



Akobirxon SHUKUROV,
Polimerlar kimyosi va fizikasi instituti katta ilmiy xodimi, PhD
E-mail: shukuroov@gmail.com
Abdushkur SARIMSOQOV,
Polimerlar kimyosi va fizikasi instituti professori, t.f.d
E-mail: sarymsakov1948@gmail.com

O'zR FA PKFI k.f.d Sh.A. Yo'ldoshev taqrizi asosida

DORIVOR KO'Z PLYONKALAR TARKIBIDA BIOLOGIK FAOL MODDA NANOZARRACHALARI SHAKLLANISHI VA ULARNING POLIMER ASOSDAN AJRALIB CHIQISH KINETIKASI

Аннотация

Ushbu maqola ko'zdagi virusli kasalliklarni davolashga yo'naltirilgan plyonka ko'rinishidagi dori vositalarini olishga bag'ishlangan. Dorivor ko'z plyonkalari polimer asos, biologik faol modda va plastifikatordan tarkib topgan. Tanlab olingan biologik faol modda polifenol-gossipolning Na-KMS bilan hosil qilgan kimyoviy birikmasi hisoblanadi va virusga qarshi interferon induksiyalovchi xususiyatga ega. Tarkibida turli miqdorda biologik faol modda saqlagan dorivor plyonkalar olindi va olingan plyonkalar tarkibidan biologik faol modda nanzarrachalari shakllanishi va ularning polimer asosdan ajralib chiqish kinetikasi o'rganildi.

Kalit so'zlar: Dorivor ko'z plyonkalari, biologik faol modda, iduktor interferon, ajralib chiqish kinetikasi, nanzarrachalar, shakllanishi.

ФОРМИРОВАНИЕ НАНОЧАСТИЦ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ГЛАЗНЫХ ПЛЕНКАХ И КИНЕТИКА ИХ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ИЗ ПОЛИМЕРНОЙ ОСНОВЫ

Аннотация

Данная статья посвящена получению препаратов в форме пленки, направленных на лечение вирусных заболеваний глаз. Глазных лекарственных пленок состоят из полимерной основы, биологически активного вещества и пластификатора. Выбранное биологически активное вещество представляет собой химическую комбинацию полифенол-госсиопола с Na-KMC и обладает противовирусным интерферониндуцирующим свойством. Были получены лекарственные пленки, содержащие различное количество биологически активных веществ, и изучено образование наночастиц биологически активных веществ из полученных пленок и кинетика их высвобождения из полимерной основы.

Ключевые слова: Лекарственных глазных пленок, биологически активное вещество, индуктор интерферона, кинетика высвобождения, формирование наночастиц.

FORMATION OF NANOPARTICLES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN DRUG EYE FILMS AND THE KINETICS OF THEIR RELEASE FROM THE POLYMER BASE

Annotation

This article is devoted to obtaining preparations in the form of a film aimed at the treatment of viral eye diseases. Ophthalmic drug films consist of a polymer base, a biologically active substance and a plasticizer. The selected biologically active substance is a chemical combination of polyphenol-gossypol with Na-CMC and has an antiviral interferon-inducing property. Medicinal films containing various amounts of biologically active substances were obtained, and the formation of nanoparticles of biologically active substances from the obtained films and the kinetics of their release from the polymer base were studied.

Keywords: Ophthalmic drug films, biologically active substance, interferon inductor, release kinetics, nanoparticle formation.

Kirish. Tibbiyot amaliyotida organizmga kiritiladigan dori vositasining terapevtik konsentratsiyasini boshqarish juda muhim hisoblanadi. Terapevtik konsentratsiyani yuqori va pastki chegara oralig'ida saqlash uchun dori vositasining takroriy qo'llash vaqtini nazorat qilish qiyin. Dori vositasi tanaga kiritilishi bilan avval terapevtik konsentratsiya ko'tarilib, keyin pasayadi. Ko'pincha dori vositasining terapevtik konsentratsiyasi biroz muddat yuqori chegaradan oshib ketadi va dori vositasi sog'lom organlarga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin. Ma'lum vaqtdan so'ng esa dori vositasining terapevtik konsentratsiyasi pastki chegaradan tushib ketadi va dori vositasining samaradorligi kamayib ketadi[1].

Tibbiyotda qo'llaniladigan dori vositalari asosiy ikki qismdan, ya'ni biologik faol modda va to'ldiruvchidan tashkil topgan. Dori vositasi tarkibidagi biologik faol modda uning fiziologik va biologik effektini ta'minlaydi. Dori vositasi tarkibidagi to'ldiruvchi esa biologik faol moddaning mavjud bo'lish vaqtini ta'minlaydi.

Polimer asos sifatida tanlanadigan polimerlar asosan tabiiy polimerlar, ularning hosilalari va poliefirlardir. Bunday polimerlar bioparchalanuvchanligi, biomosligi va murakkab efir bog'larining oson gidrolizlanishi bilan muhim ahamiyatga ega.

Dori vositalarini polimerlar bilan kapsulalash orqali biologik faol moddaning farmokokinetikasini nazorat qilish imkonini beradi[2]. Shu kabi hususiyatlarga ega va farmatsevtika sanoatida keng qo'llaniladigan polimerlarga sintetik polimerlardan polilaktat kislota (PLK) [3], poliglikol kislota (PGK)[4], sut kislota va glikol kislota sopolimeri (PSGK)[5], poliakril kislota[6], polikaprolaktam (PKL)[7] va polietilen oksid (PEO)[8], shuningdek tabiiy polimerlardan albumin[9], jelatina[10], alginat[11], kollagen[12], KMS[13-15] va xitozan[16] kabi polimerlarni misol sifatida keltirish mumkin.

Polimer nanozarrachalar farmatsevtika sanoatida faol qo'llanilishini belgilovchi eng muhim hususiyatlari ularning o'lchamlari-shakli, kapsulalash effekti va zetta potentsiali hisoblanadi.

Materiallar va metodlar. Mazkur tadqiqot ishida polimer asos sifatida almashinish darajasi (AD) = 0.87 va polimerlanish darajasi (PD) = 1100 ga teng bo'lgan tozalangan Na-KMSning ASDA FOOD markasi ("PROMXIM IMPEX", O'zbekiston) tanlab olindi. Biologik faol modda sifatida esa "Selagrip" (FS 42Uz-1554-2021 Polimerlar kimyosi va fizikasi instituti, O'zbekiston) tanlandi. Plastifikator sifatida tibbiyot glitserinidan ("RADIKS", O'zbekiston) foydalanildi.

Dastlab tozalangan Na-KMSning suvdagi 1-2 % li eritmasi tayyorlandi. Bunda Na-KMS tarkibidagi asosiy modda miqdori hisobga olindi. Olingan eritmalar filtrlash orqali erimay qolgan qismlar va gel fraksiyalardan tozalandi. Filtrlangan eritmalar Na-KMSning quruq massasiga nisbatan 10, 20 va 30 % miqdorda "Selagrip" biologik faol moddasi qo'shildi va 20 daqiqa davomida mexanik aralashtirildi. Hosil bo'lgan eritma xlorid kislotasining (HCl) 0,1 n.li eritmasi yordamida titrlab, rN ko'rsatgichlari pH:8,6; pH:7,4; va pH:4,3 bo'lgan eritmalar olindi. Olingan eritmalar plastifikator qo'shildi va ultratovushli dispergator (UTD) 5 daqiqa davomida ishlov berildi. Tayyor bo'lgan eritmalar plyonkalar olindi va olingan plyonkalar tarkibida shakllangan biologik faol modda nanozarrachalarining shakli, o'lchami va morfologik tuzilishi atom kuchlanishli mikroskopiya (AKM) (Agilent 5500, AQSH) tadqiqot metodi orqali o'rganildi. Olingan dorivor plyonkalar tarkibidan biologik faol moddaning ajralib chiqish kinetikasi UB-spektroskopiya (SPECORD 200, Analytik Jena, Germaniya) metodi yordamida tahlil qilindi.

Olingan natijalar va ularning tahlili. Biologik faol modda asosida zarur fizik-mexanik hususiyatlarga ega bo'lgan dorivor plyonkalar olish imkoniyati mavjud emas. Shuning uchun dorivor plyonkalardagi biologik faol modda miqdorini tartibga solish va zarur fizik-mexanik hususiyatlarga ega plyonkalar tayyorlash uchun tozalangan Na-KMS namunalaridan polimer asos sifatida foydalanildi. Selagrip biologik faol moddasi dialdegid Na-KMSning polifenol-gossipol bilan hosil qilgan kimyoviy birikmasi hisoblanadi. Tozalangan Na-KMS namunalaridan eritmalar tayyorlandi va olingan eritmalar tarkibiga turli miqdorda biologik faol modda kiritgan holda dorivor bioeruvchan plyonkalar olindi. Olingan dorivor ko'z plyonkalarining (DKP) umumiy erib ketish vaqtiga biologik faol modda miqdorining ta'siri o'rganildi (1-jadval).

1-jadval

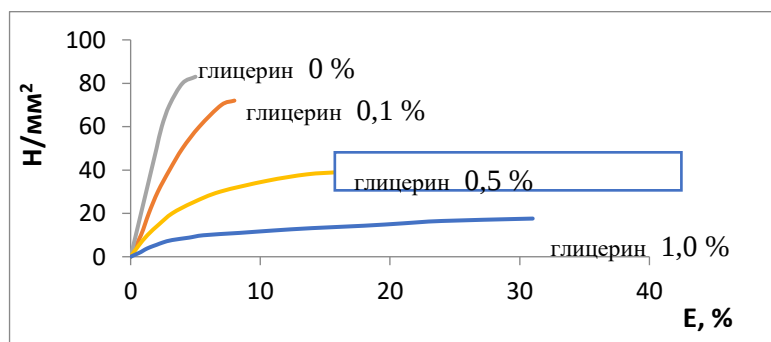
Tozalangan Na-KMS		Dorivor plenkalarning to'liq erib ketish vaqtiga biologik faol modda miqdorining ta'siri		
AD	PD	Plenka qalinligi (mkm)	Biologik faol modda miqdori, %	To'liq erib ketish vaqti, soat
0,87	1100	42	10	4,5
		41	20	5,7
		42	30	6,8

Biologik faol moddaning ishqoriyligi yuqori bo'lganligi sababli, olingan plyonkalarni to'g'ridan-to'g'ri dorivor plyonkalar sifatida qo'llash imkoniyati mavjud emas. Olingan plyonkalarni dorivor plyonkalar sifatida qo'llash uchun ularning rN ko'rsatgichlari ko'z uchun zararsiz darajaga keltirilishi kerak. Bunda, dorivor plyonkalarining rN ko'rsatgichlari ko'z suyuqligiga mos darajaga keltirildi va dorivor plyonkalarining to'liq erib ketish vaqtiga rN ko'rsatgichining ta'siri o'rganildi (2-jadval).

2-jadval

Dorivor plenkalarning to'liq erib ketish vaqtiga biologik faol modda miqdorining ta'siri		Dorivor plenkalarning to'liq erib ketish vaqtiga rN ko'rsatgichining ta'siri (Sbfm-20 %)		
AD	PD	Plenka qalinligi (mkm)	Dorivor plyonkalarining rN ko'rsatgichi	To'liq erib ketish vaqti, soat
0,87	1100	42	8,6	5,8
		41	7,4	11,4
		42	4,3	16,9

Dorivor plyonkalarining rN ko'rsatgichi 7,4 bo'lgan va umumiy erish vaqti 11,4 soat bo'lgan namunalar eng optimal namuna sifatida tanlandi. Olingan dorivor plyonkalarining rN ko'rsatgichlari o'zgarishi va dorivor plyonkala tarkibiga nisbatan kichik molekulyar biologik faol modda kiritilishi natijasida dorivor plyonkalarining fizik-mexanik hususiyatlari yomonlashadi va dorivor plyonkalarga qo'yilgan talablarga javob bermaydi. Ushbu kamchilikni bartaraf etish maqsadida dorivor polimer plyonkalar tarkibiga turli miqdorda plastifikator qo'shish orqali polimer plyonkalar olindi va ularning fizik-mexanik hususiyatlari tahlil qilindi (1-rasm).



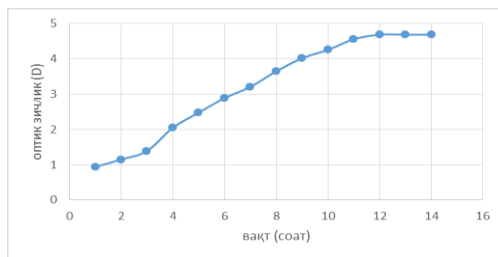
1-rasm. Plastifikator-glitserin miqdorining DKPning fizik-mexanik xususiyatlariga ta'siri (pH-7,4 plyonka qalinligi – 40 mkm)

Plastifikator sifatida tibbiyot glitserinidan foydalanildi. Olingan namunalarning tahlili natijasida tarkibida 0,5 % miqdorda plastifikator tutgan polimer plyonkalar optimal namuna sifatida tanlandi.

DKPlarining erish jarayonida, dastlab polimer asosning bo'kishi sodir bo'ladi. Ushbu bosqich o'z-o'zidan sodir bo'ladigan fiziologik jarayon bo'lib, biologik faol moddaning polimer asosdan ajralib chiqishi sekinlik bilan amalga oshadi. Dorivor ko'z plyonkalari tarkibidagi biologik faol moddaning polimer asosdan ajralib chiqish kinetikasi bo'yicha tadqiqotlar UB-spektroskopiya usuli yordamida olib borildi.

DKP eritmalarining optik zichliklari har soatda avtomatik tarzda o'lchab borildi va eritma tarkibidagi biologik faol moddaning miqdori va to'liq ajralib chiqish vaqti tahlil qilindi.

Olingan tadqiqot natijalariga ko'ra, DKP eritmalarining optik zichligi vaqt o'tishi bilan ortib bordi va 12 soatdan keyin o'zgarmasdan qoldi. Bundan DKP 12 soatgacha terapevtik konsentratsiyani ta'minlab beradi degan xulosaga kelishimiz mumkin. (2-rasm).



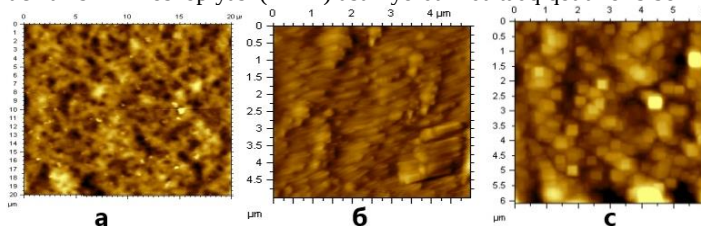
2-rasm. DKP tarkibidan biologik faol modda ajralib chiqishining vaqtga bog'liqligi

Shuningdek, DKP tarkibidagi biologik faol moddaning ajralib chiqish tezligiga rN ko'rsatkichining ta'siri o'rganildi.

DKPlarning rN ko'rsatkichlari pasayishi bilan biologik faol moddaning DKPdan ajralib chiqish tezligi kamayib boradi. DKPning rN ko'rsatkichi 8,6 ga teng bo'lgan namunada biologik faol moddaning ajralib chiqish tezligi eng yuqori. Bu esa DKPning ta'sir muddatini yetarlicha uzaytirish imkoniyatini kamaytiradi. Shuningdek, ushbu DKPlari ishqoriyligi yuqori bo'lganligi sababli ko'zga salbiy ta'sir ko'rsatadi. rN ko'rsatkichi 4,3 ga teng bo'lgan DKPlar yetarlicha shaffoflikka ega bo'lmaganligi uchun ko'zning ko'rish darajasiga salbiy ta'sir qiladi. Tadqiqot natijalariga ko'ra, rN ko'rsatkichi 7,4 ga teng bo'lgan DKPlari eng maqbul namuna sifatida tanlandi. Ushbu DKPlari ko'zga salbiy ta'sir qilmaydi, ta'sir muddati yetarlicha uzaytirilgan va optik jihatdan shaffof hisoblanadi.

Tadqiqotning keyingi bosqichida DKP tarkibida biologik faol moddaning shakllanishi o'rganildi. Polimer asosdan farqli o'laroq, nisbatan kichik polimerlanish darajasiga ega bo'lgan biologik faol modda tarkibida gossipolning katta o'lchamli gidrofob xususiyatga ega bo'lgan qismlari mavjud. Bu esa dorivor ko'z plyonkalari olinishining quritish bosqichida polimer asos strukturasida biologik faol moddaning nanozarrachalari shakllanishiga olib keladi. Polimer asos va biologik faol moddaning erish xususiyatlari bir-biridan farq qilganligi sababli, eruvchanligi nisbatan yaxshi bo'lgan NaKMS biologik faol modda atrofini o'rab oladi va natijada aglomeratsiya jarayoni sodir bo'lishiga to'sqinlik qiladi.

Tarkibida turli miqdorda (10%, 20%, 30%) biologik faol modda tutgan DKP namunalarida nanozarrachalar shakllanishini o'rganish maqsadida atom kuchlanish mikroskopiyasi (AKM) usuli yordamida tadqiqotlar olib borildi (3-rasm).



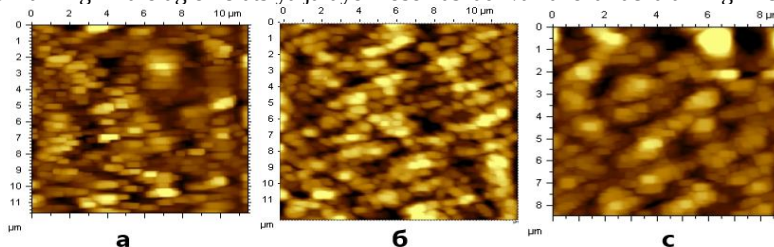
3-rasm. DKP tarkibida biologik faol modda nanozarrachalarining shakllanish elektron mikrofotografiyasi.

a. 10%, b. 20%, c. 30% biologik faol modda tutgan DKP.

AKM usuli yordamida olib borilgan tadqiqotlar natijalarning tahlili shuni ko'rsatdiki, DKP tarkibida biologik faol moddaning miqdori ortishi bilan nanozarrachalar o'lchami ortib boradi. Bu jarayonni qisman bo'lsada aglomeratsiya bo'lishi bilan izohlash mumkin. Biologik faol modda nanozarrachalarining o'lchami DKPning tibbiy-biologik xossalari ta'siri o'rganildi. Olingan natijalar asosida o'lchami 5-24 nm. bo'lgan nanozarrachalar tutgan namunaning (10%) terapevtik effekti nisbatan pastligi va o'lchami 46-95 nm. bo'lgan nanozarrachalar tutgan namunaning (30%) toksiklik darajasi belgilangan meyorlardan yuqori ekanligi aniqlandi. Shuningdek, o'lchami 14-52 nm. bo'lgan nanozarrachalar tutgan namunaning (20%) barcha tibbiy-biologik xususiyatlari ko'z uchun qo'llaniladigan dori vositalari olish uchun qo'yilgan talablarga mos ekanligi bo'yicha xulosalar qilindi.

Optimal namuna sifatida tanlangan tarkibida 20 % substansiya tutgan dorivor plenkalarning rN ko'rsatkichlari turli bo'lgan namunalar olindi va ularning fizik-kimyoviy, fizik-mexanik xossalari o'rganildi hamda polimer asosda nanozarrachalar hosil bo'lishiga rN ko'rsatkichining ta'siri AKM metodi yordamida tadqiq etildi. Bunda rN ko'rsatkichlari 8,6; 7,4 va 4,3 bo'lgan dorivor plyonkalar olindi hamda AKM metodi yordamida tahlil qilindi. Olingan AKM elektron mikrofotografiyasi tahlili shuni ko'rsatdiki, dorivor plyonkalarining rN ko'rsatkichlari kamayib borishi bilan plyonkalar tarkibidagi biologik faol modda nanozarrachalarining o'lchamlari ortib borgan (4-rasm).

Bunda dorivor plyonkalar tarkibida polimer asos vazifasini bajaruvchi Na-KMS rN ko'rsatkichi kamayib borishi bilan Na-N-KMS sopolimer tuzilishiga o'tadi va suvda erish xossasi kamayib boradi. Natijada dorivor plyonkalarining qurish jarayonida gidrofob qismlarning o'zaro aglomeratsiya jarayoni osonlashadi va nanozarrachalarining o'lchami kattalashib boradi.



4-rasm. DKP tarkibida biologik faol modda nanozarrachalarining shakllanishining pHga bog'liqlik elektron mikrofotografiyasi.

a. pH:8,6; b. pH:7,4; c. pH:4,3 bo'lgan DKP.

Olingan natijalar tahlili asosida dorivor plyonkalarining rN ko'rsatkichlari 7,4 bo'lgan na'munalar zarracha o'lchami va tibbiy-biologik hossalari jihatidan optimal na'muna sifatida tanlandi.

Xulosa. Biz taklif etayotgan mualliflik yondashuvi natijasida, ko'zdagi virusli kasalliklarga qarshi bioeruvchan polimer asosida tarkibida biologik faol modda prolongatsiya qilingan yangi shakldagi dori vositalari yaratildi va ularni tibbiyot amaliyotida qo'llash orqali dori vositasining terapevtik konsentratsiyasi bilan bog'liq muammolar ijobiy hal etildi.

ADABIYOTLAR

1. Shukurov A.I., Yunusov Kh.E., Sarymsakov A.A., Todjiyev J. N., Atakhanov A.A., Guohua J., Sergey O.S. // Sodium-carboxymethylcellulose/polyphenol-gossypol-carboxymethylcellulose copolymer films for ocular drug delivery: preparation and physico-chemical properties//Asian Journal of Chemistry; Vol.34, No.12(2022), pp.3085-3092. doi.org/10.14233/ajchem. 2022.23912.
2. Kayser O., Lemke A., Trejo N.H. The impact of nanobiotechnology on the development of new drug delivery systems. Curr. Pharm. Biotechnol. 2005; 6: 3–5.
3. Fishbein I., et al. Nanoparticulate delivery system of a tyrophostin for the treatment of restenosis. J. Control Release 2000; 65: 221–229.
4. Nishioka Y., Yoshino H. Lymphatic targeting with nanoparticulate system. Adv. Drug Deliv. Rev. 2001; 47: 55–64.
5. Panagi Z., et al. Effect of dose on the biodistribution and pharmacokinetics of PLGA and PLGA—mPEG nanoparticles. Int. J. Pharm. 2001; 221: 143–152.
6. Calvo P., et al. Quantification and localization of PEGylated polycyanoacrylate nanoparticles in brain and spinal cord during experimental allergic encephalomyelitis in the rat. Eur. J. Neurosci. 2002; 15(8): 1317–1326.
7. Zhang Y., Zhuo R. Synthesis and in vitro drug release behavior of amphiphilic triblock copolymer nanoparticles based on poly(ethylene glycol) and polycaprolactone. Biomaterials 2005; 26(33): 6736–6742.
8. Calvo P., et al. Novel hydrophilic chitosan—polyethylene oxide nanoparticles as protein carriers. J. Appl. Polym. Sci. 1997; 63(1): 125–132.
9. Merodio M., Arnedo A., Renedo M.J., Irache J.M. Ganciclovir-loaded albumin nanoparticles: characterization and in vitro release properties. Eur. J. Pharm. Sci. 2001; 12(3): 251–259.
10. Zwirok K., Kloeckner J., Wagner E., Coester C. Gelatin nanoparticles as a new and simple gene delivery system. J. Pharm. Pharm. Sci. 2004; 7(4): 22–28.
11. Zahoor A., Sharma S., Khuller G.K. Inhalable alginate nanoparticles as antitubercular drug carriers against experimental tuberculosis. Int. J. Antimicrob. Agents 2005; 26(4): 298–303.
12. Samalige M.S., Rohdewald P. Reconstituted collagen nanoparticles, a novel drug carrier delivery system. J. Pharm. Pharmacol. 1983; 35(8): 537–539.
13. Sarimsakov A.A., Shukurov A.I., Yunusov Kh.E., Rashidova S.Sh. and Letfullin R. Drug Delivery Polymer Systems for Ophthalmic Administration of AntiViral Agents// Current Drug Delivery – 2020 – vol. 17.
14. Yuldoshov Sh.A., Goyibnazarov I.Sh., Karabaeva B.S., Azizova M.A., Nishanova S.R., Sarymsakov A.A. Synthesis of purified carboxymethyl cellulose for pharmaceutical, medical and food industries // Turkish Journal of Physiotherapy and Rehabilitation. 2021, -V.32, -№.3, -pp.3764-3772.
15. Yunusov Kh.E., Sarymsakov A.A., and Turakulov F.M. Synthesis and Physicochemical Properties of the Nanocomposites Based on Sodium Carboxymethyl Cellulose and Selenium Nanoparticles. Polymer Science, Seriya B, 2022, Vol.64, No.1, pp.60-70. doi.org/10.1134/S1560090422010080.
16. Vokhidova N.R., Ergashev K.H., Rashidova S.Sh. Hydroxyapatite chitosan Bombyx mori: synthesis and physicochemical properties //Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials. 2020, 30. P. 3357-3368. https://doi.org/10.1007/s10904-020-01649-9.