

**ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИИ
ПИРОЗАЛИНА ГИДРОХЛОРИДА*****Рахимова Ойгул Рахим кизи***

*канд. фармацевт. наук, доцент,
Ташкентский фармацевтический институт
Республика Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: oygulr@bk.ru*

Мадрахимова Мукаддас Исмаилжановна

*старший научный сотрудник,
Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова
Академии Наук Республики Узбекистан,
Республика Узбекистан, г. Ташкент*

Адизов Шахобиддин Мухаммадович

*канд. хим. наук, старший научный сотрудник,
Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова
Академии Наук Республики Узбекистан,
Республика Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: adizovsh@gmail.com*

Рахимова Гулнора Рахим кизи

*канд. фармацевт. наук, доцент,
Ташкентский фармацевтический институт
Республика Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: rakhimova.gulnara@bk.ru*

Хандамов Бобомурод Ньматулла угли

*старший научный сотрудник
Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова
Академии Наук Республики Узбекистан,
Республика Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: handamov1992@gmail.com*

**STUDY OF PHYSICO-CHEMICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES
OF PYROZALINE SUBSTANCE HYDROCHLORIDE*****Oygul Rakhimova***

*Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor
Tashkent Pharmaceutical Institute
Republic of Uzbekistan, Tashkent*

Mukaddas Madrakhimova

*Senior Researcher
Institute of Plant Chemistry them. acad. S.Yu. Yunusov
of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Republic of Uzbekistan, Tashkent*

Shahobiddin Adizov

*Candidate of Chemistry Sciences, Senior Researcher
Institute of Plant Chemistry them. acad. S.Yu. Yunusov
of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Republic of Uzbekistan, Tashkent*

Gulnora Rakhimova

*Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor
Tashkent Pharmaceutical Institute
Republic of Uzbekistan, Tashkent*

Bobomurod Handamov

Senior Researcher

Institute of Plant Chemistry them. acad. S.Yu. Yunusov
of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Republic of Uzbekistan, Tashkent**АННОТАЦИЯ**

В Институте химии растительных веществ им.С.Ю.Юнусова АН РУз синтезировано новое химическое соединение из алкалоида норфлуорокурарина, выделенного из *Vinca erecta* проявляющее противоопухолевое свойства. С целью обоснования состава и технологии твердых лекарственных форм на основе исследуемой субстанции были изучены физико-химические и технологические свойства. В результате экспериментальных исследований определена целесообразность введения в состав лекарственных форм комплекса вспомогательных веществ и использования метода предварительной влажной грануляции.

ABSTRACT

At the Yunusov Institute of Chemistry of Plant Substances of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, a new chemical compound has been synthesized from the alkaloid norfluorocurarine, isolated from *Vinca erecta*, exhibiting antitumor properties. In order to substantiate the composition and technology of solid dosage forms based on the investigated substance, the physicochemical and technological properties were studied. As a result of experimental studies, the expediency of introducing a complex of excipients into the composition of dosage forms and using the method of preliminary wet granulation was determined.

Ключевые слова: субстанция, технологические свойства, размер и форма кристаллов, сыпучесть, насыпная плотность.

Keywords: substance, technological properties, size and shape of crystals, flowability, bulk density.

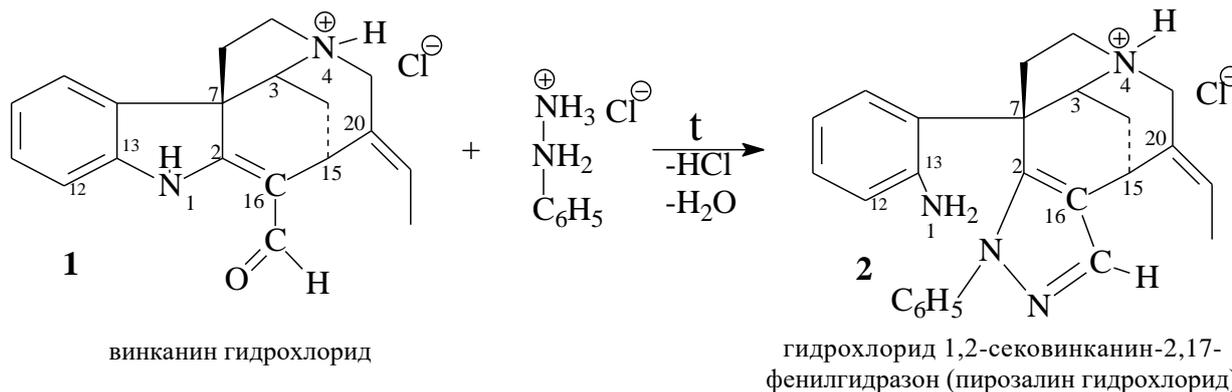
Актуальность темы. Сегодня рак превратился из смертного приговора в пожизненный, став заболеванием 21 века. Раком рано или поздно заболевает каждый пятый житель планеты. Каждый 8-й мужчина и каждая 11-я женщина умирает от этой болезни. 70% смертей, вызванных онкологическими заболеваниями, приходится на страны с низким и средним уровнем дохода. В 2020 году раком заболели 19,3 миллиона человек, 10 миллионов человек скончались в результате этого заболевания. Ситуация только усугубилась на фоне пандемии COVID-19, когда системы здравоохранения работали на пределе возможностей и все ресурсы были направлены на борьбу с коронавирусом, отмечают специалисты.

Процесс лечения онкологических заболеваний очень долгий и сложный. Единого лекарства против рака пока не существует, но комбинация различных препаратов при онкологии позволяет добиться торможения роста опухоли, снятия болевого синдрома и общего улучшения состояния пациента. В сопроводительной фитотерапии рака растения используют для вывода из организма токсинов, улучшения кровообращения, повышения тонуса органов и нормализации сна.

Одним из таких растений применяемый при онкологических заболеваний является барвинок прямой – *Vinca erecta* Rgl. et Schmalh (сем. Аросунасеае) — многолетнее травянистое корневищное растение рода Барвинок семейства Кутровые. Трава барвинка содержит алкалоиды (2%) винкамин, винканидин, винканицин, винервин и следы акуамицину; корни -

винканин (3%), следы резерпина, скимианину. Индольные алкалоиды барвинка прямого широко применяются в медицинской практике как средство против рака, малярии и аритмии сердца [1, 2]. Но в последнее время для получения новых биоактивных соединений наиболее актуальным становятся модификации легкодоступных природных алкалоидов (полусинтетический метод).

В Институте химии растительных веществ АН РУз детально изучены алкалоиды надземной и подземной частей растения академиком С.Ю.Юнусовым и его учениками и выделено свыше 65 алкалоидов. Также синтезированы новые производные главного индольного алкалоида барвинка прямого норфлуорокурарина (винканина) на основе реакции гидразона по альдегидной группы, что является интересным с точки зрения органического синтеза. Был выделен алкалоид норфлуорокурарин состава $C_{19}H_{20}N_2O$ и изучена его структура ЯМР-спектроскопии [3] и РСА [4]. Ранее сообщалось, что главный α -метилениндиольный алкалоид *Vinca erecta* норфлуорокурарин в реакциях с солянокислым фенилгидразином образует 1,2-секонорфлуорокурарин-2,17-фенилгидразон, содержащий пирозолиного кольца. Однако, в этой реакции несколько необычным является разрыв N1-C2 связи индольного ядра в норфлуорокурарине с образованием аминокбензола. Необычность разрыва индольного ядра и с целью поиска новых биологически активных соединений путем трансформации проявил интерес в продолжении наших исследований в этом направлении.



Целью исследования является изучение физико-химических и технологических свойств субстанции пирозалина гидрохлорида для дальнейшего их использования при производстве готовых лекарственных препаратов.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта исследования использована субстанция пирозалина гидрохлорида, полученная в институте химии растительных веществ им. С.Ю.Юнусова АН РУз. Субстанция представляет собой мелкокристаллический порошок желтого цвета с зеленоватым оттенком. Практически нерастворим в хлороформе, мало растворим в 96% спирте и метаноле.

Подлинность. К 1 мл 1% водного раствора препарата прибавляют 2 капли раствора кислоты кремневольфрамовой, в результате образуется желтоватобелый осадок (алкалоиды).

2 мл 1% водного раствора препарата дают характерную реакцию на хлориды (ГФ XI, вып.1, с. 159).

Количественное определение. Около 0,05 г (точная навеска) порошка помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл метаноле и доводят метанолом до метки. 2 мл раствора переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят метанолом до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 310 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют хлороформ.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора СОВС пирозалина гидрохлорида.

Содержание пирозалина гидрохлорида (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot v}{D_0 \cdot a_1}$$

где: D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора СОВС пирозалина гидрохлорида;

a_0 – навеска СОВС пирозалина гидрохлорида, в граммах;

a_1 – навеска испытуемого порошка, в граммах;

v – содержание СОВС пирозалина гидрохлорида, в процентах;

Содержание $C_{25}H_{27}N_4Cl$ (пирозалина гидрохлорида) должно быть не менее 97,5 %.

Примечание: 1. Приготовление раствора СОВС пирозалина гидрохлорида. Около 0,05 г (точная навеска) порошка СОВС пирозалина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл метаноле и доводят метанолом до метки. 2 мл раствора переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят метанолом до метки и перемешивают.

В процессе исследований также изучали следующие физико-химические и технологические показатели качества: размер и форма кристаллов, растворимость, фракционное распределение частиц по размерам, насыпная плотность до и после усадки, текучесть, остаточная влажность, прессуемость, угол естественного откоса, сопутствующие примеси, подлинность, количественное содержание и другие необходимые характеристики согласно методикам, изложенным в ГФ XIII. Насыпную плотность определяли на приборе модели 545P-AK-3 Мариупольского завода технологического оборудования. Сыпучесть исследуемых материалов определяли с помощью прибора модели ВП-12А. Прессуемость определяли по устойчивости к раздавливанию стандартных запрессовок, полученных на гидравлическом прессе при давлении 1200 кг/см^2 . Измерение угла естественного откоса проводили по методике с использованием специальной линейки и шкалы.

Для определения остаточной влажности использовали метод высушивания ИК-лучами, с применением ИК-влажмера фирмы «Kett» [5,6].

Первоначально была проведена оценка размеров и формы кристаллов пирозалина гидрохлорида. Форма кристаллов порошка также влияет на ориентацию частиц, изменяя такие характеристики вещества, как текучесть, растворимость, способность к сжатию, компактность.

Результаты кристаллографических исследований показала, что субстанция пирозалина гидрохлорида представляет собой мелкодисперсный порошок с кристаллами изометрической формы в виде палочек, анизодиаметрической формы в виде призм, осколков кристаллов и имеет следующий размер частиц: 6-11 мкм; 12-36 мкм; менее 6 мкм (осколки кристаллов). В поле зрения встречаются одиночные кристаллы анизодиаметрической формы размером

до 85-95 мкм. Преобладающая фракция имеет размер частиц менее 30 мкм.

Порошки с размером частиц менее 100 мкм характеризуются низкой сыпучестью, что было доказано экспериментально при изучении технологических

свойств субстанции. Субстанция не образует агломератов, обусловленных электростатическими силами.

Результаты технологических свойств субстанции пирозалина гидрохлорида представлены в табл. 1.

Таблица 1.

Результаты изучения технологических свойств субстанции

№	Проверяемые показатели	Единицы измерения	Полученные результаты
1	Форма частиц	мкм	анизодиаметрическая форма
2	Сыпучесть	10^{-3} кг/с	$0,12 \pm 0,01$
3	Естественный угол откоса	град.	62,00
4	Насыпная плотность	кг/м ³	до усадки m/V_0
			после усадки m/V_{1250}
5	Прессуемость	Н	$60 \pm 2,0$
6	Коэффициент уплотнения,	К	2,70
7	Остаточная влажность (70 ⁰ С)	%	5,00

Результаты и обсуждения. Анализируя результаты технологических свойств субстанции пирозалина гидрохлорида (табл. 1) можно сделать вывод, что данная субстанция обладает неудовлетворительными объемными характеристиками, неудовлетворительной текучестью. Высокий коэффициент сжимаемости указывает на плохую текучесть. Подтверждение этому является и высокое значение угла естественного откоса и соответственно, неправильная форма частиц порошка.

Субстанция обладает удовлетворительной прессуемостью, что можно объяснить сложностью формы ее частиц, большой поверхностью контакта и силой когезии.

По результатам кристаллографических и технологических исследований субстанции пирозалина

гидрохлорида установлено, что при разработке состава лекарственной формы в виде твердых лекарственных форм, для обеспечения необходимых технологических характеристик массы следует использовать вспомогательные вещества, улучшающие сыпучесть и прессуемость массы [7, 8].

Выводы. Таким образом, нами проведено изучение физико-химических и технологических свойств субстанции пирозалина гидрохлорида, установлены критические характеристики исходного сырья, способные повлиять на качество готового продукта. В результате экспериментальных исследований определена целесообразность введения в состав лекарственных форм комплекса вспомогательных веществ и использования метода предварительной влажной грануляции.

Список литературы:

1. Azimova S.S., Yunusov M.S. Chemistry of Natural Compounds // Alkaloids. Plant Sources, Structure and Properties; Springer. Science & Business Media. New York, NY, USA, 2013.
2. Adizov Sh.M., Ashurov J., Karimov Z., Yuldashev P.K. and Tashkhodjaev B. Acta Cryst. (2013). E69, o1100.
3. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIII издание, том II, Москва, 2015.
4. Курмуков А.Г., Закиров У.Б. Алкалоиды и препараты целебных трав: учеб. для вузов. – Ташкент: Ибн-Сина, 1992. С.103-112.
5. Маматмусаева Н.Э., Шомуратов Ш.А., Сагдуллаев Б.Т., Тураев А.С. Изучение технологических свойств субстанции и базового состава для получения готовой лекарственной формы препарата «Биомайрин» // Фармация и фармакология Т. 5 № 6, 2017. С.532-542.
6. Levkovich M.G., Yuldashev P.Kh., Mirzaeva M.M., and Tashkhodzhaev B. // Chemistry of Natural Compounds, Vol. 48, No. 3, July, 2012.
7. Фармацевтическая технология. Твердые лекарственные формы. Учебное пособие / под редакцией проф. Кедика С.А., Москва. 2011. 661 с.
8. Шаблакова А.С., Петров А.Ю., Уломский Е.Н. Значимые технологические свойства субстанции лекарственного вещества // Вестник уральской медицинской академической науки. 2011. №3/1(35). С. 91.