



ISSN 2010-7145

FARMATSEVTIKA JURNALI

Фармацевтический журнал
Pharmaceutical journal

Pharm uz

2021. том 29. № 2

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI**

FARMATSEVTIKA JURNALI

*Jurnalga 1992 yilda asos solingan
Yilda 4 marta chiqadi*

PARMACEUTICAL JOURNAL

*Founded in 1992
Published 4 times a year*

№ 2. 2021

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Основан в 1992 г.
Выходит 4 раза в год*

Тошкент 2021

Мухамадиева Махфуза Мирзасултоновна, Кариева Ёкут Саидкаримовна,
Баратова Малика Бахтияровна

АНТИРЕТРОВИРУС ТАЪСИРГА ЭГА СУБСТАНЦИЯНИНГ ФИЗИК, СТРУКТУРА-МЕХАНИК ВА ТЕХНОЛОГИК ХОССАЛАРИНИ ЎРГАНИШ БОРАСИДАГИ ТАДҚИҚОТЛАР

Тошкент фармацевтика институти

yosk@mail.ru

Мақолада неврапин доривор субстанциясининг физик, структура-механик ва технологик кўрсаткичларини ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқотларнинг натижалари келтирилган. Бунда субстанцияни эрувчанлиги, заррачаларининг шакли ва ўлчамлари ҳамда фракцион тақриб, сочилувчанлик, сочилма зичлик, табиий оғиш бурчаги, зичланиш коэффициенти, прессланувчанлик, қолдиқ намлик каби технологик кўрсаткичлар аниқланди. Олинган натижаларни кўрсатиши бўйича ушбу субстанциядан тўғридан тўғри пресслаш усули билан таблетка олиш имкони йўқ, яъни ёрдамчи моддалар мажмуасидан фойдаланган ҳолда нам донадорлаш усулида прессланадиган массани тайёрлаш лозим.

Таянч иборалар: антиретровирус препаратлар, неврапин, эрувчанлик, заррачалар шакли ва ўлчами, технологик кўрсаткичлар.

Маълумки, одам иммунитетини танқислиги вирусини бугунги кунда жаҳон тиббиётининг олдида турган глобал муаммолардан биридир. Ушбу касалликка чалинган беморларнинг умрини узайтиришга антиретровирус терапиясини қўллаш бошлангандан сўнг эришилмоқда. Сўнги 18 йилда айнан ушбу терапиядан фойдаланиш натижасида 13.6 млн инсон ҳаёти сақланиб қолинди. Албатта, антиретровирус препаратлар ОИТСни даволамайди, аммо уни кечишини назорат қилишга ёрдам беради ҳамда бошқа инсонларга юқишини олдини олади [2-6,8,9,11,16-17].

Адабиётларда келтирилиши бўйича:

- 2018 йилда кам ва ўрта даромадли мамлакатларда умрбод антиретровирус терапияни ОИТС инфекцияси билан касалланган 62% катталар ва 54% болалар қабул қилган;

- ОИВ инфекциясига чалинганларнинг 62% (тахминан 23.3 млн.) антиретровирус терапиясини қабул қилган, ва 53% ҳолатда иммун танқислиги вирусини камайитириш ҳамда бошқа инсонларга юқитириш хавфини олдини олиш мумкин бўлган;

- ҳомиладор ва эмизикли ОИВ билан касалланган аёлларнинг аксарияти (82%)

антиретровирус терапиясини олади, бу нафақат уларнинг соғлигини ҳимоя қилиш, балки янги туғилган чақалоқларга вирус юқишини олдини олади;

- 2018 йил июнь ойи ҳолатига антиретровирус терапиясини қабул қилаётганлар сони 24.5 млн. ташкил қилган [1,14].

- БЖССТ тавсиясига асосан антиретровирус терапиясининг самарадорлигини ошириш мақсадида уни касалликнинг бошланғич даврида қабул қилишни бошлаш керак. Айнан ушбу терапияни қўллаш 2025 йилга келиб 3 млн. ўлим ва 3.5 млн. янги юқитиришларнинг олдини олишга ёрдам беради [10].

Бугунги кунда жаҳон фармацевтика бозорида антиретровирус препаратлар кенг ассортиментда намоиш этилмоқда. Ушбу гуруҳ препаратларни ишлаб чиқаришда етакчи мамлакатлар – АҚШ, Буюк Британия ва Германия ҳисобланади [7].

Ўзбекистонда ҳам ушбу касалликни тарқалишига қарши чора-тадбирлар тизимини сифатли ва замонавий даражага кўтариш мақсадида бир қатор директив ҳужжатлар имзоланган ва уларда келтирилган вазифаларни бажариш ишлари амалга оширилмоқда. Булар,

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 25 январдаги «Ўзбекистон Республикасида одамнинг иммунитет танқислиги вируси келтириб чиқарадиган касаллик тарқалишига қарши курашиш тизимини янада такомиллаштириш чоратадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3493-сон ҳамда 2018 йил 22 июндаги «Одамнинг иммунитет танқислиги вируси келтириб чиқарадиган касаллик тарқалишига қарши курашиш ва шифохона ички инфекцияларини профилактика қилиш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПҚ-3800-сон қарорлари [12,13].

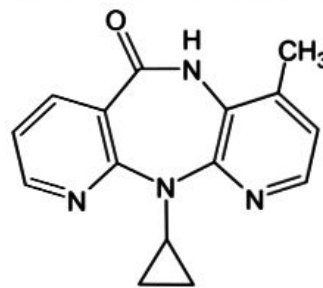
Юқорида келтирилган маълумотларни инобатга олган ҳолда, антиретровирус терапиясида қўлланиладиган дори препаратларни яратиш, аҳоли эҳтиёжини қондириш мақсадида уларни маҳаллий корхоналарда ишлаб чиқариш бўйича илмий изланишларни амалга ошириш фармацевтиканинг долзарб муаммолардан биридир.

Маълумки қаттиқ дори шакллари ишлаб чиқишда фаол субстанцияларнинг структура-механик ва технологик хоссаларини ўрганиш катта аҳамиятга эга. Чунки айнан ушбу кўрсаткичлар ёрдамчи моддаларни қўллаш ёки қўлламаслик ҳамда прессланадиган массани тайёрлаш усуллари белгилаб беради [15].

Тадқиқот мақсади. Навбатдаги изланишларнинг мақсади антиретровирус терапиясида қўлланиладиган невирапин субстанциясидан таблетка дори шаклини яратиш учун унинг структура-механик ва технологик хоссаларини аниқлашдан иборат бўлди.

Тажриба қисми.

Материаллар ва усуллар: Невирапин – 11-циклопропил-5,11-дигидро-4-метил-6Н-дипиридо [3,2-b:2',3'-e][1,4] diaзепин-6-он, халқаро транскрипцияси NVP, молекуляр оғирлиги – 266,888 г/моль.



Субстанция ташқи кўриниши бўйича ўзига хос ҳид ва таъмга эга оқ кристал кукун бўлиб, унинг эрувчанлигини РФ ДФ XIV нашри, ОФС.1.2.1.0005.15 мақоласида келтирилган усул бўйича текширилди.

Субстанциянинг структура-механик кўрсаткичларини аниқлашда аналитик тажрибаларни амалга ошириш учун мўлжалланган BA210 Digital ўрнатилган рақамли камерали микроскопдан фойдаланилди. Микроскопга 3 мегапикселли CMOS чипи ўрнатилганлиги, аниқ ва юқори контрастли тасвирларни олиш имконини берди. Катталаштириш 10 дан 500 мартагача олиб борилди, бу эса невирапин субстанциясини заррачаларининг ўлчами ва шаклини аниқ баҳолашга ёрдам берди.

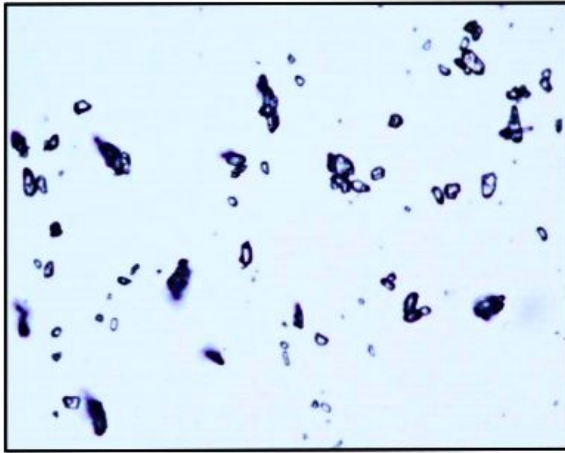
Изланишларнинг сўнги босқичида таҳлил қилинаётган субстанциянинг технологик кўрсаткичлари аниқланди. Бунинг учун Ўзбекистон Республикаси Давлат Фармакопоеясининг I нашри ҳамда Россия Федерацияси Давлат Фармакопоеясининг XIV нашрида келтирилган усуллардан фойдаланилди. Тажрибалар уч марта такрорий олиб борилди ва ўртача натижа ҳисобланди.

Натижалар ва муҳокама. Олинган натижаларга асосан невирапин субстанцияси сувда эримайди, 96% этил спиртида кам эрийди, органик эритувчиларда (метиленхлорид) қисман эрийди.

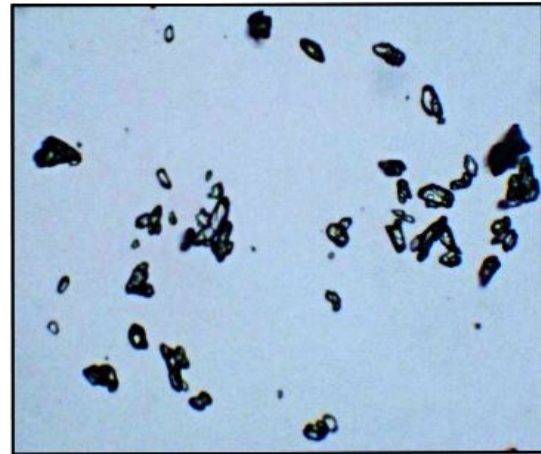
Невирапин субстанциясининг микрофотографиялари келтирилган 1-расмдан кўриниб турибдики, ушбу субстанция заррачалари асосан кристаллитлар кўринишида бўлиб, уларнинг узунлиги 3,41 мкмдан 14,8 мкмгача, эни эса 2,27 мкмдан 6,82 мкмгача бўлди. Шу билан бирга юмалоқ шаклдаги

айрим заррачалар ҳам учрайди, уларнинг диаметри - 2,27 мкмдан 5,11 мкмгачадир. Заррачаларнинг ўртача узунлигининг ўртача энига бўлган нисбати 3:1 дан кам

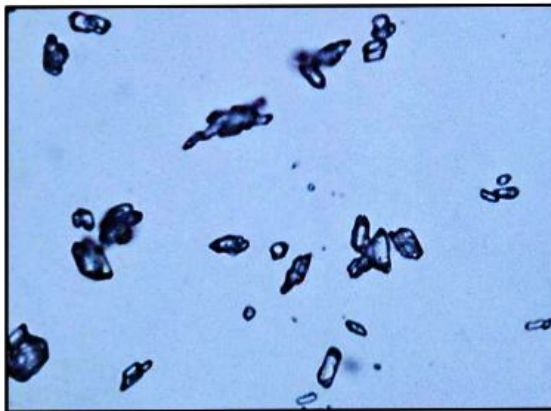
бўлгани сабабли, невирапин субстанциясининг заррачалари пластина шаклига эга бўлиб, анизодиаметриклиги аниқланди.



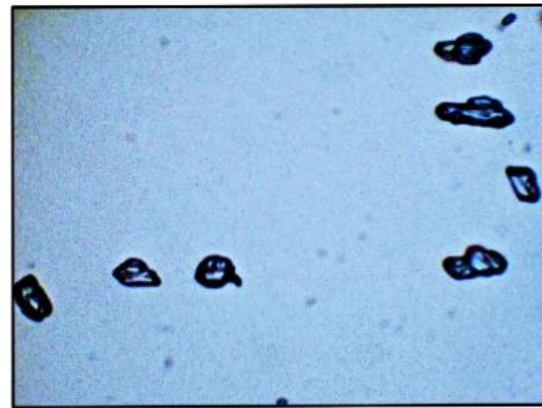
а)



б)



в)



г)

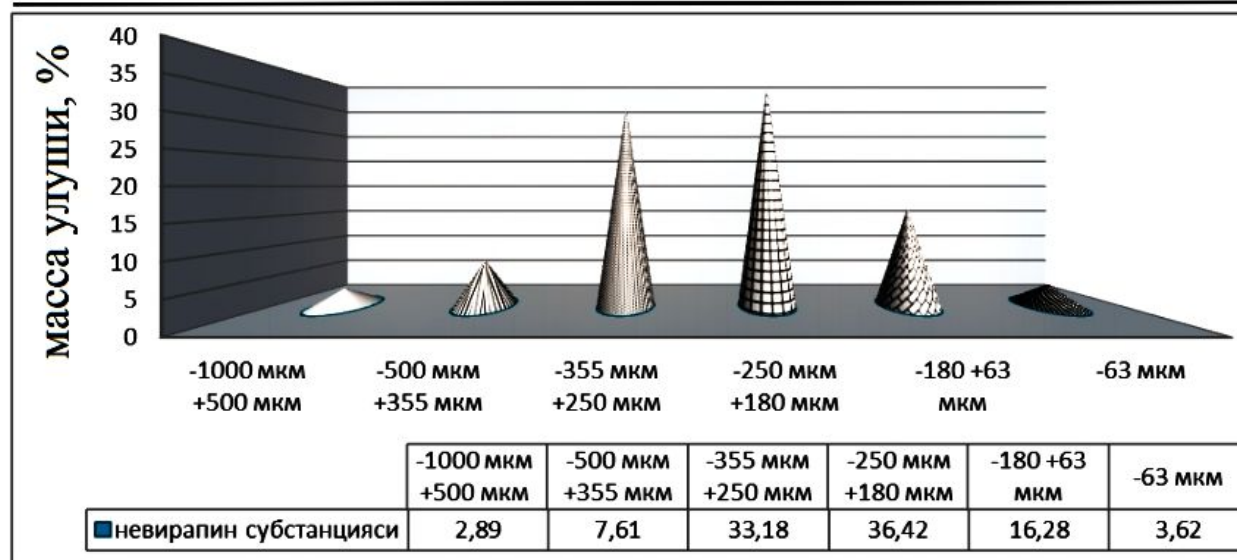
**Расм 1. Невирапин субстанцияси намуналарининг микрофотографияси:
Катталаштириш: а)140 марта; б) 200 марта; в) 280 марта; г) 400 марта**

Невирапин субстанциясининг фракцион таркибини аниқлаш натижалари 2-расмда келтирилди.

Олинган натижаларга асосан таҳлил қилинаётган доривор субстанциянинг заррачалари фракциялар бўйича тақсимланиши нотекис. Масалан, невирапин субстанциясининг тахминан 70% иккита фракция орасида тақсимланган: -355 +250 мкм (33.18%); -250 +180 мкм (36.42%). 180 мкм дан кичик бўлган заррачалар умумий оғирликдан 19.90% ни, шу билан бирга, 500 мкм катта

бўлган заррачалар 2.89%ни такшил қилди. 500 мкмли элакдан ўтиб, 355 мкм да ушланиб қолган заррачалар улуши 7.61% га тенг бўлди.

Фракцион таркибни аниқлаш натижасида заррачаларнинг ўртача ўлчамлари 254 мкм га тенг бўлди, бу эса микроскоп ёрдамида аниқланган ўлчамлардан 37.4 баробар кўп. Демак, таҳлил қилинаётган субстанция гигроскопиклик хусусияти ва б. омиллар таъсирида конгомератлар ҳосил қилиш хусусиятига эга.



Расм 2. Невирапин субстанциясининг фракцион таркибини аниқлаш натижалари

Шу билан бирга невирапин субстанциясининг қуйидаги технологик кўрсаткичлари аниқланди: сочилувчанлик, сочилувчан зичлик, табиий оғиш бурчаги,

зичланиш коэффициентини, прессланувчанлик, қолдиқ намлик.

Олинган натижалар жадвалда келтирилди.

Жадвал

Невирапин субстанциясининг технологик хоссаларини аниқлаш натижалари

Аниқланган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Олинган натижалар
Социлувчанлик.	10^{-3} кг/с	1,242±0,035
Социлувчан зичлик	см ³	371,08±18,10
Табиий оғиш бурчаги	градус	62±3
Прессланувчанлик	Н	73,9±6,1
Зичланиш коэффициентини		2,98±0,17
Қолдиқ намлик	%	3,14±0.26

Субстанциянинг сочилувчанлиги бу унинг оғирлик кучи таъсирида маълум тезлик билан оқиш хусусиятидир. Жадвалда келтирилган натижалардан кўриниб турибдики, невирапин субстанциясининг сочилувчанлик хусусияти ижобий эмас ($1,242 \pm 0,035 \cdot 10^{-3}$ кг/с). Албатта бу фракцион таркиб ҳамда заррачаларнинг шакли ва ўлчамларига боғлиқ. Социлувчанлик кўрсаткичининг талаб даражасида эмаслиги, табиий оғиш бурчаги каби кўрсаткични ҳам ижобий эмаслигига олиб келган (62 ± 3 градус).

Социлувчан зичлик кўрсаткичи паст ($371,08 \pm 18,10$ см³) бўлгани сабабли,

субстанциянинг прессланувчанлиги ҳам талаб даражасида бўлмади ($73,9 \pm 6,1$ Н). Қолдиқ намлик эса белгиланган 5% дан ошмади ($3,14 \pm 0,26$).

Хулоса. Невирапин субстанциясининг структура-механик ва технологик хоссаларини аниқлаш натижасида, ушбу субстанциядан тўғридан тўғри пресслаш усули билан таблетка олиш имкони йўқлигини кўрсатди. Демак, ёрдамчи моддалар мажмуасидан фойдаланган ҳолда нам дондорлаш усулида прессланадиган массани тайёрлаш лозим.

Адабиётлар

1. ВИЧ/СПИД //Информационный бюллетень ВОЗ.- 25 июля 2019 г.
2. Воронин Е.Е., Афонина Л.Ю., Латышева И.Б. ВИЧ-инфекция у детей. Клинические рекомендации. М., 2017: 34с.
3. Всемирная организация здравоохранения. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции // Клиническое руководство: антиретровирусная терапия.– 2016. – С. 71-150.
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. Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Подымова А.С., Бердникова Н.Г., Сереброва С.Ю., Демченкова Е.Ю. Контроль за нежелательными реакциями при проведении антиретровирусной терапии ВИЧ/СПИД при применении взаимозаменяемых лекарственных препаратов //Безопасность и риск фармакотерапии.-2017.-№3.-С.126-132.
6. По материалам книги «Лечение ВИЧ-инфекции». Availablefrom: AIDS.ru.
7. Розенберг В.Я. Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ).Availablefrom: <http://www.spidcentr38.com>
8. Ростова Н.Б., Гудилина Н.А. Критерии рациональной фармакотерапии на примере ВИЧ-инфекции //Вопросы вирусологии. – 2018.-Т.63.-№1.-С.41-47.
9. Ростова Н.Б., Иванова Э.С., Гудилина Н.А., Киселева О.В. Антиретровирусная терапия: подходы к лечению и реальная практика назначений при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов //Медицинский альманах.-2016.-№1 (41).-С.112-116.
10. 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.
11. Юрин О.Г., Ефремова О.С. Европейские и американские рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции // Медицинский совет.-2017.-№4.-С.67-72.
12. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 22 июндаги «Одамнинг иммунитет танқислиги вируси келтириб чиқарадиган касаллик тарқалишига қарши курашиш ва шифохона ички инфекцияларини профилактика қилиш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПҚ-3800-сон Қарори.
13. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 25 январдаги «Ўзбекистон Республикасида одамнинг иммунитет танқислиги вируси келтириб чиқарадиган касаллик тарқалишига қарши курашиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3493-сон Қарори.
14. Pediatric Antiretroviral Drug Optimization (PADO) Meeting 4 //Meeting report – 10-12 December 2018, Geneva, Switzerland.
15. Ravshanova S.E., Yunusova Kh.M. The investigation of technological and physico-chemical characteristics of active substances and their granulates for the development combined drug “Analfenon” // EPRA International Journal of Research and Development (IJRD).-India.-2020.-Vol. 5.-Issue 4.-P.34-37.
16. WHO/CDS/HIV/19.15. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens //Policy brief. - July 2019.-P.16
17. https://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/UZB_2020_countryreport.pdf. Страновой отчет о достигнутом прогрессе - Узбекистан Глобальный мониторинг эпидемии СПИДа.- 2020 г.-44 с.

Мухамадиева Махфуза Мирзасултоновна, Кариева Ёкут Саидкаримовна,
Баратова Малика Бахтияровна

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ИЗУЧЕНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ, СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИИ АНТИРЕТРОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ

Ташкентский фармацевтический институт

e-mail: yosk@mail.ru

В статье приведены результаты исследований по изучению физических, структурно-механических и технологических показателей лекарственной субстанции невирапин. При этом были определены растворимость субстанции, форма и размер частиц, а также такие технологические показатели как фракционный состав, сыпучесть, насыпная плотность, угол естественного откоса, коэффициент уплотнения, прессуемость, остаточная влажность. Полученные результаты свидетельствуют о невозможности получения таблеток из данной субстанции методом прямого прессования, т.е. прессуемую массу необходимо готовить с использованием комплекса вспомогательных веществ и метода влажного гранулирования.

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

Mukhamadieva Makhfuza Mirzasultonovna, Kariyeva Yokut Saidkarimovna,
Baratova Malika Bakhtiyarovna

RESEARCH IN THE FIELD OF STUDYING THE PHYSICAL, STRUCTURAL-MECHANICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF ANTI-RETROVIRAL ACTION SUBSTANCE

Tashkent Pharmaceutical Institute

e-mail: yosk@mail.ru

The article presents the results of studies on the study of physical, structural, mechanical and technological parameters of the drug substance nevirapine. At the same time, the solubility of the substance, the shape and size of the particles, as well as such technological indicators as the fractional composition, flowability, bulk density, angle of repose, compaction coefficient, compressibility, and residual moisture were determined. The results obtained indicate the impossibility of obtaining tablets from this substance by the method of direct compression, i.e. the mass to be pressed must be prepared using a complex of auxiliary substances and the method of wet granulation.

Key words: antiretroviral drugs, nevirapine, solubility, particle shape and size, technological parameters.

Фармацевтик технология ва биотехнология

Сафарова Диёра Толибовна, Мадрахимов Шермухаммади Нуриллаевич
ИЗУЧЕНИЕ СБОРА НА ОСНОВЕ МЕСТНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ
ПРИМЕНЯЕМОГО ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ.....86

Баратова Малика Бахтияровна
ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ИЗУЧЕНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ, СТРУКТУРНО-
МЕХАНИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИИ
АНТИРЕТРОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ.....92

Усуббаев Анваржон Мухаммаджонович¹, Абдумуродова Шохиста Абдурахим қизи¹,
Усуббаева Шахноза Мухаммаджоновна¹, Собирова Фотима Азамжоновна², Матчанов
Алимжон Давлетбаевич²

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО – ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ
СУБСТАНЦИИ «ЛАГОВИН».....98

Хусенова Шахноза Шухратовна, Файзуллаева Нодира Султановна,
Сотимов Ғайрат Бахтиёрович

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА “ДИАБДЕРМ».....104

Дори воситаларини стандартлаш ва сифатини таъминлаш

Юлдашева Сохиба Шомирзаевна¹, Умматжон Ғайрат угли², Шеримбетов Санжар
Гулмирзоевич³, Тулаганов Абдукадир Абдурахманович⁴

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ ИЗЛЕКАРСТВЕННЫХ
РАСТЕНИЙ(*Taraxacum officinale* Wiggi*Taraxacum Coke-Saghyz*Rodin).....110

Солиева Гулноза Валиевна, Юнусходжаева Нодира Абдулхамитовна, Муллажонова
Манзура Тохировна, Юнусхожиева Нигора Элмуродовна

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСНОВНЫХ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В ТАБЛЕТКЕ
МАКСАЦ+Ц.....114

Атамуратов Фарход Насриддинович, Махмудов Сардор Джалилович, Бекназарова Нурия
Сейтбаевна, Умаров Дониёр Бахтиярович, Турабоев Шухрат Махмадалиевич, Сагдуллаев
Баходир Тахирович

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУБСТАНЦИИ ПРАМИПЕКСОЛА
ДИГИДРОХЛОРИД МОНОГИДРАТ МЕТОДОМ ВЭЖХ.....120

Органик синтез асосида дори воситаларини яратиш

Қирғизбаев Хусниддин Хасанбаевич, Мухитдинов Бахтиёр Икромович, Амонова Дилноза
Мухтаровна*, Бойдедаев Азизбек Анваржон ўгли, Тураев Аббосхон Сабирханович,
Нормахаматов Нодирали Сохобаталиевич

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ РЕАКЦИИ ДЕПОЛИМЕРИЗАЦИИ
ХИТОЗАНА.....125

**Фармакология ва клиник фармакология. Микробиологик ва гистологик
тадқиқотлар**

Гаффоров Юсуфжон Шерматович^{1*}, Абдуразаков Азиз Абдукахорович^{1,2}, Нормахаматов
Нодирали Сохобаталиевич³, Хожиматов Олимжон Каххарович¹, Буссманн Райнер Вилли⁴

ЭТНОМИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ГРИБОВ АФИЛЛОПОРОИДНЫХ БАЗИДИОМИЦЕТОВ В УЗБЕКИСТАНЕ.....132

Турдиева Одина Мамировна¹, Позилов Маъмуржон Комилжонович², Рахматуллаева
Мавжуда Маматоировна³, Абдулладжанова Нодира Гуломжоновна⁴

ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛОВ ГОССИТАНА И ГЕТАСАНА НА ПАССИВНУЮ
ИОНОВУЮ ПРОНИЦАЕМОСТЬ МЕМБРАНЫ МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ
ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ.....147