эмтриситабин);

- ОИВ инфекциясининг нуклеозид бўлмаган тескари транскриптаза ингибиторлари (НБТТИ) (этравирин, рилпавирин, эфавиренз, делавердин, невирапин);

- инсон иммунитет танқислиги вируси протеаз ингибиторлари (Пи) (ритонавир, атазанавир, дарунавир, саквинавир, индинавир, нельфинавир, фосампренавир, типранавир, ампренавир);

- фузий ингибитори (энфувиртид) – ва хемокин рецептори CCR5 (маравирук) ингибитори;

- инсон иммунитет танқислиги вируси интеграз ингибитори (ралтегравир, долутегравир);

- Кириш/бирлашиш - энфувиртид ингибиторлари [7,11,12].

Ўзбекистон Республикасида рўйхатга олинган дори воситалари ва тиббий буюмларнинг Давлат Реестрини таҳлил қилиш натижаларига асосан маҳаллий ишлаб чиқарувчилар томонидан фақат биринчи гуруҳга оид антиретровирус препаратлар ишлаб чиқарилиши, қолган гуруҳ дори воситалар эса хорижий мамлакатлардан келтирилиши аниқланди [10].

Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда ОИВ инфекциясининг нуклеозид бўлмаган тескари транскриптаза ингибиторлари қаторига кирган эфавиренз таблеткаси технологиясини маҳаллийлаштириш масаласи фармацевтика тармоғининг долзарб масалаларидан бири ҳисобланади.

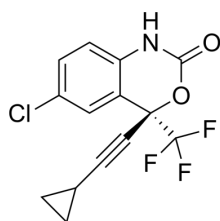
Маълумки, бугунги кунда фармацевтика корхоналарида таблеткаларни тўғридан-тўғри пресслаш усулида олиш жуда кенг тарқалмоқда. Бунинг асосий сабаби ушбу усулнинг нафақат кам харажатлилиги, балки ёрдамчи моддаларнинг талаб этилмаслиги, тайёр маҳсулотнинг таннархи ва, албатта, биосама-радорлигига ижобий таъсир кўрсатишидадир [13,14].

Аммо бунинг учун субстанциянинг барча технологик кўрсаткичлари ижобий бўлиб, субстанциянинг таҳтакачланишига ёрдам бериши керак.

Тадқиқот мақсади. Эфавиренз таблеткасининг технологиясини ишлаб чиқиш учун унинг баъзи физик, структура-механик ва технологик хоссаларини аниқлаш мақсад қилиб белгиланди.

Тажриба қисми

Материаллар ва усуллар: Эфавиренз – (S)-6-хлоро-4-(2-циклопропилэтинил)-4-(трифторометил)-2,4-дигидро-1Н-3,1-бензоксазин-2-он, халқаро транскрипцияси EFV, молекуляр оғирлиги – 315,675 г/моль.



Эфавиренз Америка Қўшма Штатларида 1998 йилда, Европа Иттифоқида эса – 1999 йилда тиббиётда қўллашга рухсат этилган. Бугунги кунда у Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг асосий дори воситаларининг намунавий рўйхатига кири-тилган.

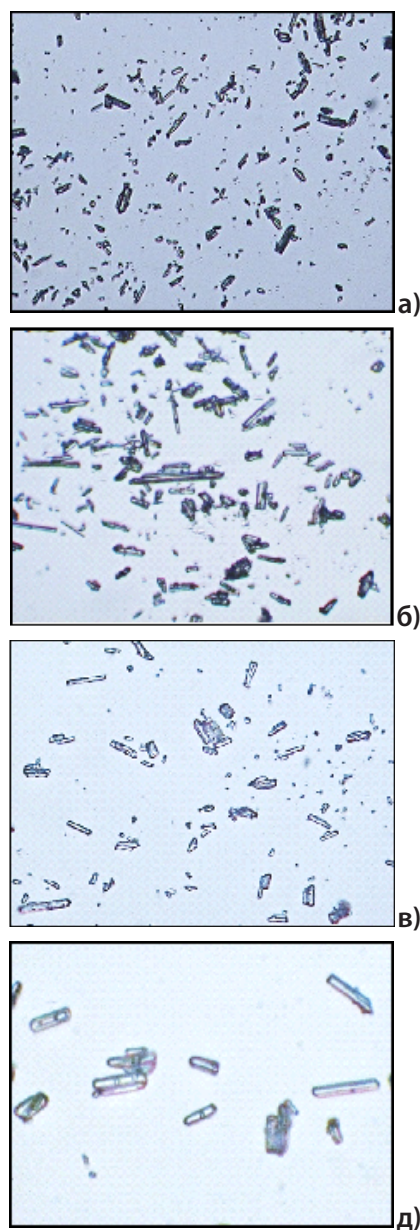
Таҳлил қилинаётган субстанциянинг органо-лептик кўрсаткичлари визуал равишда, эрувчанлиги эса РФ ДФ XIV нашри, ОФС.1.2.1.0005.15 мақола-сида келтирилган усул бўйича текширилди.

Заррачалар шакли ва ўлчамини аниқлаш учун рақамли камерали микроскоп қўлланилди. Ушбу микроскопга аналитик тажрибаларни амалга оши-риш учун мўлжалланган BA210 Digital ҳамда 3 мега-пикселли CMOS чипи ўрнатилганлиги сабабли аниқ ва юқори контрастли тасвирларни олиш имконини берди. Тажрибаларда заррачаларнинг микросу-ратлари 20 дан 400 мартагача бўлган катталашти-ришда олинди.

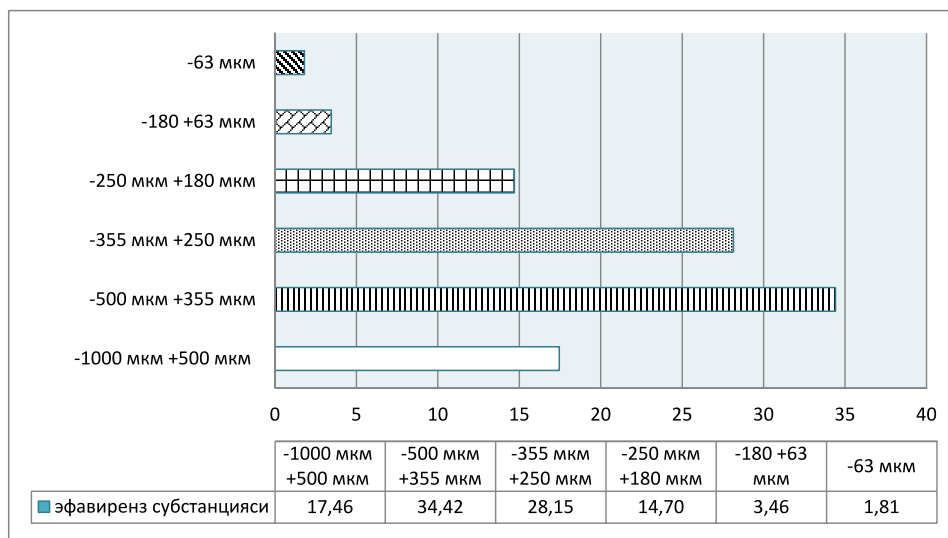
Субстанциянинг технологик кўрсаткичлари Ўз-бекистон Республикаси ДФ I нашри ҳамда Россия Федерацияси ДФ XIV нашрида келтирилган усул-ларда аниқланди. Тажрибалар 3 марта такрорлан-ди ва ўртача натижалар олинди.

Натижалар ва муҳокама. Олинган натижалар-га асосан эфавиренз субстанцияси ташқи кўрини-ши бўйича ўзига хос ҳид ва таъмга эга оқ ёки де-ярли оқ кукун бўлиб, тўзғувчи моддалар гуруҳига киради. Метанол ва дихлорметанда осон эриди, сувда деярли эримади.

Эфавиренз субстанцияси заррачаларининг мик-росуратлари 1-расмда келтирилди.



1-расм. Ефавиренз субстанцияси намуналарининг микрофотографияси: катталаштириш: а) 140 марта; б) 200 марта; в) 280 марта; д) 400 марта



2-расм. Эфавиренз субстанциясининг фракцион таркибини аниқлаш натижалари

Жадвал

Эфавиренз субстанциясининг технологик хоссаларини аниқлаш натижалари

Аниқланган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Олинган натижалар
Вибротепраниш билан сочилувчанлик	10^{-3} кг/с	0
Вибротепранишсиз сочилувчанлик	10^{-3} кг/с	$0,971 \pm 0,023$
Сочилувчан зичлик	см ³	$247,11 \pm 14,6$
Табиий оғиш бурчаги	градус	68 ± 4
Прессланувчанлик	Н	$65,4 \pm 5,3$
Зичланиш коэффициенти		$2,70 \pm 0,21$
Қолдиқ намлик	%	$3,26 \pm 0,19$

Олинган натижаларга асосан эфавиренз субстанцияси кристаллик тузилишга эгалиги исботланди. Бунда заррачалар узун тўрт бурчак таёқчалар шаклидаги кристаллар бўлиб, узунлиги - 3,49 мкмдан 33,72 мкмгача, эни - 1,16 мкмдан 4,65 мкмгача бўлди. Заррачаларнинг ўртача узунлигининг ўртача энига бўлган нисбати 6,4 га тенг бўлди, яъни заррачалар чўзилган шаклга эга.

Демак, эфавиренз субстанциясининг заррачалари анизодиаметрик ҳисобланади. Бундай порошоклар умумий ҳажмда майда фракцияларнинг улуши кўплиги билан таърифланади, уларнинг прессланувчанлиги ижобий бўлиб, ғоваклиги ҳам юқори кўрсаткичга эга бўлади.

Кейинги босқичда субстанцияларнинг технологик хоссалари аниқланди. Биринчи навбатда фракцион таркибни текширилди ва олинган натижалар 2-расмда келтирилди.

Эфавиренз субстанциясининг фракцион таркибини аниқлаш бўйича ўтказилган таҳлил натижалари заррачаларнинг фракциялар орасида қуйидагича тақсимланганини кўрсатди: -1000 мкм +500 мкм

= 17,46%; -500 мкм + 355 мкм = 34,42%; -355 мкм +250 мкм = 28,15%; -250 мкм + 180 мкм = 14,70%; -180 мкм + 63 мкм = 3,46%; -63 мкм = 1,81%. Бунда субстанциянинг ярми (52%) 355 нм юқори бўлган фракцияларга тўғри келиши аниқланди ва фракцион тақрибни аниқлаш натижасида заррачаларнинг ўртача ўлчамлари 399,6 мкм га тенг бўлди. Бу натижалар эса микросуратлар орқали аниқланган натижаларга мос эмас, демак, эфавиренз субстанцияси конгломератлар ҳосил қилиш қобилиятига эга.

Эфавиренз субстанциясининг бошқа технологик параметрларини аниқлаш натижалари жадвалда келтирилди.

Жадвалда келтирилган натижалардан кўриниб турибдики, эфавиренз субстанциясининг сочилувчанлиги жуда паст кўрсаткичларга эга. Бунда ушбу кўрсаткич вибротепранишсиз 0 тенг бўлса, вибротепраниш билан ҳам салбий натижани ($0,971 \pm 0,023 \cdot 10^{-3}$ кг/с) кўрсатди. Албатта, бу заррачаларнинг шакли, ўлчамлари ҳамда уларни конгломератлар ҳосил қилишига боғлиқ. Табиий оғиш бурчаги тўғридан-тўғри сочилувчанликка боғлиқ бўлгани

сабабли $68,1 \pm 4$ градусга тенг бўлган салбий натижани кўрсатди.

$247,11 \pm 14,6$ см³ тенг бўлган сочиловчан зичлик ҳам ижобий кўрсаткич ҳисобланмайди ва таблеткаларни тўғридан-тўғри пресслаш йўли билан олиш имконини бермайди. Социловчан зичликка боғлиқ бўлган прессланувчанлик ($65,4 \pm 5,3$ Н) ва зичланиш коэффициенти ($2,70 \pm 0,21$) ҳам талаб даражасида бўлмади. Субстанциянинг қолдиқ намлиги $3,26 \pm 0,19\%$ тенг бўлди ва белгиланган меъёрдан ошмади.

Хулоса: Эфавиренз субстанцияси заррачаларининг шакли, ўлчамлари ҳамда технологик хоссаларини аниқлаш натижасида ундан тўғридан-тўғри пресслаб таблетка дори шаклини олиш имкони йўқлиги маълум бўлди. Демак, сифатли дори шакли олиш учун ёрдамчи моддалар мажмуасидан фойдаланиб, тахтакачланадиган массани донаторлаш усулида тайёрлаш лозимлиги белгиланди.

Адабиётлар

1. Амлаев К.Р. ВИЧ/СПИД: взгляд на проблему // Врач.-2021.-№2.-С.37-41.
2. Sharp P.M., Hahn B.H. Origins of HIV and the AIDS pandemic // Cold Spring Harb Perspect Med.-2011.-Vol. 1 (1).-P. a006841. DOI: 10.1101/cshperspect.a006841.
3. Hymes K.B., Cheung T., Greene J.B. et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men-a report of eight cases // Lancet. -1981.- Vol.2 (8247).-P.598-600. DOI: 10.1016/S0140-6736(81)92740-9.
4. Masur H., Michelis M.A., Greene J.B. et al. An outbreak of community acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction // N. Engl. J. Med.-1981.-Vol.305 (24).-P.1431-8. DOI: 10.1056/NEJM198112103052402.
5. Faria N.R., Rambaut A., Suchard M.A. et al. HIV Epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations // Science.-2014.- Vol.346 (6205).-P.56-61. DOI: 10.1126/science.1256739.
6. Воронин Е.Е., Афонина Л.Ю., Латышева И.Б.

ВИЧ-инфекция у детей. Клинические рекомендации. М., 2017: 34.

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

8. Ростова Н.Б., Иванова Э.С., Гудилина Н.А., Киселева О.В. Антитретровирусная терапия: подходы к лечению и реальная практика назначений при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов // Медицинский альманах.-2016.-№1 (41).-С.112-116.

9. Юрин О.Г., Ефремова О.С. Европейские и американские рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции // Медицинский совет.-2017.-№4.-С.67-72.

10. Мухамадиева М.М., Кариева Ё.С. Ассортимент антитретровирусных лекарственных средств на фармацевтическом рынке Республики Узбекистан // Сборник статей по материалам CLXVI международной научно-практической конференции «Молодой исследователь: вызовы и перспективы».- Москва, 2020.-С.196-201.

11. Велиева М.Н., Мадатли Ф.И., Иманова Э.Э. Прогнозирование потребности в некоторых антитретровирусных препаратах в Азербайджане // Биомедицина.-2014.-№1.-С.20-22.

12. Еременко Н.Н., Губенко А.И., Зебрев А.И., Лысикова И.В. Современные подходы в лечении ВИЧ-инфицированных больных // Ведомости НЦЭСМП.-2014.-№2.-С. 40-45.

13. Пчелинцев С.О., Краснюк И.И., Козлова Ж.М. Обоснование метода прямого прессования для таблеток S-амлодипина никотината // Медико-фармацевтический журнал "Пульс".-2020.-Т.22.-№ 1.-С.75-79.

14. Чернова Л.В., Заболотная П.Г., Валеева З.Р., Маслова М.Н., Одинцова Е.Б., Козлова Ж.М., Пчелинцев С.О. Обоснование выбора метода прямого прессования при разработке шипучих таблеток нимесулида // Естественные и технические науки.-2017.-№3 (105).-С.130-134.

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ЭФАВИРЕНЗ

Комилова Махфуза Мирзасултоновна, Кариева Ёкут Саидкаримовна,
Хамроева Сарвиноз Азамат кизи

Ташкентский фармацевтический институт
mm.muxamadieva@mail.ru

В данной статье приводятся результаты изучения некоторых физических (внешний вид, растворимость), структурно-механических (форма и размер частиц) и технологических параметров (фракционный состав, сыпучесть, насыпная плотность, угол естественного откоса, коэффициент прессуемости, прессуемость, остаточная влажность) субстанции эфавиренз антиретровирусного действия с целью создания её таблетированной лекарственной формы. Согласно полученным данным установлено, что структурно-механические и технологические параметры субстанции эфавиренз имеют неудовлетворительные значения, что подтверждает необходимость применения комплекса вспомогательных веществ различной функциональности, а также использование метода гранулирования для приготовления прессуемой массы при разработке технологии лекарственного средства в форме таблеток.

Ключевые слова: антиретровирусные препараты, эфавиренз, растворимость, форма и размер частиц, технологические показатели.

STUDY OF STRUCTURAL-MECHANICAL AND TECHNOLOGICAL INDICATORS OF THE PHARMACEUTICAL SUBSTANCE EFAVIRENZ

Komilova Makhfuza Mirzasultonovna, Karieva Ekut Saidkarimovna,
Khamroeva Sarvinoz Azamat kizi

Tashkent Pharmaceutical Institute
mm.muxamadieva@mail.ru

This article presents the study results of physical (appearance, solubility), structural-mechanical (shape and size of particles) and technological parameters (fractional composition, flowability, bulk density, angle of repose, compressibility coefficient, compressibility, residual moisture) of the efavirenz substance with antiretroviral action to create its tablet dosage form. According to the data obtained, it was ascertained that the structural, mechanical and technological parameters of the efavirenz substance showed unsatisfactory values, and therefore it was ascertained that to create a drug in the form of tablets it is necessary to use a complex of excipients of various functionality, as well as use the granulation method to prepare a compressed mass.

Key words: antiretroviral drugs, efavirenz, solubility, shape and size of particles, technological indicators.