

Илхамова Наргиза Бахтияровна*, Назарова Зарифа Алимджановна, Юнусова Холида Манноновна
**ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ ТАЪСИРЛИ «ЦЕЛНИНЦИЛ» КАПСУЛАЛАРИНИНГ
ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ТАНЛАШ БОРАСИДАГИ ТАДҚИҚОТЛАР**

Ташкентский фармацевтический институт

* e-mail: boltayeva_444@inbox.ru

Яллиғланишга қарши кучли таъсирга эга НЯҚП асосида ишлаб чиқилган капсула шаклидаги комбинирланган препаратнинг технологиясини танлаш борасидаги тадқиқотлар келтирилди. Тадқиқот инновацион хусусиятга эга бўлиб целекоксиб, мелотанин и ацетилсалицил кислотаси композицияси асосида комбинир-ланган масса яратилиб шартли равишда «Целнинцил» деб номланди. Тавсия этилаётган капсулалар муайян таркиби ва технологияси танлаб олинганлиги ҳақидаги натижалар келтирилди.

Таянч иборалар: НЯҚП, капсула, комбинирланган, яллиғланишга қарши, технология

Бугунги кунда адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра келтирилган илмий тадқиқотлар натижаларидан келиб чиқиб НЯҚП лар орасида целекоксибни сибатан зарарсиз ҳисобланади. Шунингдек адабиётларда целекоксибнинг паст дозадаги ацетилсалицил кислотаси билан биргаликда қўлланилишида остеоартрит билан касалликлари касалликларида ибупрофен ва напроксенларга нисбатан зарарсиз эканлиги келтириб ўтилган [1-4].

Шунингдек, адабиётларда целекоксибнинг мелотанин билан биргаликда қўлланилиши оғриқ қолдириш хусусиятини кучайтирганлиги тўғрисидаги маълумотлар келтирилган [5,6].

Бундай маълумотлар кўп компонентли препаратларга хос бўлиб, бу субстанцияларнинг биргаликда нисбатан паст дозада қўлланилиши аҳамият касб этади. Ўз наавбатида бундай композициядаги моддаларни биргаликда қўллаб ишлатишга қулай бўлган дори препаратларини технологиясини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Капсула дори турларини технологиясини ишлаб чиқиш ва амалиётга татбиқ этиш бугунги куннинг долзарб вазифаларидан биридир. Бу эса уларнинг дори шакли сифатида бир қатор афзалликларига эга эканлиги билан тушунтирилади. Бу дори турини яратишда бир қатор ёрдамчи моддалар (тўлдирувчилар, боғловчи моддалар, антифрикцион моддалар) кенг қўлланилади. Бу ёрдамчи моддалар ўз навбатида капсула массасининг сочилувчанлик, сочилма зичлик, эркин тушиш бурчаги каби

кўрсаткичларига, технологик жараёнга ҳамда дори воситаларининг сифатига таъсир кўрсатади [7-9].

Тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари. Юқоридагилардан келиб чиқиб ушбу тадқиқотларнинг мақсади целекоксиб, мелотанин и ацетилсалицил кислотаси композицияси асосида капсула муайян таркиби ва технологиясини ишлаб чиқишдан иборат бўлди.

Тажриба қисми. Тадқиқотлар объекти қилиб целекоксиб, мелотанин и ацетил-салицил кислотаси композицияси олинди. Муайян таркиб танлаш мақсадида уч омилли «3×4» биринчи тартибли симметрик бўлинган режа ёрдамидан фойдаландик.

Маълумки, қаттиқ дори препаратлари сифатига ёрдамчи моддаларнинг таъсири жуда катта [1].

Тадқиқотларни олиб боришда дастлаб тўлдирувчи моддалар компонентлари (А), боғловчи моддалар тури (В) ва антифрикцион моддалар тури (С) танлаб олинди.

Юқорида келтирилган омиллар (А, В, С) аҳамиятини текшириш мақсадида бир қатор таркиблар ўрганилди.

Дастлабки тадқиқотларда олинган хом ашёлардан капсула массасини тайёрлашда нам дондорлаш усулидан фойдаландик. Тадқиқотларда боғловчи моддани массага бир неча усулда қўшиб ўргандик ва иккига бўлиб қўллаб капсула массасининг парчаланиш вақтини талабга жавоб беришига эришдик.

Олинган натижалар 1-жадвалда келтирилди.

1-жадвал

Капсула таркибини танлашда ёрдамчи моддалар лотинквдрати параметрлари

Тўлдирувчилар А	Боғловчилар В	Антифрикцион моддалар С
A ₁ – Крахмал+лактоза+МКЦ	B ₁ – 5% крахмал клейстери	C ₁ – тальк
A ₂ – Крахмал+лактоза+ Магний оксиди	B ₂ – 5% ПВП эритмаси	C ₂ – кальций стеарати
A ₃ – Крахмал +лактоза	B ₃ – этил спирти	C ₃ – магний стеарати
A ₄ – Крахмал+ +лактоза +МКЦ	B ₄ – тозаланган сув	C ₄ – стеарин кислотаси

Таркиб танлаш жараёнини муайянлаштиришда асосий критериялар тавсия этилаётган капсулаларнинг ўртача оғирлиги ва ундан четланиш ва капсуланинг парчаланиши кабилар бўлди. Олинган натижаларда Фишернинг F-критериясида текширилди [4].

Бунда ўртача қиймат М ва стандарт хатолик, яъни хулоса хатолиги тахминан 5% дан ошмаслиги кузатилди (p < 0,05).

Олинган тадқиқот натижалар қуйдагиларни

намоён қилди: тавсия этилаётган капсулаларнинг парчаланиши кўрсаткичига А-омил, яъни А- тўлдирувчи тури, В омил – боғловчи моддалар тўғридан-тўғри таъсир кўрсатади. С-омил (антифрикцион моддалар) деярли таъсир кўрсатмаслиги кузатилди.

Юқоридаги омилларнинг тавсия этилаётган капсула парчаланишига таъсири эса қуйидагича намоён бўлди: KA = 56,69%, KB = 25,60%, KC = 7,09%, умумий қилиб олинганда назорат

килинадиган омиллар таъсири $K = 89,39\%$ ва тадқиқот хатолиги $K_p = 10,60\%$ ташкил этди.

Назорат қилинмайдиган омиллар таъсири кўрсаткичи ўлчашда бўладиган хатоликлар ҳисобига ҳам амалда учраб туради. Масалан, атроф муҳит намлининг [2] ва капсула массаси намлигини ўзгартириб туриши ҳам таъсир кўрсатиши мумкин.

С омилнинг таъсири (антифрикцион моддалар) капсуланинг ўрганилаётган кўрсаткичларига деярли таъсир кўрсатмаслиги кузатилди ($p > 0,05$).

Тадқиқотларда барча ўрганилган деярли 16 таркибда тўлдирувчи, боғловчи моддалар ўрганилаётган кўрсаткичлар бўйича капсуланинг эриши кўрсаткичи бўйича салбий натижалар намоён қилганини ва фақат 16-тар-

кибда парчаланиш вақтининг талаб даражасида эканлигини кўрсатди.

Ўрганилаётган кўрсаткичлардан ўртача оғирлик ва ундан четланиш фоизлари деярли талаб даражасида эканлиги аммо талаб даражаси чегарасида турганлиги кузатилди. Аммо шуни ҳам унутмаслик керакки бу кўрсаткичларга таъсир этувчи бошқа омиллар ҳам бўлиши мумкин (масса намлиги, фармацевтик омиллар...)

Шундай қилиб, таъсия этилаётган капсула сифатига омиллардан тўлдирувчилар ва боғловчи моддалар таъсир кўрсатган бўлса, капсула ўртача оғирлиги ва ундан четланишга ҳамда парчаланишига антифрикцион моддалар жуда оз миқдорда таъсир кўрсатгани кузатилди.

Олинган натижалар 2-жадвалда келтирилди.

2-жадвал

«Целнинцил» капсулалари сифатига тўлдирувчи, боғловчи моддалар ва антифрикцион моддалар таъсирини ўрганиш натижалари

Тадқиқот рақами	Омиллар			Ўрганилаётган кўрсаткичлар	
	А	В	С	$Y_1 (K_{\text{ўрт.оғ.}}, \%)$	$Y_2 (K_{\text{парч.дик.}})$
1	A ₁	B ₁	C ₁	0,490±4,23	25
2	A ₁	B ₁	C ₁	0,503±3,56	21
3	A ₁	B ₁	C ₁	0,504±3,22	29
4	A ₁	B ₁	C ₁	0,502±4,43	26
5	A ₂	B ₂	C ₂	0,503±3,58	24
6	A ₂	B ₂	C ₂	0,503±3,25	21
7	A ₂	B ₂	C ₂	0,504±3,78	24
8	A ₂	B ₂	C ₂	0,490±3,46	27
9	A ₃	B ₃	C ₃	0,504±4,23	22
10	A ₃	B ₃	C ₃	0,503±3,76	23
11	A ₃	B ₃	C ₃	0,503±3,65	21
12	A ₃	B ₃	C ₃	0,502±3,78	26
13	A ₄	B ₄	C ₄	0,504±4,15	21
14	A ₄	B ₄	C ₄	0,491±3,69	23
15	A ₄	B ₄	C ₄	0,504±3,55	22
16	A ₄	B ₄	C ₄	0,499±3,77	11

Модель таркиблар юқоридаги тадқиқот натижаларидан келиб чиқиб тайёрланди. Тадқиқот учун олинган таркиблардан бир-бирига яқин натижалар кўрсатган 5 таркиб 3-жадвалда келтирилди. Олиб борилган тадқиқотларда боғловчи моддаларни капсула массасига бир неча усулда киритилди. Бунинг учун 1-3 модель таркибларга барча миқдор боғловчи моддалар бирданига қўшилди. №4-5 модель таркибларга эса боғловчи модда бўлиб қўшилди. Олинган

гранулалар сифатини баҳолаш критериялари қуйидагилардан иборат бўлди: сочилувчанлик, сочилма зичлик, эркин тушиш бурчаги кабилар.

Тадқиқотлардан олинган натижалар грануляция пайтида боғловчи моддани бўлиб қўлланилганда тадқиқотларда қўлланилган 2-таркибдан ташқари таркибларда фракцион таркибга деярли таъсир кўрсатмаганини, аммо гранулаларнинг сочилма зичлигини камайтиргани ва сочилувчанликни оширганини кўрсатди.

«Целнинцил» капсулалари учун ўрганилган модель таркиблар

Ингредиентлар	Модель композициялар, г				
	1	2	3	4	5
Целекоксиб	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
Мелотанин	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003
Ацетилсалицил кислотаси	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
Лактоза	0,079	0,098	0,097	0,068	
МКЦ	0,071	0,064	0,095	0,120	0,125
Магний оксиди		0,070			0,096
Аэросил	0,050			0,044	
ПВП			0,075		
Картошка крахмали	0,042	0,035		0,035	0,046
Жўхори крахмали	0,025		0,005		
Кальций стеарати				0,005	
Магний стеарати	0,005	0,005			0,005
Стеарин кислотаси					
Тальк					
Ўртача масса, г	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500

Кейинги босқич тадқиқотларда бу усулнинг таъсирини Манна-Уитни критериясини қўллаб капсулаларнинг парчаланиш вақти ўрганилди.

Олинган натижалар боғловчи моддани массага бўлиб қўшилиши гранулаларнинг технологик кўрсаткичларига ва парчаланиш вақтига деярли таъсир кўрсатмаслиги аниқланди. Тадқиқот натижаларидан яна шу нарса маълум бўлдики, капсула массасига аэросилнинг қўшилиши натижасида массанинг сифати ёмонлашди. Бу ҳолда гранулаларнинг сочилма зичлиги ва сочилувчанлиги салбий томонга ўзгарди.

Тадқиқот натижаларидан келиб чиқиб 3-таркибли модель капсулалар барча талабларга жа-

воб берганлиги кузатилди ва бу таркиб кейинги тадқиқотлар учун асос бўлди.

Бу таркибда олинган капсулалар парчаланиш вақтининг талаб даражасида эканлиги, қолаверса энг арзон, топилиши осон тозаланган сув билан донаторлаш мумкинлиги билан аҳамият касб этди.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқотлар натижасида тавсия этилаётган кап-сулалар учун математик моделлаштириш орқали методологик ёндашувлар таклиф этилди ва эксперименталь тадқиқотлар асосида муайян таркиб ва технология танлаб олинди.

Адабиётлар:

1. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б., Кукушкин М.Л., Дроздов В.Н., Исаков В.А., Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические рекомендации. М., ИМА-ПРЕСС, 2009. 167с.
2. Chan F.K., Lanas A., Scheiman J., Berger M.F., Nguyen H., Goldstein J.L. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial // *Lancet*. Vol. 376. 2010. № 9736. P. 173-179.
3. Laine L., Curtis S.P., Cryer B., Kaur A., Cannon C.P. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison // *Lancet*. Vol. 369. 2007. № 9560. P. 465-473.
4. Карпов Ю.А. Комбинированная терапия как важный элемент достижения целевого уровня АД у больных АГ // *Трудный пациент*. - №4. - 2008. - С. 19-23
5. Jiang S. P. Celecoxib reverts oxaliplatin-induced neuropathic pain through inhibiting P13K/Akt2 pathway in the mouse dorsal root ganglion / S. P. Jiang, Z. D. Zhang, L. M. Kang [et al.] // *Exp. Neurol.* – 2016. – Vol. 275, – P.11–16.
6. Xu C. Efficacy and safety of celecoxib therapy in osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials / C. Xu, K. Gu, Y. Yasen [et al.] // *Medicine (Baltimore)* – 2016. – Vol. 95, – P. 3585.
7. Лопатин П.В. Методологические основы создания и воспроизводства лекарств / П.В. Лопатин, Л.Е. Барabanov //

Приоритеты фармацевтической науки и практики: Мат-лы заоч. междунар. конф. (Москва, 31 октября 2005 г.). М.: Изд-во РУДН, 2006. - С.86-90.

8. Н.Б.Шодиева, Х.М.Юнусова. Изучение технологических свойств прессуемой массы тирацетам// Республиканский научный журнал "VESTNIK", Казахстан, 2014, Том III-I, стр. 102-104.

9. Современное состояние создания, производства и исследования таблетированных лекарственных препаратов. / М.М. Васенда, Н.М. Белей, М.Б. Демчук, В.Тригубчак, М.Б. С.М. Гуреева, А.Мельник, В.Я. Шалата, Т.А. Денежный // Фармацевтический журнал. - 2009. - № 4 (9). - С. 77-80.