

УДК: 615.545.02

РОМЕТИН ШАМЧАЛАРИНИНГ ТАРКИБИ ВА ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ

Назирова Яйра Қосимовна,

фармацевтика фанлари номзоди, катта илмий ходим

ЎзР ССВ Фармацевтика тармоғини ривожлантириш агентлигига қарашли

А. Султанов номли Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий-тадқиқот институти

Зияев Хайрулла Лутфуллаевич,

кимё фанлари доктори, етакчи илмий ходим;

Режепов Куралбай Жадигерович,

кимё фанлари доктори катта илмий ходим

ЎзР ФА акад. А.С. Садиқов номли Биоорганик кимё институти

Аннотация. Мақолада грип вирусига қарши фаолликка эга бўлган рометин субстанцияси асосидаги шамчаларнинг илмий асосланган таркиби ва технологиясининг ишлаб чиқилиши ёритилган. Кўпгина йиллар давомида тиббиёт соҳасида индукторлик хусусиятига эга госсипол ҳосилаларини татбиқ этиши бўйича изланишлар олиб борилмоқда. Рометин ана шу гуруҳ бирикмаларидан бири бўлиб, грип вирусининг унга сезгирлиги кучлидир. Унинг физик-кимёвий ва технологик хоссалари ўрганилиб, ректал дори шакли – шамчалар учун таркиблар танланди. Фармакологик тадқиқот натижаларига таянган ҳолда дори шакли таркибида рометин субстанциясининг дозаси 0,05 г ни ташиқил этди. Шамча дори шаклининг технологик босқичлари ишлаб чиқилди ва Давлат фармакопеясида келтирилган «Шамчалар» мақоласи талаблари бўйича ўрганилди ва сифат кўрсаткичлари бўйича мос эканлиги қайд этилди. Қатор тажриба усуллари ёрдамида таклиф этилаётган шамчалар учун гидрофоб табиатли ёрдамчи моддаларнинг қўлланилиши муқобил эканлиги аниқланди. Саноат миқёсида грипга қарши шамчаларни ишлаб чиқариши бўйича тегишли шарт-шароитлар белгиланди. Шамчалар сифати турғунлигини аниқлаш натижалари ҳаққоний бўлиши учун улар таркибидаги таъсир этувчи модданинг миқдорини аниқлаш бўйича тажриба-синов ишлари амалга оширилди. Буннинг учун УБ-спектрофотометрия усулидан фойдаланилди ва аниқлаш натижаларининг ўртача кўрсаткичи 85-105% оралигида эканлиги қайд этилди.

Таянч тушунчалар: грип вируси, рометин, шамчалар, технология, сифатни ўрганиш, миқдорий таҳлил.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СУППОЗИТОРИЕВ РОМЕТИНА

Назирова Яйра Касымовна,

кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник

Узбекский химико-фармацевтический научно-исследовательский институт

им. А. Султанова при Агентстве фармацевтического развития МЗ РУз

Зияев Хайрулла Лутфуллаевич,

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник;

Режепов Куралбай Жадигерович,
доктор химических наук, старший научный сотрудник

Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз

Аннотация. Статья посвящена научному обоснованию оптимального состава и технологии приготовления суппозиториев рометина с противовирусной, противогриппозной активностью. В течение многих лет проводятся исследования по внедрению производных госсипола в медицинскую практику, поскольку фармакологические исследования показали их высокую способность индуцировать интерферон. Рометин является одним из представителей этой группы. С учетом его физико-химических и технологических свойств, были подобраны составы для получения ректальной лекарственной формы. Согласно проведенным фармакологическим исследованиям, была выбрана терапевтическая доза 0,05 г рометина. Впервые разработана оптимальная технология получения суппозиториев и изучены качественные показатели по данным Государственной фармакопеи, в которых выявлено соответствие требованиям, изложенным в общей статье «Суппозитории» ГФ XI. Экспериментальным путем была доказана приемлемость использования гидрофобной основы в качестве носителей. Были изучены параметры производства противогриппозных суппозиториев в промышленных масштабах. Для достоверности полученных результатов было решено периодически изучать качество предлагаемых составов суппозиториев при хранении. Далее был разработан метод количественного определения ультрафиолетовым спектрофотометрическим методом, средний результат которого выявил степень определения количества активного вещества в диапазоне 85-105%.

Ключевые слова: вирус гриппа, рометин, свечи, технологии, оценка качества, количественное определение.

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF ROMETINE SUPPOSITORIES

Nazirova Yayra Kasimovna,
PhD in Pharmaceutical Sciences, Senior Researcher

Uzbek Chemical-Pharmaceutical Research Institute at the Agency for the Development of the Pharmaceutical Industry of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Ziyaev Khayrulla Lutfullaevich,
Doctor of Chemical Sciences, Leading Researcher;
Rezhopov Kuralbay Zhadigerovich,
Doctor of Chemical Sciences, Senior Researcher

Institute of Bioorganic Chemistry, named after Acad. A.S. Sadykova
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

Abstract. The article is devoted to the scientific substantiation of the optimal composition and technology of rometine suppositories with antiviral, anti-influenza activity. For many years, studies have been conducted on the introduction of gossypol derivatives into medical practice, since pharmacological studies have shown their high interferon-inducing ability. Rometine is one of the representatives of this group. Given its physicochemical and technological properties, formulations were selected to obtain a rectal dosage form. According to pharmacological studies, a therapeutic dose of - 0.05 g rometine was chosen. The technological stages of obtaining suppositories have been accumulated and qualitative indicators have been studied according to the State Pharmacopoeia, which revealed that compliance with the requirements presented in the general article of the "Suppository" GF XI. Experimental methods according to the ND have proved the acceptability of using a hydrophobic basis as carriers. The parameters

for the production of anti-influenza suppositories on an industrial scale were studied. For the reliability of the results obtained, it was decided to study the quality of the proposed suppository formulations periodically during the storage. Further, a quantitative determination method was developed by the UV spectrophotometric method, the average result of which revealed the degree of determination of the amount of active substance in the range of 85-105%.

Keywords: influenza virus, rometine, suppositories, technology, quality assessment, quantification.

Введение

Разработка высокоэффективных отечественных препаратов широкого спектра действия на базе местного сырья, которые позволят освободить республику от импорта зарубежных лекарств и станут предметом экспорта, является актуальной задачей фармацевтики.

По оценкам ВОЗ, ежегодные эпидемии гриппа приводят к 3-5 млн случаев тяжелой болезни и 390-650 тыс. смертельных исходов. Грипп крайне опасен своими осложнениями, такими как легочные осложнения (пневмония, бронхит). Именно пневмония является причиной большинства смертей от гриппа, осложнений со стороны верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (отит, синусит, ринит, трахеит), сердечно-сосудистой системы (миокардит, перикардит), нервной системы (менингит, менингоэнцефалит, энцефалит, невралгии, полирадикулоневриты). Грипп часто сопровождается обострением имеющихся хронических заболеваний [1].

Учеными Института биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова разработан высокоэффективный противогриппозный препарат – рометин, который также способствует увеличению защитных сил организма за счет иммуномодулирующей активности. Разработка препарата в удобной для применения лекарственной форме открывает возможность его применения не только в качестве лечебного средства, но и в целях профилактики заболевания [2, 3].

Ректальные лекарственные формы сочетают в себе благоприятные особенности, присущие как пероральным, так и инъекционным лекарственным формам: интенсивность всасывания, быстроту наступления терапевтического эффекта, точность дозирования. Ректальный способ введения позволяет освободиться от ряда недостатков: болезненных ощущений, возникающих при введении инъ-

екционных лекарственных веществ, затруднений при глотании их таблетированных форм, взаимодействия с пищей и пищеварительными ферментами, прохождения лекарственных веществ через печень. При этом отсутствует раздражающее действие на слизистые ротовой полости, желудка, двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника, уменьшается число отрицательных побочных реакций. Ректальные лекарственные формы не нуждаются в корригировании (маскировке неприятного вкуса, запаха, улучшении цвета). Безусловно, самого серьезного внимания заслуживают сведения о снижении уровня аллергических реакций в ответ на введение препаратов per rectum, а также данные о положительном действии медикаментозных комбинаций при лекарственных несовместимостях и преодолении лекарственной болезни [4].

Целью настоящего исследования является подбор научно обоснованного состава суппозиторий рометина для профилактики и лечения гриппа и разработка технологии их производства.

Методология и результаты исследования

Согласно проведенным фармакологическим исследованиям была подобрана лечебная доза рометина 0,05 г. С учетом физико-химических свойств препарата [2] в качестве вспомогательных веществ выбраны основы гидрофобного характера, такие как: фармакопейная основа – масло какао (ГФ X ст. 474), Суппорин-М (ВФС 42-173-98) и жировая основа – Witepsol марки Н (Hard Fat Type 34), (ТУ 3-2004. СР, ВР, EurPh). Изучение свойств этих основ было осуществлено согласно методикам ГФ XI. Суппозитории были приготовлены в соответствии с канонами фармацевтической технологии методом выкатывания и вливания, схемы которых приведены на рисунках 1 и 2.

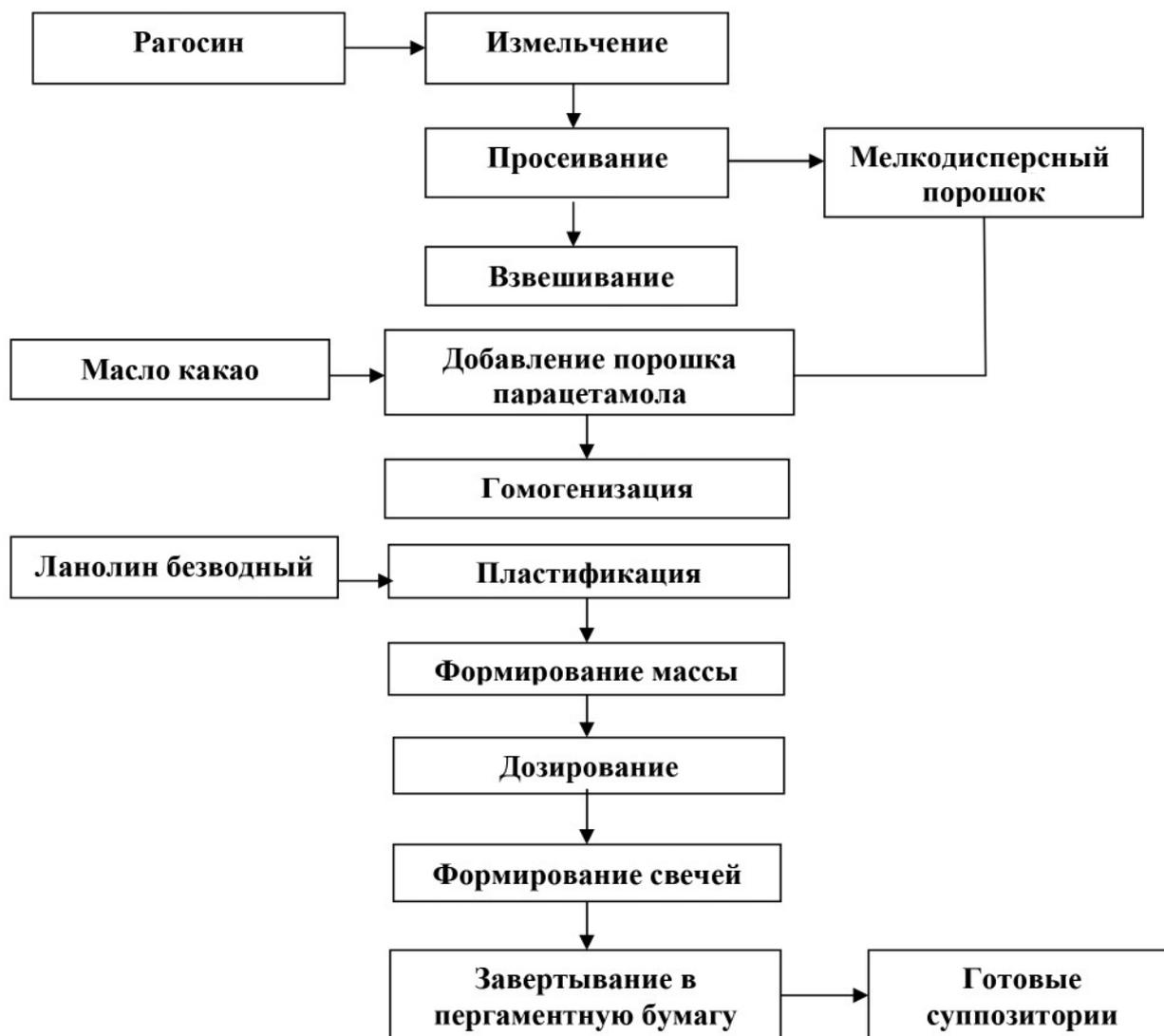


Рис. 1. Технологическая схема получения суппозитория рометина методом выкатывания

Качественные показатели суппозитория рометина были изучены согласно методикам, приведенным в общей статье «Суппозитории» (ГФ XI, том 2, с. 545).

Для количественного исследования действующего начала в лекарственной форме нами разработана методика УФ-спектрофотометрии, согласно которой были определены условия и проведена статистическая обработка результатов с использованием критерия Стьюдента.

Предварительно было изучено качество основ, результаты приведены в таблице 1.

Суппозиторные формы рометина были сформированы методами вкатывания и вливания с учетом свойств гидрофобных основ. Готовые суппозитории оценивали по физико-

химическим показателям. Результаты оценки приведены в таблице 2.

По данным таблицы видно, что приготовленные суппозитории рометина соответствуют требованиям, предъявленным в общей статье «Суппозитории» ГФ XI. Для достоверности полученных результатов было решено проводить периодическое изучение качества предлагаемых составов суппозитория в процессе хранения.

Далее нами была разработана методика количественного определения УФ-спектрофотометрическим способом. Для этого, соответственно, необходимо максимальное выделение действующего вещества. В связи с этим нами разработана следующая методика: взвешенную навеску суппозитория рометина

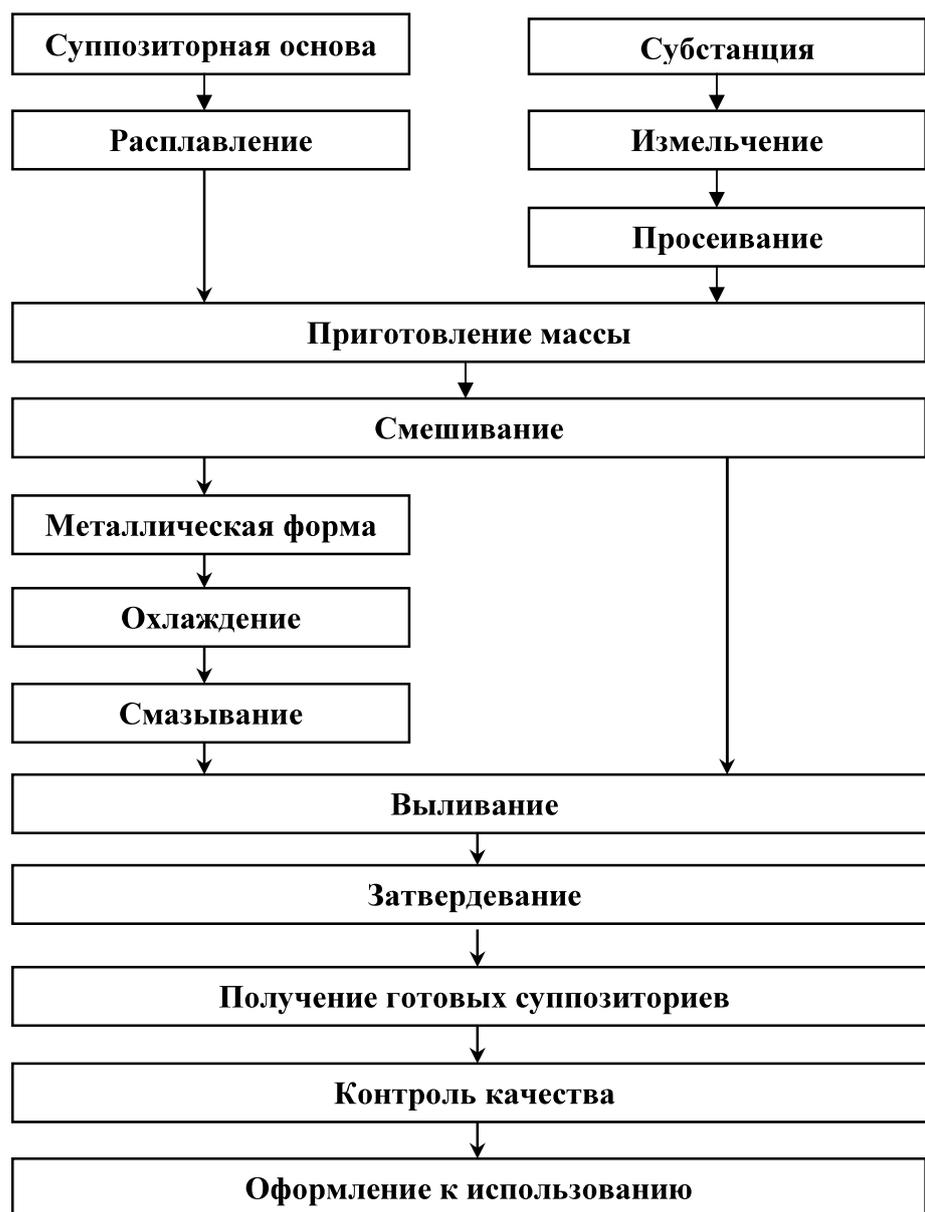


Рис. 2. Схема технологии получения суппозиториев рометина методом выливания

поместили в колбу, добавили 20 мл очищенной воды и, поместив на водяную баню, постоянно перемешивали до полного растворения массы. Затем колбу охладили и поместили в камеру холодильника на 10 минут. По истечении времени отфильтровали водную фазу, полученный фильтрат количественно перенесли в мерную колбу вместимостью 50 мл, тщательно смешали со смесью ацетон-вода (3:1) и довели объем раствора этой же смесью до метки. 5 мл раствора перенесли в мерную колбу вместимостью 5 мл, довели объем раствора смесью ацетон-вода (3:1) до метки и тщательно перемешали. Измеряли оптическую плотность

полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 384 ± 5 нм в кювете толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали смесь ацетон-вода (3:1). Параллельно провели измерение оптической плотности раствора стандартного образца (СО) рометина. Используя формулу расчета, определили среднее значение количества рометина в одной суппозитории. Полученные статистические характеристики приведены в таблице 3.

Выводы

Анализ полученных результатов показывает, что разработанная методика определения количественного содержания рометина

Таблица 1

Показатели качества используемых липофильных основ

Проверяемые показатели и единицы измерений	Срок хранения, мес.	Липофильная основа		
		Масло какао	Суппорин М	Witepsol марки Н
Внешний вид	0	Плотная однородная масса, желтоватого цвета, слабого запаха какао	Твердая масса от светло-желтого до желтого цвета, жирная на ощупь, со своеобразным запахом	Твердая масса от белого до светло-желтого цвета, жирная на ощупь, со своеобразным запахом
	6			
	12			
	18			
	24			
Температура плавления, °С	0	31,2±0,05	36,5±0,05	36,7±0,03
	6	31,4±0,02	36,7±0,04	36,6±0,05
	12	32,0±0,04	36,8±0,01	36,8±0,01
	18	32,8±0,03	36,8±0,01	36,7±0,03
	24	33,5±0,01	36,8±0,01	36,6±0,04
Температура затвердевания, °С	0	24,4±0,04	28,9±0,05	29,2±0,02
	6	24,7±0,02	28,9±0,06	29,1±0,04
	12	24,8±0,03	29,1±0,02	29,2±0,01
	18	25,1±0,01	29,3±0,01	29,4±0,01
	24	25,2±0,01	29,2±0,02	29,2±0,03
Йодное число, мг I ₂ /100г	0	32,15	60,44	65,0
	6	32,28	59,54	65,0
	12	34,16	60,98	70,0
	18	34,10	61,75	65,0
	24	35,27	65,37	65,0
Кислотное число, мг КОН/г	0	0,89	0,12	0,59
	6	0,87	0,12	0,59
	12	0,92	0,15	0,58
	18	0,96	0,14	0,59
	24	1,07	0,11	0,57
Время полной деформации, мин	0	3-4	6-7	7-8
	6	3-4	6-7	7-8
	12	4-5	6-7	7-8
	28	4-5	6-7	6-7
	24	4-5	7-8	7-8

позволяет полностью фиксировать действующее вещество в лекарственной форме. Таким образом, результаты количественного определения содержания действующих веществ показали, что УФ-спектрофотометрия является универсальным методом, позволяющим использовать однотипную аппаратуру для анализа различных веществ и физико-химических исследований. Также разработанные методики

позволяют в каждом отдельном случае определить точное содержание рометина. Полученные данные используются в составлении НД на суппозитории рометина по 0,05 г.

На основе полученных результатов сделаны следующие выводы.

1. Научно обоснован оптимальный состав суппозиториев рометина с использованием основы гидрофобного характера.

Таблица 2

Физико-химические свойства суппозиториев рометина в момент приготовления

Препарат	Вид основы	Внешний вид	Средняя масса, г	ВПД, мин.	Температура плавления, °С	Йодное число мг I ₂ /100г	Кислотное число мг КОН/г
Рометин по 0,05	Масло какао	Желтого цвета, конусовидной формы, однородные	1,35	5-7	35,3±0,04	67,54	0,03
	Суппорин М	Светло-желтого цвета, конусовидной формы, однородные	1,32	5-7	36,4±0,03	67,30	0,04
	Witepsol марки Н	Светло-желтого цвета, конусовидной формы, однородные	1,30	5-9	36,7±0,02	70,0	0,06

Таблица 3

Результаты количественного определения содержания рометина в суппозиториях для взрослых

Основы, использованные в суппозиториях и номер серии	Навеска, г	Полученные результаты		Метрологическая характеристика	
		г	%		
Суппорин-М 150419	0,0501	0,04899	99,0	X=0,00096 S=0 P=98	t(P,f)=2,78 E%=11,6048 E%cp=5,1898
	0,0500	0,04797	97,0		
	0,0502	0,04998	98,0		
	0,0500	0,04896	96,0		
	0,0500	0,04894	94,0		
160419	0,0502	0,04998	98,0	X=0,00095 S=0 P=98	t(P,f)=2,78 E%=11,5706 E%cp=5,1746
	0,0501	0,04795	95,0		
	0,0500	0,04793	93,0		
	0,0500	0,04790	90,0		
	0,0503	0,04900	100,0		
170419	0,0500	0,04797	97,0	X=0,00098 S=0 P=98	t(P,f)=3,75 E%=7,6531 E%cp=3,4226
	0,0500	0,04799	99,0		
	0,0502	0,04800	100,0		
	0,0500	0,04795	95,0		
	0,0501	0,04799	99,0		
Witepsol марки Н 150419	1,5001	0,00500	100,0	X=0,00094 S=0,0001 P=98	t(P,f)=2,13 E%=12,4223 E%cp=16,4997
	1,4927	0,00500	100,0		
	1,4875	0,04989	89,0		
	1,5000	0,04990	90,0		
	1,4895	0,04995	95,0		

160419	1,4924	0,04892	92,0	X=0,00096 S=0 P=98	t(P,f)=2,78 E%=11,0934 E%cp=5,8804
	1,5001	0,00500	100,0		
	1,4931	0,04899	99,0		
	1,5000	0,04898	98,0		
	1,4875	0,04993	93,0		
170419	1,4854	0,04897	97,0	X=0,00095 S=0 P=98	t(P,f)=2,78 E%=11,9335 E%cp=5,3368
	1,5000	0,00500	100,0		
	1,5005	0,04994	94,0		
	1,5100	0,04896	96,0		
	1,4996	0,04989	89,0		

2. Разработана технология получения суппозитория с учетом параметров промышленного производства предлагаемых суппозитория.

3. Проведены исследования качества по качественным и количественным параметрам в соответствии с НД.

Источники и литература

1. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия/ Под ред. О.И. Киселева, А.А. Сомининой. – СПб., 2003. – 245 с.
2. Барам Н.И., Исмаилов А.И., Зияев Х.Л., Режепов К.Ж. Биологическая активность госсипола и его производных//Химия природных соединений. – 2004. – № 3. – С. 171-176.
3. Барам Н.И., Исмаилов А.И., Зияев Х.Л., Режепов К.Ж. Иммуномодуляторы и индукторы интерферона растительного происхождения // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2005. – № 4. – С. 80-81.
4. Технология лекарств / Под ред. А.И. Тихонова, Т.Г. Ярных. – Харьков, 2002. – 704 с.

Рецензент: Бобоев И.Д., доктор технических наук, ведущий научный сотрудник Института химии растительных веществ АН РУз.