O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI

TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI
DORI TURLARI TEXNOLOGIYASI KAFEDRASI

BIOFARMATSIYA

Bilim sohasi: 500000 – Sog‘liqni saqlash va ijtimoiy ta’minot
100 000 – Gumanitar soha

Ta’lim sohasi: 510000 – Sog‘liqni saqlash
110 000 - Pedagogika

Ta’lim yo‘nalishi: 5111000 – Kasb ta’limi (510500 – Farmatsiya)
(Farmatsevtika ishi)

TOSHKENT – 2020

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI

TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI

DORI TURLARI TEXNOLOGIYASI KAFEDRASI

BIOFARMATSIYA

Bilim sohasi: 500000 – Sog‘liqni saqlash va ijtimoiy ta’minot
100 000 – Gumanitar soha

Ta’lim sohasi: 510000 – Sog‘liqni saqlash
110 000 - Pedagogika

Ta’lim yo‘nalishi: 5111000 – Kasb ta’limi (510500 – Farmatsiya)
(Farmatsevtika ishi)

TOSHKENT – 2020

Biofarmatsiya fanining o‘quv uslubiy majmuasi O‘zbekiston Respublikasi Oliy va o‘rta maxsus ta’lim vazirligining 2019 yil 12.09 dagi 331-son buyrug‘i bilan tasdiqlangan fan dasturi asosida ishlab chiqilgan.

Tuzuvchilar:

Yo.S.Karieva	Dori turlari texnologiyasi kafedrasi mudiri, farmatsevtika fanlari doktori
F.A. Umarova	Dori turlari texnologiyasi kafedrasi v/b. dotsenti, farmatsevtika fanlari nomzodi
N.X. Tashpulatova	Dori turlari texnologiyasi kafedrasi assistenti.

Taqrizchilar:

V.R. Xaydarov -	Toshfarmi, Dori vositalari sanoat texnologiyasi kafedrasi mudiri f.f.n., professor
D.B. Mirakilova	A. Sultonov nomli O‘zbekiston kimyo farmatsevtika ilmiy tekshirish institutining “Dori vositalarini standartizatsiyasi va sifat nazorati laboratoriya”si mudiri, katta ilmiy xodim f.f.d.,

Fanning O‘quv-uslubiy majmuasi soha uslubiy kengashining 2020 yil 3.07 dagi 11 - son yig‘ilishida muhokama qilingan va tasdiqlashga tavsiya etilgan.

Soha uslubiy kengash raisi Z.O‘.Usmanaliyeva

Fanning O‘quv-uslubiy majmuasi institut Markaziy uslubiy kengashning 2020 yil 7.07 dagi 12 - son yig‘ilishida muhokama qilingan va tasdiqlashga tavsiya etilgan.

Markaziy uslubiy kengash raisi Z.A. Yuldashev

Fanning O‘quv-uslubiy majmuasi institut Kengashining 2020 yil 9.07 dagi 12 - son yig‘ilishida muhokama qilingan va tasdiqlangan

Kengash ilmiy kotibi V.R. Xaydarov

MUNDARIJA:

№	I. O‘quv materiallar	bet
	1.1. Ma’ruza mashg‘ulotlari	
1	Biofarmatsiya fan sifatida, uning maqsad va vazifalari. Asosiy tushunchalar	
2	Dori vositalarining davolash samaradorligiga ta’sir etuvchi asosiy farmatsevtik omillar	
3	Farmatsevtik omil: Oddiy kimyoviy modifikatsiya	
4	Farmatsevtik omil: Yordamchi moddalarni dori vositalaridagi biologik samaradorligi	
5	Farmatsevtik omil: Dori shakli va uni yuborish yo‘llari	
6	Farmatsevtik omillar va farmakokinetika	
7	Dori vositalarning biologik samaradorligi	
8	Dori vositalarini biologik samaradorligiga uni yuborish yo‘llarining ta’siri	
9	Dori vositalarini biologik samaradorligiga inson yoshi va jinsining ta’siri	
10	Dori moddalarini organizm tomonidan so‘rilishi va unga ta’sir etuvchi omillar	
11	Dori vositalarining o‘zaro ta’siri hamda uning biosamaradorlikka ko‘rsatgan ta’siri	
12	Dorilarning biosamaradorligiga ta’sir etuvchi farmatsevtik, farmakokinetik va farmakodinamik omillar	
13	Dori vositalarining bioekvivalentligi: asosiy tushunchalar, tadqiqot ob’ektlari, aniqlash usullari	
14	Dori vositalarini bioekvivalentligini aniqlashda “Bioveer” uslubi	
15	Qattiq dori shakllari erishi va parchalanishi haqidaga tushuncha	
16	Peroral dori shakllarining biologik samaradorligi	
17	Surtmalardan dori moddasini ajralib chiqishini aniqlash	
18	Shilliq qavat va teriga surtish uchun mo‘ljallangan dori vositalari	
19	Rektal dori vositalaridan dori moddasini ajralib chiqishini aniqlash	
20	Suyuq dori shakllari sifat ko‘rsatkichlari va ularning biologik samaradorligini aniqlash	
21	Oftalmologik dori vositalarining biosamaradorligi	
22	Nazal va quloqqa ishlatiladigan dori vositalarining biosamaradorligi	
23	Nanozarracha asosida dori vositalarining biosamaradorligi	
24	Magnit orqali boshqariladigan tizimlar (sistemalar) biosamaradorligi	
25	Transdermal terapevtik tizimlarni (sistemalar) biosamaradorligi	
26	Ta’siri uzaytirilgan dori vositalarining biosamaradorligi	
27	Tayyor dori vositalarining turg‘unligini aniqlashda zamonaviy usullar	
28	Dori vositalarida uchraydigan qiyin va o‘zaro nomutanosibliklar	
	1.2. Laboratoriya mashg‘ulotlari	
1	Turli xil yordamchi moddalarning miqdorini dori vositalarining biosamaradorligiga ta’siri	

2	Poroshoklarning fizik-kimyoviy ko‘rsatkichlarini biosamaradorlikka ko‘rsatgan ta’siri	
3	Tabletkadan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishi tezligiga “Aylanuvchi kajava” ning ta’siri	
4	Tabletkadan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishiga yordamchi moddaning ta’siri	
5	Kapsuladan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishi tezligiga “Aylanuvchi kajava” ning ta’siri	
6	Kapsuladan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishiga yordamchi moddaning ta’siri	
7	Draje dori shaklarini sifat ko‘rsatkichlari va uni biosamaradorligini aniqlash	
8	Granulalarning sifat ko‘rsatkichlari va ularning biologik samaradorligini aniqlash	
9	Surtmalardan ta’sir etuvchi moddasini ajralib chiqishiga asoslarning (turli xil) ko‘rsatgan ta’siri	
10	Surtmalardan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishiga dorivor moddaning maydalik darajasining ko‘rsatgan ta’siri	
11	Yumshoq dori vositalarining (surtma, krem, gel) sifat ko‘rsatkichlarini zamonaviy texnologiyalar va biofarmatsiya asosida oshirish	
12	Linimentlardan ta’sir etuvchi moddasini ajralib chiqishiga asoslarning ko‘rsatgan ta’siri	
13	Linimentlardan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishiga texnologik jarayonning ko‘rsatgan ta’siri	
14	Shamcha asosining dori vositasining biosamaradorligiga ta’siri	
15	Shamchalardan dori moddasini ajralib chiqishini uning maydalik darajasiga bog‘liqligi	
16	Shamcha va surtma dori shaklidan dorivor moddasini ajralib chiqishini aniqlash usullari	
17	Suyuq dori shakllarini biologik samaradorligini aniqlash	
18	Suspenziya dori shaklining biologik samaradorligini aniqlash	
19	Emulsiya dori shaklining biologik samaradorligini aniqlash	
20	In’eksion eritmalarning sifat ko‘rsatkichlari va ularning biologik samaradorligini aniqlash	
21	Ko‘z uchun mo‘ljallangan dori vositalarining biosamaradorligiga dori shaklining ta’siri	
22	Tabiiy xom ashyolardan olingan tabletkalarning biologik samaradorligini aniqlash	
23	Kompleks birikmalar asosida olingan tabletkalarning biologik samaradorligini aniqlash	
24	Dori shakllarining biologik samaradorlikka texnologik jarayonlarning ko‘rsatgan ta’siri	
25	Dori vositalarning biosamaradorligiga farmatsevtik omillarning ko‘rsatgan ta’siri	
26	In vitro usulida dori vositalarini so‘rilish darajasini aniqlash modellari	

27	Ta’sir etuvchi moddasini dorivor polimer pardalardan ajralib chiqishini aniqlash	
28	Dori vositalarida uchraydigan nomutanosibliklar va ularni bartaraf etish yo‘llari	
	II. Mustaqil ta’lim mashg‘ulotlari	
	III. Glossariy	
	Fan dasturi;	
	Ishchi fan dasturi;	
	Fan bo‘yicha baholash mezonlari	

I. O‘QUV MATERIALLAR

1.1 MA’RUZA MASHGULOTLARI

NAZARIY MATERIALLAR

1-Ma’ruza

Biofarmatsiya fan sifatida, uning maqsad va vazifalari. Asosiy tushunchalar.

Reja:

1. Biofarmatsiya fan sifatida.
1.1. Asosiy tushunchalar.
1.2. Biofarmatsevtik terminlar.
2. Biofarmatsiyaning rivojlanish tarixi.
2.1. Biofarmatsiya faniga hissa qo‘shgan olimlar.
2.2. Biofarmatsiya faniga ilmiy yondoshash.

Asosiy matn

«Biofarmatsiya» - texnologiyaning nazariy asosi bo‘lib, dori preparatlarining terapevtik ta’siriga bog‘liq bo‘lgan bir qator omillarni (farmatsevtik, biologik) o‘rgatadi. Bunga binoan biofarmatsiyaning asosiy vazifasi dorilarning odamda va hayvonlarning biologik faolligiga ta’sir ko‘rsatadigan omillarni o‘rganish va shunga binoan ularning terapevtik unumdorligini oshirish va qo‘shimcha ta’sirini kamaytirishdir.

Biofarmatsiya –farmatsiyada ilmiy fan bo‘lib, ta’sir etuvchi va yordamchi moddalarning fizik va fizik-kimyoviy xususiyatlarini dori preparatlaridagi bir-biriga turli xil dori shakllarida, ammo bir xil dozada ularning terapevtik faoliyatiga ta’sirini o‘rgatadi.

Biofarmatsiya ta’limotining kelib chiqishi nafaqat farmatsiyaning, balki tibbiyotning, kimyoviy fanlarning va boshqa fanlarning rivoji asosida paydo bo‘ldi. Biofarmatsiyaning boshlanishi xususan bir qator rivojlangan sohalar kesimida yuzaga keldi.

U asosan bir xil dori preparatlarining noekvivalentligi asosida kelib chiqdi, ya’ni turli farmatsevtik korxonalarda ishlab chiqarilgan bir xil nomda va dozada bo‘lgan dori preparatlarini turli terapevtik ta’sir ko‘rsatishi natijasida kelib chiqdi. Bu holat asosan quyidagi sabablar asosida tushuntirildi: farmatsevtik omillar - turli xil yordamchi moddalarning ishlatilishi, turli texnologik jarayonlarning ishlatilishi, dori vositalar va yordamchi moddalarning maydalik darajasi.

Maxsus adabiyotlarda “farmatsevtik omillar” termini ba’zi klinik tadqiqotlar asosida dori preparatlarining olinish texnologiyasi ularning terapevtik faolligiga bog‘liqligi bilan tushuntirildi.

Adabiyotlardagi ma’lumotlarga qaraganda, “*biofarmatsiya”* atamasini birinchi marta 1961 yilda AQSH olimlari Levi va Vagnerlar ishlatishgan. Biofarmatsiya atamasi ko‘p evropa mamlakatlarida ishlatiladigan ingliz iborasi *“biopharmaceutics”*ga ekvivalentdir.

Ingliz adabiyotlarida keltiriladigan *“pharmaceutics”* iborasi “*farmatsiya”* iborasining sinonimi hisoblanmaydi, aksincha u galen preparatlari farmatsiyasi deb tushiniladi. *“Viopharmaceutics”* iborasi va undan tashkil topgan “*biopharmaceutical*” so‘zma so‘z olganda “biogalenika” va “biogalen” deb tarjima qilinadi.

Bu atamaning aniq va to‘liq ifodasi 1972 yilda Amerika farmatsevtika assotsiatsiyasining ilmiy farmatsevtika Akademiyasi tomonidan keltiriladi. Bunga binoan biofarmatsiyaning asosiy vazifasi dorilarning odamda va hayvonlarning biologik faolligiga ta’sir ko‘rsatadigan omillarni

o‘rganish va shunga binoan ularning terapevtik unumdorligini oshirish va qo‘shimcha ta’sirini kamaytirishdir.

“Biofarmatsiya” termini juda aniq bo‘lmasada, u bizda va xorijda xalqaro biofarmatsevtik terminologiya standarti deb qabul qilingan va qo‘llab kelinmoqda.

Zamonaviy biofarmatsiya o‘zining ichki terminlari ega bo‘lib, ular uning asosiy mohiyatini aks ettiradi.

Omillar – birgalikda ta’sir etuvchi kuchlar bo‘lib, o‘rganilayotgan jarayonning so‘ngi natijasiga ta’sir ko‘rsatadi.

Biofaol modda – dorivor preparatning bir qismi bo‘lib, terapevtik ta’sirga ma’sul hisoblanadi.

Biofaollik – dorivor moddaning xususiyati yoki dorivor preparatdan talab etilgan ta’sirni ko‘rsatish.

Klinik omillar – klinik sharoitlarda farmakoterapiya jarayonida uchraydi (dozani aniqlash, dorini qabul qilish vaqti, qo‘shimcha ta’sir, dori preparatini birgalikda yoki alohida yuborgandagi ta’siri, kasalning holati, kasallikning og‘ir yengilligi, oshqozon-ichak traktining, jigarning, buyrakning, yurak qon-tomir sistemasining buzilishi va boshqalar.).

Ekvivalentlik – dorivor moddaning yoki dori preparatining analitik me’yoriy hujjatlarda keltirilgan miqdoriga to‘g‘ri kelishi yoki ta’siri bo‘yicha solishtirilayotgan modda bilan mos kelishi.

Farmatsevtik ekvivalent – texnologik me’yor bo‘yicha ma’lum dori turida bir dozada bir xil dori moddasi saqlagan dori preparatining talabga javob berishi.

Klinik ekvivalent - biror bir kasallikni davolashda yoki kasallik oldini olishda dori preparatining bir xil dozada qabul qilinganda bir xil terapevtik faolligini ko‘rsatuvchi omil.

Bioekvivalentlik – turli farmatsevtik korxonalarda ishlab chiqarilgan bir dori turi va bir xil dozadagi dori preparatining bir xil terapevtik faolligini ko‘rsatadigan ekvivalentlik.

Nazariy noekvivalentlik – turli yoki bir korxonada turli seriyalarda tayyorlangan bir xil dori shakli va dozada ishlab chiqarilgan dori preparatining terapevtik faolligining turlicha bo‘lishi.

Biologik samaradorlik – organizmga yuborilgan dori vositasining o‘z o‘rnini topishi holati.

Nisbiy biosamaradorlik – organizmga yuborilgan kerakli biologik faollikni ko‘rsatuvchi, dori preparatidan ajralib chiqqan foizlarda ifodalangan dori vositasi miqdori.

Absolyut biologik samaradorlik – organizmga vena yoki muskul orqali yuborilgan, qon aylanish sistemasiga tushgan, jigardan o‘tmagan (faollik “first pass”) yoki bu ta’sirni korrelyasiya qilingandan so‘ngi dorivor vosita miqdori.

Fiziologik samaradorlik – “biologik samaradorlik” yoki “biosamaradorlikning” sinonimi.

Tizimli samaradorlik – Dori preparatini og‘iz orqali qabul qilingandan so‘ng so‘rilib qon aylanish tizimiga tushgan dori moddasi dozasining bir qismi.

Absorbsiya (so‘rilish)- qabul qilingan dori vositasining so‘rilib qon aylanish tizimiga tushish jarayoni.

Rezorbsiya - “absorbsiya” sinonimi.

Ajralib chiqish tezligi konstantasi –qabul qilingan dori vositasining organizmda biologik membranadan o‘tish tezligini aniqlovchi umumiy konstanta.

Biotransformatsiya – kompleks jarayon bo‘lib, dori moddasining lipoidda eruvchi molekulalarining biokimyoviy reaksiyalar jarayonida katalitik enzimlar (oksidatsiya, reduksiya, gidroliz, sintez) orqali metabolitlarga o‘tishi holati.

Tozalik – tananing gipotetik qismi bo‘lib, ma’lum vaqt birligida mos moddadan holi bo‘lishi.

Barcha tananing tozaligi – dorivor moddan buyrak, o‘t suyuqligi, o‘pka, teri orqali chiqarib organizmni ozod etuvchi gipotetik hajmdagi plazmaning (distributsiya) millilitrdagi tozaligi.

Distributsiya – dorivor moddaning qondan bir yoki bir necha qismining to‘qimalar va tana bo‘ylab tarqalishi yoki taqsimlanishi jarayoni.

Distributsiya konstantasi tezligi – dori vositasining qon aylanish tizimidan tananing u yoki bu qismiga o‘tish tezligi konstantasi.

Ekskretsiya (ajralib chiqish) – dorivor moddaning qon aylanish sistemasidan o‘tib buyrakdan siydik orqali, o‘t suyuqligi va terlash bezlarini orqali chiqishi jarayoni.

So‘rilish konstantasi – dorivor moddaning qabul qilingan joyidan biologik membranalar orqali organizmga o‘tish tezligini aniqlovchi umumiy konstanta.

Eliminatsiya konstantasi – biofaol moddaning tanadan ekskretsiya yoki biotransformativ jarayonlar orqali chetlanishi jarayoni tezligini aniqlovchi konstanta.

Farmakokinetika - dorilarning tanadagi (qonda, suyuqliklarda, turli a’zolarda) harakatini, ularning sifat va miqdor o‘zgarishini va bu o‘zgarishlarning sodir bo‘lish sabablarini yoritish.

LADMER – dori vositasining organizmning ma’lum qismidagi ta’sirini xarakterlaydigan umumiy termin (Liberation, Absorption, Listribution, Metabolism, Elimination, Response). Biofarmatsiya matematika, fizika, noorganik va organik kimyo, fiziologiya, anatomiya, bioximiya, farmakologiya, dorilar texnologiyasi kabi fanlar bilimlariga suyanadi va shu sababli uning terminologiyasida ko‘p holatlarda farmakologik, kimyoviy va texnologik terminlar uchraydi.

Farmakologiyadan farqli o‘laroq, biofarmatsiya dori vositasi yoki yordamchi moddalarning ta’sir etishi mexanizmsini o‘rganmaydi. U faqat dori preparatining farmakodinamikasi va farmakokinetikasiga almashuvchi omillar ta’sirini o‘rganadi.

Dori preparatining terapevtik biofaolligi uning so‘rilishi, tarqalishi va mikroorganizmdan eliminatsiyasi (chiqishi) jarayonlari bilan aniqlanishini hisobga olib, biofarmatsiya diqqatini shu jarayonlarni o‘rganishga va ularga dorivor moddalarning fizik-kimyoviy xususiyatlarini ta’sirini o‘rganadi. So‘nggi paytlarda farmatsevtik fanlar ichida yangi LADMER iborasi paydo bo‘lib, u dori vositasining ma’lum alohida joylarida organizm bilan o‘zaro ta’sirini tavsiflaydi. Ya’ni, ularni biofarmatsevtik, farmakokinetik va farmakodinamik jihatdan tavsiflaydi.

Farmakologiyadan farqli o‘laroq, biofarmatsiya dori vositasi yoki yordamchi moddalarning ta’sir etishi mexanizmsini o‘rganmaydi. U faqat dori preparatining farmakodinamikasi va farmakokinetikasiga almashuvchi omillar ta’sirini o‘rganadi.

Biofarmatsevtik tadqiqotlar quyidagi yo‘nalishlarda amalga oshiriladi:

- biofarmatsevtik skrening asoslarini eksperimental va nazariy jihatdan ishlab chiqish;
- farmatsevtik va o‘zgarib turuvchi omillarni dori preparatlaridan dori vositasini ajralib chiqish va so‘rilish jarayonlariga ta’sirini o‘rganish;
- dori preparatlarining muayyan tarkibi va organizmga yuborish usullarini;
- belgilash maqsadida dori preparatining farmakokinetikasini o‘rganish;
- tayyor dori turlarini oqsillar va turli to‘qimalarning membrana lipidlari bilan o‘zaro ta’siri jarayonlar mexanizmini biofarmatsevtik nuqtai nazardan o‘rganish;
- biologik samaradorlikning yangi modulyatorlarini izlash;
- ta’sir etuvchi moddalarning muayyan biologik samaradorligini namoyon qilishini ta’minlovchi yangi dori turlarini belgilangan biofarmatsevtik xossalari bilan yaratish;
- dori preparatlarining bioekvivalentligini o‘rganish.

Shunday qilib, biofarmatsiyaning asosiy maqsadi bor dori turlarini terapevtik samaradorligini yaxshilashni va yangi dori turlarini yaratishni nazariy va eksperimental holda asoslashdan iborat.

Yuqoridagi vazifalarni echimini topishda asosiy o‘rinni dori preparatlarini biosamaradorligini (BS) o‘rganuvchi tadqiqotlar egallaydi. Bu o‘z o‘rnida farmatsevtik ilmlar kompleksida asosiy kriteriylar bo‘lgan fizik-kimyoviy konstantalar o‘rnini biologik va tibbiy asoslashni bildiradi. Shu sababli mutaxassislarni (farmatsevtlarni) biofarmatsiya sohasi bo‘yicha malakaviy tayyorlash juda dolzarb ekanligini bildiradi.

Biofarmatsiyaning fan sifatidagi vazifalari:

- talabalarni farmatsevtik faoliyatida texnolog-izlanuvchi sifatida o‘qitish;
- yangi dori turlari muayyan tarkibini va texnologiyasini ishlab chiqishda maxsus mutaxassislik malakasi asosida tadqiqotlar strukturasini tanlash va ularni nazariy asoslarini o‘rganish;
- turli dori shakllarida qo‘llanilgan dorivor preparatlarning farmakokinetik jarayonlarini oldindan bilish;
- ekstemporal dori turlari muayyan texnologiyasini asoslashda biofarmatsiya nuqtai nazardan yondoshish.

«Biofarmatsiya» - texnologiyaning nazariy asosi bo‘lib, birinchi marta farmatsiyada XX asrning 60-yillaridan qo‘llanila boshlandi. Adabiyotlardagi ma’lumotlarga qaraganda, biofarmatsiya atamasini birinchi marta 1961 yilda AQSH olimlari Levi va Vagnerlar ishlatishgan. Qadim zamonlarda dorilarning terapevtik unumdorligiga ta’sir etuvchi ayrim omillar ma’lum bo‘lgan. Jumladan, Gippokrat (eramizdan oldingi 460-370 yillar) dorilarning biofaolligi uning turiga va tayyorlash jarayoniga bog‘liqligini, Galen (130-200 yillar) va Ibn Sino (980-1037-yillar) esa maydalik darajasiga ham bog‘liqligini olib borgan tadqiqotlari asosida isbotlaganlar. Demak, bundan ming yillar ilgariyoq biofarmatsevtik omillar o‘rganila boshlangan. Ibn Sino bu omillarga asoslanib, dori haqidagi o‘z bilimlarining nazariy asoslarini va atamalarini yaratgan. XIX asrda xorijiy va mahalliy olimlar eksperimental tadqiqotlar asosida dori moddasining so‘rilish tezligi va ta’siri uni organizmga yuborish yo‘llariga bog‘liqligini isbolaganlar. Ular dori moddasining so‘rilish jarayoniga yuza faol moddalarning ta’sirini isbotlaganlar. Endi dori preparatlariga tovarshunoslik ko‘zi bilan qarab baholash aniq natijani bermay qo‘ydi. Ammo dori preparatlarini tovarshunoslik nuqtai nazaridan va miqdorini aniqlab baholash ilmiy bilimlar yetarli bo‘lmaganligi sababli ko‘p yillar davomida dorilar standartizatsiyasida qo‘llanilib keldi.

Biofarmatsiyaning rivojiga xorij olimlaridan: Xalabala (Chexiya). Zaturetsko, Kruvchinskiy (Polsha), Myunzel (Shveysariya), Trandafilova (Bolgariya) va boshqalarning ilmiy ishlari katta hissa qo‘shgan. Tadqiqotchilardan Goroxovsev (1877), Manaseeyn (1878), Zasetskiy (1900) xizmatlari juda katta. Shuningdek biofarmatsiyaning rivojiga o‘zining ilmiy tadqiqotlari natijalari bilan Goroxovsev (1877), Manasseyn (1878), Zasetskiy (1880), Shatskiy (1900) katta hissa qo‘shdilar.Ularning dori vositalarining terapevtik ta’siri turli omillarga bog‘liqligi haqidagi fikri bugungi kunda ham biofarmatsiyaning asosiy konsepsiyasiga aylangan.

XX asr – biofarmatsiyaning eng rivojlangan nuqtasi bo‘ldi. 70-yillarda TIA muxbir a’zosi, professor Antonina Ivanovna Tensova rahbarligida sobiq SSSR davrida TIAda “Biofarmatsiya” bo‘limi tashkil etildi. Sobiq SSSR TIA “Farmakologiya va farmatsiya” Ilmiy kengashi prezidiumi biofarmatsevtik tadqiqotlarni olib borishning maqsadli programmasini ishlab chiqdi. “Farmatsiya” muammolari Bosh instituti qoshida biofarmatsevtik markaz ochildi. O‘sha vaqtda farmatsiya oliy o‘quv yurtlari talabalari uchun o‘quv va biofarmatsiyadan nomzodlik dissertatsiyasi minimumini topshirish programmalari tasdiqlandi. Ukraina Milliy universitetida (Xarkov sh.) 1987 yildan boshlab dori turlari texnologiyasi kafedrasida biofarmatsiya kursi o‘qitila boshlandi.

Bugungi kunda juda ko‘p mamlakatlarda jumladan O‘zbekiston respublikasida farmatsevtik oliygohlarda biofarmatsiya kursi o‘qitila boshlandi. Avstraliyada Farmatsevtik texnologiya Instituti faoliyat yurgizib kelmoqda.

MDH davlatlarida va Ukrainada biofarmatsiya asoschilari bo‘lib professorlar YA.I.Xadjay va D.P.Salo hisoblanadi. Biofarmatsevtik tadqiqotlar davomchilari va biofarmatsiyani rivojlantirayotgan professorlar I.M.Persov, G.S.Bushura, A.I.Tixonov, N.A.Lyapunov, G.V.Obolensev, M.V.Shteyngart, N.A. Kazarinov, D.I.Dmitrievskiy, V.A.Spiridonov va boshqalar hisoblanadi.

Yangi dori preparatlarini yaratishda biofarmatsevtik tadqiqotlar rivojiga o‘zining katta hissasini qo‘shib kelayotgan I.M.Sechenov nomli Moskva tibbiyot akademiyasi olimlari

A.I.Tensova, dotsent L.M.Kozlova, professor M.T.Alyushin, Pyatigorsk farmatsevtika instituti professorlari I.S.Ajgixin, I.A.Muravyov, A.E.Dobrotvorskiy kabilarni aytib o‘tish lozim.

Dori vositalari Davlat ilmiy markazi (Xarkov sh.) olimlari kuchi va Milliy farmatsevtika universiteti (Xarkov sh.) bilan birgalikda farmatsevtik omillarni ta’sirini hisobga olib zararsiz, samarador dori preparatlarini yaratishda kerak bo‘ladigan biofarmatsiya maktabi yaratildi.

Yangi dori vositalarini sintez qilish va farmakologik tadqiqotlar bilan bog‘liq skriningni ko‘rganda Ukraina professorlari V.P.Chernix, P.A.Petyunin, A.I.Bereznyakov, L.V.Yakovlev kabi olimlarni biofarmatsiya rivojiga katta hissa qo‘shganligini guvohi bo‘lamiz.

Shuningdek o‘zbek olimlaridan S.M.Mahkamov, M.U.Usubbaev, M.M.Mirolimov, X.K.Jalilov, X.M.Yunusova, Z.A.Nazarova, K.S.Maxmudjonova kabilarning zararsiz, turg‘un biosamarador dorilarni yaratish bo‘yicha olib borgan tadqiqotlari natijalari O‘zbekiston respublikasida biofarmatsiyaning rivojiga o‘z hissasini qo‘shdi. Biofarmatsiya va farmakokinetika bo‘yicha 1990 yilda Slovakiyada VI Xalqaro simpozium o‘tkazildi va unda bir necha biofarmatsiya bilan shug‘ullanuvchi olimlar ishtirok etdilar. Bu simpoziumda bir qator yangi dori turlarini yaratish va borlarini samaradorligini oshirish muammolariga e’tibor qaratildi.

Hamda Avstriyada farmatsevtik texnologiya va biofarmatsiya bo‘yicha o‘tkazilgan to‘rtinchi markaziy Evropa simpoziumini ham aytib o‘tish lozim. Bu simpozium Evropa farmatsevt texnologilari bilan Farmatsevtik texnologiya va biofarmatsiya (Vena sh.) instituti hamkorligida tashkil etildi. Bu simpoziumning asosiy maqsadi dori ishlab chiqarishda dorilar texnologiyasi, ishlab chiqarish va biofarmatsiya bir-biri bilan uzviy bog‘liqlikda ekanligi va zamonaviy shart sharoitlarda dori ishlab chiqarishda ilmiy hamkorlik zarurligini ko‘rsatish edi.

Biofarmatsiyaga bo‘lgan qiziqish kundan-kunga oshib bormoqda va bu soha bo‘yicha ilmiy tadqiqotlar olib borayotgan olimlar soni ortib bormoqda. Bugungi kunga kelib biofarmatsiya bir qator ilmiy farmatsiya va tibbiyot muammolarini echimini muvaffaqiyatli topdi va bundan keyingi dorishunoslikning nazariy rivojiga o‘z hissasini qo‘shdi.

2-Ma’ruza

Dori vositalarining davolash samaradorligiga ta’sir etuvchi asosiy farmatsevtik omillar.

Reja:

1. Farmatsevtik omillarning beshta guruhi haqida
2. Dorivor moddaning fizik holati haqida
3. Oddiy kimyoviy modifikatsiya
4. Yordamchi moddalar
5. Farmatsevtik faktorlar va farmakokinetika
6. Dori shakllari va ularni organizmga yuborish yo‘llari

Asosiy matn

Dori preparatlarining biologik samaradorligiga ta’sir etuvchi barcha ***farmatsevtik omillarni*** quyidagi beshta guruhga bo‘lish mumkin:

- dori vositasining oddiy kimyoviy modifikatsiyasi;
- dori vositasining fizik holati;
- yordamchi moddalar miqdori va ularning kelib chiqishi, fizik holati;
- dori turi va uni organizmga yuborish yo‘li;
- texnologik jarayon.

2. Dorivor moddaning fizik holati

Dorivor moddaning fizik holati deganda quyidagilar tushuniladi:

- dorivor moddalarning maydalik darajasi yoki dispersligi (zarachalar kattaligi);
- dorivor moddaning polimorfizmi;
- agregat holati (amorfligi, kristalligi, kristallik shakli va xarakteri);

- fizik – kimyoviy xossalari (pH, eruvchanligi, optik aktivligi, elektr o‘tkazuvchanligi, suyuqlanish harorati);
- dorivor moddaning yuza xossalari (yuza tarangligi va boshqalar);
- tozalik darajasi (ifloslanganlik ko‘rinishi va miqdori, shu jumladan mikroorganizmlar, allergenlar, burishtiruvchi moddalar va boshqalarning mavjudligi);

Dorivor moddaning fizik holati dori preparatining saqlash jarayonidagi turg‘unligiga, terapevtik faolligiga, so‘rilish tezligiga, organizmda tarqalishiga va undan chiqishiga ta’sir etadi. Dorivor moddalarning maydalik darajasi va polimorfizmi farmakoperatsiyaga tubdan o‘z ta’sirini ko‘rsatadi. Dorivor moddalarni maydalash – bu juda oddiy va farmatsevt tomonidan turli dori shakllarini tayyorlashda bajariladigan eng muhim texnologik jarayonlardan biridir. Dorivor moddaning dispersligi nafaqat kukunsimon materiallarning sochiluvchanligiga balki, ularning sochiluvchanlik massasiga, bir xil aralashishiga, doza aniqligiga ta’sir etadi.

Ayniqsa, shuni ta’kidlab o‘tish kerakki, dorivor moddaning so‘riluvchanlik tezligi va to‘liq so‘rilishi, shuningdek biologik suyuqliklardagi konsentratsiyasi, ayniqsa qondagi, uning qaysi usulda tavsiya etilishi va turli dori ko‘rinishidan qat’iy nazar zarrachalar o‘lchamlariga bog‘liq bo‘ladi.

Masalan, oshqozonda erigan tabletkalarda zarrachalar o‘lchami kukunsimon zarrachalar o‘lchamlaridan katta, shuning uchun tabletka qabul qilingandan keyin ta’sir etuvchi modda konsentratsiyasi kukun qabul qilinganiga nisbatan past bo‘ladi. Dorivor modda zarrachalari o‘lchamining katta kichikligi mikstura – suspenziyalarda, emulsiya va linimetlar kabi dori shakllarida asosiy xarakteristikalaridan hisoblanadi.

Zarrachalar o‘lchamlarini trepevtik aktivlikga ta’sirini birinchi marta sulfatnilamid preparatlarida, undan keyin steroid preparatlarida, furan hosilalarida, salitsil kislotasida, antibiotiklarda va hozirgi vaqtda tutqanoqga qarshi, og‘riq qoldiruvchi, peshob haydovchi, tuberkulezga qarshi, diabetga qarshi dori preparatlarida va kordiotonik moddalarda aniqlangan. Kalseferol preparati zarrachalarini o‘lchamlari 10 mkm dan kam bo‘lgandagina tanaga so‘rilib davolovchi ta’sirga ega bo‘ladi.

Grizeofulvin preparati zarrachalarini 10 dan 2,6 mkm gacha kamaytirilganda uni oshqozon – ichak tarkibida so‘rilishi keskin oshadi, natijada uning terapevtik dozasini ikki marta kamaytirish mumkin bo‘ladi. Polivinilpirrolidondagi grizeofulvin zarrachalari o‘lchamlarini molekulyar darajasida olib, bu antibiotikni biologik samaradorligini bu dorivor moddani mikronizirlangan shakli bilan solishtirilganda 7-11 marta oshishi kuzatilgan. Shuning uchun sanoatda grizeofulvin, digoksin va atsetilsalitsil kislota mikrokronizirlangan tabletkalar ko‘rinishida chiqariladi.

Bir xil asosdan, lekin dorivor moddani zarrachalari o‘lchamlari bir biridan farqli bo‘lgan fraksiyalardagi surtma va suppozitoriylarda maydalanganlik darajasini so‘rilish jarayoniga ta’siri yaqqol ko‘rinadi.

Masalan, A.I.Tensova sulfanilamidlar, prednizalon, gidrokartizon va salitsil kislotasini surtmalardan ajralib chiqib teri orqali so‘rilishi zarrachalar o‘lchamlariga to‘g‘ridan – to‘g‘ri bog‘liqligini aniqlagan. V.M.Gretskiy streptotsid, norsulfazol, anestezin surtma holatda 5-18 mkm gacha maydalanganda quyonning terisidan 150-180 mkm gacha maydalanganiga nisbatan ko‘p so‘rilishini isbotlagan.

Shuni ham aytib o‘tish lozimki, *dorivor moddani maydalanish darajasini tanlash* ilmiy jihatdan asoslangan bo‘lishi kerak. Har qanday holatda o‘ta maydalangan kukunni olishga intilish o‘zini oqlamaydi, chunki ayrim hollarda dorivor moddani zarrachalari o‘lchamlarini keskin kichraytirish moddani inaktivatsiyaga olib kelishi mumkin, uni organizmdan tez chiqarilishi yoki organizmga kerak bo‘lmagan toksikologik ta’siri paydo bo‘lishi mumkin va shuningdek preparatni turg‘unligi kamayadi. Xususan, penitsillin va eritromitsinlarni disperslik darajasini keskin oshishi bilan ularni peroral qabuldagi mikroblarga qarshi aktivligi kamayadi. Bu holat ularni gidrolitik destruksiya jarayonini tezlashishi yoki ovqat hazm qiluvchi suyuqliklar ta’sirida ularni stabilligini kamayishi va shuningdek dorivor modda va biologik suyuqliklarni kontakt yuzasini oshishi bilan tushuntiriladi.

Shuning uchun dorivor preparatlarga analitik me'yoriy hujjat (AMH) ishlab chiqilganda modda zarrachalari, o'lchamlariga qat'iy reglament belgilash kerak bo'ladi.

Shunday qilib, yuqori biologik samaradorlikni saqlash maqsadida dorivor preparatdagi dorivor modda optimal maydalanish darajasiga ega bo'lishi kerak. Dorivor preparatlarni terapevtik faolligiga ularni polimorf modifikatsiyalarining ta'siri ham katta ekanligini unutmaslik lozim.

Polimorfizm (grekcha, "poli-ko'p, morphe - shakl") – bu turli sharoitlarida kristallash jarayonida kristallari bir-biridan simmetriya guruhi yoki shakli, fizikaviy, ayrim holatlarda kimyoviy xossalari bilan farqlanuvchi kristallarni paydo qiluvchi kimyoviy moddaning xususiyatidir.

Ma'lumki, polimorf modifikatsiyalarni ko'pchilik kimyoviy va shu jumladan dorivor moddalar hosil qiladi. Devi (1809) tomonidan uglerodni polimorfizmi (grafit, ko'mir, olmos) kashf etilgandan keyin bir polimorf modifikatsiyani ikkinchi turiga o'tishi to'liq o'rganilgan. Tadqiqotchilarni ta'kidlashlariga ko'ra, moddaning *kimyoviy tarkibi* o'zgarmay qoladi va sifat ko'rsatkichini baholashda qo'llaniladi. Dorivor moddalardagi polimorfizm xossalarini o'rganish tadqiqotlari bo'yicha ilmiy mulohazalar A.I.Tensova, Xalebleyna, Bo'she va Xalabalalar ishlarida keltirilgan.

Kukun holdagi qattiq dorivor moddani zarrachalari turli tuzilishga ega bo'lib (kristallik yoki amorf), u moddalarni molekulyar strukturasini xususiyatlariga bog'liqdir. Elektron – mikroskopik tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, atomlarni molekulada joylashishi chegaralangan va kristallanish jarayonida belgilangan sharoitda kristallarni yo'naltirilgan o'sishi natijasida dorivor moddalar ko'p holatlarda kristallik tuzilishga egadir.

Ularning amorf holatlari kamroq uchraydi. Har qanday dorivor modda ma'lum sharoitda (*erituvchi, harorat, bosim va boshqalar*) ma'lum sistemada kristallanadi va ma'lum fizik-kimyoviy xossalarga ega bo'ladi (eruvchanlik, suyuqlanish harorati, nisbiy yuza, mustahkamlik, shakl, zarracha o'lchamlari va boshqalar). Sharoit o'zgartirilganda modda boshqa sistemada kristallanadi va o'zga fizik-kimyoviy xarakteristikalarga ega bo'ladi va mos holda boshqa biologik samaradorlikkni ko'rsatadi.

Kukunlarni mavjud AMH dagi fizik xossalari, ya'ni "kristal", "mayda kristal", "amorf" va "yengil kukun" kabilar texnologik jarayon uchun yetarli, ammo terapevtik faolligiga ta'sirini kristallokimyo berishi lozim.

Dorivor moddalarni idenfikatsiyalash uchun ettita kristallografik sistemalar mavjud (singoniy) – monoklin, diklin, trigonal, tetragonal, geksagonal, rombik, kubik. I.Ya.Andronik va F.V.Babilev kristallik dorivor moddalar uchun difraktogrammalar atlasini tuzib, kristallik dorivor moddalarni difraksion spektrlari bo'yicha identifikatsiyalash uchun informatsion-qidiruv sistemasini ishlab chiqdilar. Atlas va avtomatlashtirilgan qidiruv sistemasidan foydalanish dorivor moddalarni indentifikatsiyalashtirishni tezlashtiradi.

Suyuq va yumshoq dori shakllarida turli polimorf modifikatsiyalar hosil bo'lishi mumkin (masalan; erituvchilar o'zgartirilganda, suyuq va yengil dori shakllariga turli qo'shimcha moddalar kiritilganda, quritilganda, tozalanganda, dorivor preparatlar tayyorlanganda va ularni saqlash jarayonida).

Dorivor moddalar orasida polimorfizm hodisasi salitsilatlar, barbituratlar, sulfanilamidlar va garmonal vositalar uchun xarakterlidir. Ko'pchilik modifikatsiyalar uchun maxsus nomlar bo'lmagani uchun α, β harflari yoki I, II, III raqamlari bilan belgilanadi.

Dorivor vositalarni polimorf modifikatsiyalariga misollar ko'p. Jumladan, atsetilsalitsil kislotasini ikkita polimorf modifikatsiyasi mavjud bo'lib, ulardan birini ikkinchisiga nisbatan biologik aktivligi 1,5 barobar ko'p. Levomitsetinni to'rtta polimorf shakli mavjud, ulardan bittasi 100% lik faollikga ega, fenobarbitalda – o'n bitta, testosteronda – oltita va hokazo. Amorf modifikatsiya o'zining xususiyatlari bo'yicha kristallikdan farqlanadi. Masalan: novobitsinning kristallik va amorf modifikatsiyalari mavjud. Amorf shakli kristallikka nisbatan 10 marta tezroq eriydi.

Dorivor moddalarni polimorfizm xossasini hisobga olib va undan ratsional foydalanish

farmatsevtik va tibbiy amaliyotda muhim ahamiyat kasb etadi. Bir xil moddani polimorf modifikatsiyasi turli *turg‘unlik konstantalari, fazaga o‘tish harorati, eruvchanligi* bilan xarakterlanadi va nihoyat moddaning turg‘unligini va uni farmokologik faolligini belgilaydi.

Turli polimorf modefikatsiyalarni eruvchanligi muhim ahamiyatga ega, chunki dorivor moddani absorbsiyasi (so‘rilishi) unga bog‘liqdir.

Erish jarayoni dorivor preparatning biologik samaradorligiga ta’sir ko‘rsatadi. Dorivor modda dispers faza sifatida albatta suyuqlik bilan o‘zaro ta’sir ko‘rsatadi, ya’ni dispers muhit bilan. Bunda u yoki bu kimyoviy reaksiya sodir bo‘lib, u moddani biologik aktivligini o‘zgarishiga sabab bo‘ladi.

Suyuqliklar polyar, yarimpolyar va polyar emas guruhlarga bo‘linadi. Dorivor modda va erituvchini kimyoviy xususiyatlariga va o‘zaro kirishish energiyasiga bog‘liq holda, suyuq dori shakllarida ionli, molekulyar dispersli sistemalar yoki dag‘al dispers qotishmalar hosil bo‘ladi. Tayyorlash jarayonida ekzo yoki endotermik hodisalar, kontraksiya kuzatilishi mumkin. Suyuq dori turlarini tayyorlashda texnologik usullar va tarkibini ilmiy asoslagan holda tanlash kerak.

Moddalarni eruvchanligi ularning *yuza xususiyatlariga va maydalanganlik darajasiga* bog‘liqdir. Dorivor moddani zarrachalarini kattaliklaridagi sezilarli farq so‘rilish tezligini turlicha bo‘lishiga olib keladi. Bu esa o‘z navbatida dori preparatining klinik noekvivalentligiga olib kelishi mumkin.

Asosan yaxshi eruvchi moddalar tezroq dori shaklidan chiqib, tez so‘riladi va tez davolovchi ta’sirini ko‘rsatadi. Lekin, davolash faoliyatini uzaytirish uchun qiyin eruvchi dorivor moddalar yaroqli hisoblanadi. Bunday dorivor moddalarni olish uchun preparat erimaydigan muhit hosil qilinadi. Masalan: estradiol benzoat preparatining moydagi eritmasi terapevtik samaradorligi uch sutka davomida bo‘ladi, suvli eritmasi esa uch haftagacha davom etadi.

Dorivor moddalarni eruvchanligi ularni *qayta kristallanishi usulidan,* tayyor dorivor vostilarida esa foydalanilgan *yordamchi moddalar va texnologik jarayonga* bog‘liq holda o‘zgarishi mumkin. Dorivor preparatlarda dorivor moddalarni eruvchanligiga dori shaklini tanlash ham ta’sir etadi. Qiyin eruvchi dorivor moddalarni peroral qabul qilish belgilanganda eng muayyan dori shakli bo‘lib suspenziya hisoblanadi. Bunday dorivor moddalarni suspenziya to‘ldirilgan elastik kapsulalar ko‘rinishida tavsiya etish maqsadga muvofiqdir.

Dori preparatlarni eruvchanligiga tanlangan yordamchi moddalar - solyubilizatorlar, yordamchi erituvchilar, yuza faol preparatlar ta’siri kattadir va ular o‘z navbatida preparatni samaradorligini oshirishi mumkin. Bu qo‘shimcha moddalarni maqsadli ishlatish kerakligini va dori shaklini tayyorlash texnologiyasini to‘g‘ri tanlash kerakligini ta’kidlaydi.

Qiyin eruvchi moddalarni eruvchanligini oshirish va shu bilan birga biosamaradorligini oshirishning quyidagi bir nechta usullari mavjud:

1. Solyubilizatsiya yordamida, bunda erituvchidagi erimaydigan yoki qiyin eriydigan birikmalarni YUFM yordamida turg‘un eritmaga o‘z-o‘zidan o‘tish jarayoni deb ko‘riladi. Adabiyotlardan bu jarayon kolloid yoki qo‘shimcha eruvchanlik deb ataladi.
2. Individual va aralash erituvchilarni ishlatish yo‘li bilan (benzilbenzoat, benzil spirti, propilenglikol, polietilenglikol, etilsellyuloza, demeksid, glitserin va boshqalar.).
3. Gidrotropiyadan foydalanish usuli bilan. Bunda polyar radikal elektronodonor o‘rnini bosuvchi organik moddali gidrofil komplekslarni olinishi ta’minlanadi. Gidrotrop moddalar misolida natriy salitsilati, natriy benzoati, geksametilentetramin, novokain, antipirin, mochevina, glitserin, aminokislotalar va boshqalar xizmat qilishi mumkin.

4. Tuz va komplekslar hosil qilish yo‘li bilan:

a) qiyin eruvchi moddalar: asosli va kislotali birikmalar natriy gidrokarbonati yoki ishqor bilan oson eruvchi tuzga aylanadi. Shu usul bilan fenobarbital, norsulfazol, streptotsid, osarsol va boshqalarni oson eruvchi birikmalarga aylantirish mumkin;

b) yodning suvli eritmalarini oson eruvchi yod komplekslari bilan yodidlar va ishqorli metallar yordamida olish;

v) polienli antibiotiklarni suvli eritmalarini (nistatin, levorin va boshqalarni) olish uchun polivinilpirrolidondan foydalaniladi. Unda suvda erimaydigan modda solyublizator bilan

koordinativ bog‘lanib suvda yaxshi eriydigan kompleks birikmalar hosil qiladi. Bu yo‘nalishda boshlangan ilmiy tadqiqotlar murakkab fizik-kimyoviy sistema hisoblangan dori preparatlarida “dorivor modda - yordamchi modda”ga nisbatan yangi qonuniyatlarni amalga oshishiga imkon beradi.

5. Sintetik yo‘l - gidrofil guruhlarni molekula tuzilishiga kiritish: -ON; SOON; - SN_2 – SOON; - SN_2ON. Masalan: unitiol.

Dorivor moddaning trepevtik faolliligiga shunigdek uning optik xossasi ham o‘z ta’sirini ko‘rsatadi. Optik izomerlar orasida kimyoviy farq yo‘q, lekin ulardan har biri polyarizatsiya nuri tekisligini ma’lum yo‘nalishida aylantiradi. Shunga qaramasdan kimyoviy tahlil ta’kidlaydiki, bir xil moddani turli izomerlari mavjud bo‘lgan dori preparatlari terapevtik jihatdan ekvivalent bo‘la olmaydi. Preparatni oshqozon – ichak traktida so‘rilishida moddani ionizatsiyalanish darajasi katta ahamiyatga ega. *Vodorod ionlarini konsentratsiyasiga* bog‘liq holda dorivor moddalar ionlashgan yoki ionlashmagan shaklda bo‘lishi mumkin. pH ko‘rsatkichi eruvchanlikga, dorivor moddalarni taqsimlanish koeffitsientiga, membrana potensialiga va yuza faolliliga ta’sir etadi.

Suvsiz dorivor moddalar va kristallogidratlar ularni farmakologik ta’sirini o‘zgartiruvchi turli eruvchanlikga egadir. Masalan: kofein, ampitsillin, teofillin suvsiz eritmalari ularni kristallogdratlariga nisbatan tezroq eriydi, demak tezroq so‘riladi.

3-Ma’ruza

Farmatsevtik omil: Oddiy kimyoviy modifikatsiya

Reja:

1. Farmatsevtik omil tushunchasi haqida
2. Oddiy kimyoviy modifikatsiya
3. Polimorfizm tushunchasi

Asosiy matn

Dorivor moddani ***oddiy kimyoviy modifikatsiyasi*** deb, shunday omil tushuniladiki, unda bir xil modda turli kimyoviy birikmalarda dori vositasi sifatida ishlatilishi mumkin (tuz, asos, kislota, efir, kompleks brikma va boshqalar), unda farmokologik samaradorligi uchun ma’sul bo‘lgan modda molekulasini bir qismi to‘liq saqlanib qoladi.

Masalan: novokain – asos va novokain gidroxloridi – tuz; kodein – asos va kodein fosfati – tuz; kofein – asos va natriy kofein benzoati – tuz. Rasmiy standartlarga asosan bir moddani boshqa modda bilan almashtirish mumkin va terapevtik samaradorligiga ta’sir etmasligi kerak, chunki moddalar bir xil farmokologik ta’sirga ega. Lekin dorivor moddalarni oddiy modifikatsiyasini klinik foydalanilganda ularni farmakokinetikasiga asoslangan turli ko‘rsatkichlar olinadi.

Alkaloid xinin – asos tibbiy amaliyotda turli tuzlar ko‘rinishida ishlatilishi mumkin, xinin sulfati (eruvchanlik 1:800), xinin xloridi (eruvchanlik 1:34), xinin bromidi (eruvchanlik 1:16). Bu moddalar asosiy ta’sirini saqlagan holda, turli farmakokinetikaga egadir. Askorbin kislotasida vodorod ionini natriy ioniga almashtirilganda u organizmni elektrolit balanisini yuqori darajada oshirish xususiyatiga ega bo‘lib va o‘zi uchun xarakterli bo‘lmagan xususiyatni keltiradi – qandli diabet bilan kasallangan bemorlarda insullar apparat funksiyasini jabrlaydi.

Etmozin, amfoteritsin B va partusisten eritmalarini izotonik eritmada tayyorlash mumkin emas, chunki tuzlanish hodisasi ro‘y beradi. Ishqor xarakterli modda eritmasini tayyorlashda glyukoza eritmasidan erituvchi sifatida foydalanish tavsiya etilmaydi. U pH muhitini o‘zgarishi hisobga eufillik, geksamitilentetramin natriy kofein-benzonati va boshqa dorivor preparatlarni faolligini kamaytiradi. Yurak glikozidlarini glyukoza eritmasi bilan suyultirish mumkin emas, chunki ular oson gidrolizlanadi. Gulyukoza eritmasi va natriy xloridini inyaksiya uchun essensiale bilan birga ishlatish mumkin emas (eritmani opalessensiyasi kuzatiladi). Oddiy kimyoviy modifikatsiya (kationli tuz ko‘rinishidagi preparatni kimyoviy jihatdan bir xil bo‘lgan

boshqa kationli tuz ko‘rinishidagi preparat yoki kislota efir va boshqalar ko‘rinishidagi preparatlar bilan almashtirish) zavodlardagi ishlab chiqarishda o‘rinlidir.

Bioformatsiya oddiy kimyoviy modifikatsiya faktorini o‘rganishga jiddiy ahamiyat beradi, chunki dorivor moddalarni farmokokinetikasiga uni ta’siri davolovchi aralashuvini samaradorligini oshirishga, dorivor modda sarfini kamaytirishga, dorivor modda va ularni preparatlarini stabilliligini keskin oshirishga imkon beradi.

Bioformatsevtik tadqiqotlar asosida isbotlanganki: texnologik yoki iqtisodiy hisoblarga asoslangan holda, dorivor modda molekulyasida biror ionni o‘ziga almashtirish mumkin emas.

Polimorfizm (grekcha, “poli-ko‘p, morphe - shakl”) – bu turli sharoitlarida kristallash jarayonida kristallari bir-biridan simmetriya guruhi yoki shakli, fizikaviy, ayrim holatlarda kimyoviy xossalari bilan farqlanuvchi kristallarni paydo qiluvchi kimyoviy moddaning xususiyatidir.

Ma’lumki, polimorf modifikatsiyalarni ko‘pchilik kimyoviy va shu jumladan dorivor moddalar hosil qiladi. Devi (1809) tomonidan uglerodni polimorfizmi (grafit, ko‘mir, olmos) kashf etilgandan keyin bir polimorf modifikatsiyani ikkinchi turiga o‘tishi to‘liq o‘rganilgan. Tadqiqotchilarni ta’kidlashlariga ko‘ra, moddaning *kimyoviy tarkibi* o‘zgarmay qoladi va sifat ko‘rsatkichini baholashda qo‘llaniladi. Dorivor moddalardagi polimorfizm xossalarini o‘rganish tadqiqotlari bo‘yicha ilmiy mulohazalar A.I.Tensova, Xalebleyna,Bo‘she va Xalabalalar ishlarida keltirilgan.

Kukun holdagi qattiq dorivor moddani zarrachalari turli tuzilishga ega bo‘lib (kristallik yoki amorf), u moddalarni molekulyar strukturasini xususiyatlariga bog‘liqdir. Elektron – mikroskopik tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, atomlarni molekulada joylashishi chegaralangan va kristallanish jarayonida belgilangan sharoitda kristallarni yo‘naltirilgan o‘sishi natijasida dorivor moddalar ko‘p holatlarda kristallik tuzilishga egadir.

Ularning amorf holatlari kamroq uchraydi. Har qanday dorivor modda ma’lum sharoitda (*erituvchi, harorat, bosim va boshqalar*) ma’lum sistemada kristallanadi va ma’lum fizik-kimyoviy xossalarga ega bo‘ladi (eruvchanlik, suyuqlanish harorati, nisbiy yuza, mustahkamlik, shakl, zarracha o‘lchamlari va boshqalar). Sharoit o‘zgartirilganda modda boshqa sistemada kristallanadi va o‘zga fizik-kimyoviy xarakteristikalarga ega bo‘ladi va mos holda boshqa biologik samaradorlikkni ko‘rsatadi.

Kukunlarni mavjud AMH dagi fizik xossalari, ya’ni “kristal”, “mayda kristal”, “amorf” va “yengil kukun” kabilar texnologik jarayon uchun yetarli, ammo terapevtik faolligiga ta’sirini kristallokimyo berishi lozim.

Dorivor moddalarni idenfikatsiyalash uchun ettita kristallografik sistemalar mavjud (singoniy) – monoklin, diklin, trigonal, tetragonal, geksagonal, rombik, kubik. I.Ya.Andronik va F.V.Babilev kristallik dorivor moddalar uchun difraktogrammalar atlasini tuzib, kristallik dorivor moddalarni difraksion spektrlari bo‘yicha identifikatsiyalash uchun informatsion-qidiruv sistemasini ishlab chiqdilar. Atlas va avtomatlashtirilgan qidiruv sistemasidan foydalanish dorivor moddalarni indentifikatsiyalashtirishni tezlashtiradi.

Suyuq va yumshoq dori shakllarida turli polimorf modifikatsiyalar hosil bo‘lishi mumkin (masalan; erituvchilar o‘zgartirilganda, suyuq va yengil dori shakllariga turli qo‘shimcha moddalar kiritilganda, quritilganda, tozalanganda, dorivor preparatlar tayyorlanganda va ularni saqlash jarayonida).

Dorivor moddalar orasida polimorfizm hodisasi salitsilatlar, barbituratlar, sulfanilamidlar va garmonal vositalar uchun xarakterlidir. Ko‘pchilik modifikatsiyalar uchun maxsus nomlar bo‘lmagani uchun α, β harflari yoki I, II, III raqamlari bilan belgilanadi.

Dorivor vositalarni polimorf modifikatsiyalariga misollar ko‘p. Jumladan, atsetilsalitsil kislotasini ikkita polimorf modifikatsiyasi mavjud bo‘lib, ulardan birini ikkinchisiga nisbatan biologik aktivligi 1,5 barobar ko‘p. Levomitsetinni to‘rtta polimorf shakli mavjud, ulardan bittasi 100% lik faollikga ega, fenobarbitalda – o‘n bitta, testosteronda – oltita va hokazo. Amorf modifikatsiya o‘zining xususiyatlari bo‘yicha kristallikdan farqlanadi. Masalan: novobitsinning kristallik va amorf modifikatsiyalari mavjud. Amorf shakli kristallikka nisbatan 10 marta tezroq

eriydi.

Dorivor moddalarni polimorfizm xossasini hisobga olib va undan ratsional foydalanish farmatsevtik va tibbiy amaliyotda muhim ahamiyat kasb etadi.

Bir xil moddani polimorf modifikatsiyasi turli *turg‘unlik konstantalari, fazaga o‘tish harorati, eruvchanligi* bilan xarakterlanadi va nihoyat moddaning turg‘unligini va uni farmokologik faolligini belgilaydi.

Turli polimorf modefikatsiyalarni eruvchanligi muhim ahamiyatga ega, chunki dorivor moddani absorbsiyasi (so‘rilishi) unga bog‘liqdir.

Erish jarayoni dorivor preparatning biologik samaradorligiga ta’sir ko‘rsatadi.

Dorivor modda dispers faza sifatida albatta suyuqlik bilan o‘zaro ta’sir ko‘rsatadi, ya’ni dispers muhit bilan. Bunda u yoki bu kimyoviy reaksiya sodir bo‘lib, u moddani biologik aktivligini o‘zgarishiga sabab bo‘ladi.

Suyuqliklar polyar, yarimpolyar va polyar emas guruhlarga bo‘linadi. Dorivor modda va erituvchini kimyoviy xususiyatlariga va o‘zaro kirishish energiyasiga bog‘liq holda, suyuq dori shakllarida ionli, molekulyar dispersli sistemalar yoki dag‘al dispers qotishmalar hosil bo‘ladi. Tayyorlash jarayonida ekzo yoki endotermik hodisalar, kontraksiya kuzatilishi mumkin. Suyuq dori turlarini tayyorlashda texnologik usullar va tarkibini ilmiy asoslagan holda tanlash kerak.

Moddalarni eruvchanligi ularning *yuza xususiyatlariga va maydalanganlik darajasiga* bog‘liqdir. Dorivor moddani zarrachalarini kattaliklaridagi sezilarli farq so‘rilish tezligini turlicha bo‘lishiga olib keladi. Bu esa o‘z navbatida dori preparatining klinik noekvivalentligiga olib kelishi mumkin.

Asosan yaxshi eruvchi moddalar tezroq dori shaklidan chiqib, tez so‘riladi va tez davolovchi ta’sirini ko‘rsatadi. Lekin, davolash faoliyatini uzaytirish uchun qiyin eruvchi dorivor moddalar yaroqli hisoblanadi. Bunday dorivor moddalarni olish uchun preparat erimaydigan muhit hosil qilinadi. Masalan: estradiol benzoat preparatining moydagi eritmasi terapevtik samaradorligi uch sutka davomida bo‘ladi, suvli eritmasi esa uch haftagacha davom etadi.

Dorivor moddalarni eruvchanligi ularni *qayta kristallanishi usulidan*, tayyor dorivor vostilarida esa foydalanilgan *yordamchi moddalar va texnologik jarayonga* bog‘liq holda o‘zgarishi mumkin. Dorivor preparatlarda dorivor moddalarni eruvchanligiga dori shaklini tanlash ham ta’sir etadi. Qiyin eruvchi dorivor moddalarni peroral qabul qilish belgilanganda eng muayyan dori shakli bo‘lib suspenziya hisoblanadi. Bunday dorivor moddalarni suspenziya to‘ldirilgan elastik kapsulalar ko‘rinishida tavsiya etish maqsadga muvofiqdir.

Dori preparatlarni eruvchanligiga tanlangan yordamchi moddalar - solyubilizatorlar, yordamchi erituvchilar, yuza faol preparatlar ta’siri kattadir va ular o‘z navbatida preparatni samaradorligini oshirishi mumkin. Bu qo‘shimcha moddalarni maqsadli ishlatish kerakligini va dori shaklini tayyorlash texnologichsini to‘g‘ri tanlash kerakligini ta’kidlaydi.

Qiyin eruvchi moddalarni eruvchanligini oshirish va shu bilan birga biosamaradorligini oshirishning quyidagi bir nechta usullari mavjud:

1. Solyubilizatsiya yordamida, bunda erituvchidagi erimaydigan yoki qiyin eriydigan birikmalarni YUFM yordamida turg‘un eritmaga o‘z-o‘zidan o‘tish jarayoni deb ko‘riladi.

Adabiyotlardan bu jarayon kolloid yoki qo‘shimcha eruvchanlik deb ataladi.

2. Individual va aralash erituvchilarni ishlatish yo‘li bilan (benzilbenzoat, benzil spirti, propilenglikol, polietilenglikol, etilsellyuloza, demeksid, glitserin va boshqalar.).

3. Gidrotropiyadan foydalanish usuli bilan. Bunda polyar radikal elektronodonor o‘rnini bosuvchi organik moddali gidrofil komplekslarni olinishi ta’minlanadi.

Gidrotrop moddalar misolida natriy salitsilati, natriy benzoati, geksametilentetramin, novokain, antipirin, mochevina, glitserin, aminokislotalar va boshqalar xizmat qilishi mumkin.

4. Tuz va komplekslar hosil qilish yo‘li bilan:

a) qiyin eruvchi moddalar: asosli va kislotali birikmalar natriy gidrokarbonati yoki ishqor bilan oson eruvchi tuzga aylanadi. Shu usul bilan fenobarbital, norsulfazol, streptotsid, osarsol va boshqalarni oson eruvchi birikmalarga aylantirish mumkin;

b) yodning suvli eritmalarini oson eruvchi yod komplekslari bilan yodidlar va ishqorli

metallar yordamida olish;

v) polienli antibiotiklarni suvli eritmalarini (nistatin, levorin va boshqalarni) olish uchun polivinilpirrolidondan foydalaniladi. Unda suvda erimaydigan modda solyublizator bilan koordinativ bog‘lanib suvda yaxshi eriydigan kompleks birikmalar hosil qiladi. Bu yo‘nalishda boshlangan ilmiy tadqiqotlar murakkab fizik-kimyoviy sistema hisoblangan dori preparatlarida “dorivor modda - yordamchi modda”ga nisbatan yangi qonuniyatlarni amalga oshishiga imkon beradi.

5. Sintetik yo‘l - gidrofil guruhlarni molekula tuzilishiga kiritish: -ON; SOON; - SN_2 – SOON; - SN_2ON. Masalan: unitiol.

Dorivor moddaning trepevtik faolliligiga shunigdek uning optik xossasi ham o‘z ta’sirini ko‘rsatadi. Optik izomerlar orasida kimyoviy farq yo‘q, lekin ulardan har biri polyarizatsiya nuri tekisligini ma’lum yo‘nalishida aylantiradi. Shunga qaramasdan kimyoviy tahlil ta’kidlaydiki, bir xil moddani turli izomerlari mavjud bo‘lgan dori preparatlari terapevtik jihatdan ekvivalent bo‘la olmaydi. Preparatni oshqozon – ichak traktida so‘rilishida moddani ionizatsiyalanish darajasi katta ahamiyatga ega. *Vodorod ionlarini konsentratsiyasiga* bog‘liq holda dorivor moddalar ionlashgan yoki ionlashmagan shaklda bo‘lishi mumkin. pH ko‘rsatkichi eruvchanlikga, dorivor moddalarni taqsimlanish koeffitsientiga, membrana potensialiga va yuza faolliliga ta’sir etadi.

Suvsiz dorivor moddalar va kristallogidratlar ularni farmakologik ta’sirini o‘zgartiruvchi turli eruvchanlikga egadir. Masalan: kofein, ampitsillin, teofillin suvsiz eritmalari ularni kristallogdratlariga nisbatan tezroq eriydi, demak tezroq so‘riladi.

4-Ma’ruza

Farmatsevtik omil: Yordamchi moddalarni dori vositalaridagi biologik samaradorligi

Reja:

1. Yordamchi modalarni tasnifi
2. Yordamchi modalarni dori vositasining BS ko‘rsatgan ta’siri
3. Rezorbsiya tushunchasi

Asosiy matn

Yordamchi moddalar tabiiy, sintetik va yarim sintetik bo‘lishi mumkin. Dori shakllarini tayyorlashda ular turli funksiyalarni bajarishi mumkin: erituvchilarni, solyubilizatorlarni, stabilizatorlarni, asoslarni, PAV, quyultiruvchilarni, emulgatorlarni, konservatlarni, korrigentlarni, bo‘yovchilarni va boshqalarni. Bu quyidagi moddalardir: kraxmal, glyukoza, tozalangan suv, etil spirti, vazilin, kakao moyi, talk, bentonitlar, aerosillar, parafin, bug‘doy uni, polietilen oksidlari, sellyulozani turli hosilalari va boshqalar. Farmatsiyani ko‘p asrli tarixida yordamchi moddalar farmokologik va kimyoviy jihatdan shakl beruvchi indiffirent modda sifatida ko‘rsatilgan. Ularni dorivor moddaga ishlatish, tashish va saqlash uchun qulay ma’lum shakl berish maqsadida qo‘shilgan. Dorivor preparatlarni ishlab chiqarishda oson topiladigan va arzon moddalar ishlatilgan. Bunda yordamchi moddani tabiatiga va sonini dorivor moddani biologik faolligiga ta’siri hisobga olinmagan. Shu bilan birga hech qaysi farmokologik faktor dorivor preparat xususiyatiga yordamchi modda kabi shuningdek sezilarli va murakkab ta’sir etmaydi. Biofarmatsiya birinchi bo‘lib yordamchi moddalarni ishlatilishini ilmiy asoslab berdi. Yordamchi moddalarni o‘rganish shu darajada ahamiyatli edi-ki, bir qator olimlar biofarmatsiyani yordamchi moddani dorivor moddani terapivtik effektiga ta’sirini o‘rganuvchi fan sifatida tanishtirdilar. Biofarmatsevtik tadqiqodlarga asosan, yordamchi moddalar texnologik jihatdan ishlatiluvchi indifferent massa emasligi ko‘rsatilgan. Ular ma’lum fizik-kimyoviy xususiyatlarga ega bo‘lib, substansiya tabiatiga bog‘liq holda, turli sabablar ta’sirida kompleks hosil bo‘lishi va adsordsiya, molekulyar reatsiyalar va boshqalar dorivor modda ta’sir etish xarakterini kuchaytirish, susaytirishi mumkin, natijada dorivor preparatni so‘rilishini to‘liqligi va tezligi keskin o‘zgarishiga olib kelishi mumkin. Dorivor va yordamchi moddalarni o‘zaro ta’siri

ularni tayyorlashda va shuningdek saqlash jarayonida sodir bo‘lishi mumkin. Demak yordamchi moddalarni bilogik kirishuvchanligiga ta’sir etish mexanizmi turlicha bo‘lishi mumkin. Biologik faollikni o‘zgarishining asosiy sababi - “dorivor modda - yordamchi modda” sistemasida ingredentlar orsidagi kimyoviy ta’sir natijasida, polimerlar kompleksi, mitsell, mitsel, assotsiatlari, VMS makromalekulalari, xomosorbsillar va boshqalar hosil bo‘lishi mumkin. Hosil bo‘lgan birikmalar mustahkam yoki yengil uziluvchi yuqori yuza faolligi bilan xarakterlanuvchi yoki balanslangan sistema energiyasi bilan, dorivor moddani asosiy farmokologik reaksiyasini tezlatishi yoki susatirishi mumkin. Ma’lumki o‘zaro ta’sir darajasi fizik-kimyoviy yoki kimyoviy bog‘lanish energiyasi bilan belgilanadi. Agar bog‘lanish kuchsiz bo‘lsa [van-der-valls kuchi-4,2 kdj/mol (1 kall/mol) yoki vadarodli bog‘lanish 29-42 kdj/mol (7-10 kall/mol)], ya’ni jarayon qaytar bo‘lishi mumkin, chunki organizm bu bog‘lanishni enga oldi, maydalashi mumkin, ko‘rinishini o‘zgartirishi va dorivor modda utilizatsiyalanadi. Lekin kovalent energiyasi 420-585 kdj/mol bo‘lgan mustahkam bog‘lanish hosil bo‘lsa, jarayon qaytmas bo‘lib qolishi mumkin, chunki organizmda bu bog‘lanishni uzish uchun sharoit mavjut emas. Shuning uchun yordamchi moddalar dorivor modda terapevtik ta’sirini minimumiga tushirishi, tostik ko‘rishishgacha oshirishi yoki butunlay o‘zgartirishi mumkin. Masalan: amfetamsin karboksimetil-sellyuloza bilan kompleksi butunlay so‘rilmaydi, demak formokologik effekt taminlanmaydi. Polietilenglikolga fenobarbitan kam eriydi, demak so‘rilmaydi.

Tuproq minerallari adsorbsiyalash xususiyatiga ega va alkaloidlar, anestetiklar, antibiotiklar va boshqa preparatlarni ajralib chiqishini to‘xtadi. Magniy trisikilati va magniy oksidi steroid gormonlarini paydo bo‘lishi (destruksiyasi)ni ta’minlaydi. Natriy sulfit, bisulfit va metasulfit, tiamin bufer eritmasiga kiruvchi (pH=3.5), taniqli antiaksidiantlar tiazolgacha parchalaydi. D vitamini qattiq dori formasida yordamchi moddalar bo‘lganida oson izomerlanadi (talk, amoniy silikati, kalsiy fosfat, limon kislotasi va boshqalar).

Yordamchi moddalar dori vositalarining farmokolik faoliyatini nafaqat pasaytira oladi, balki yana katta darajada parchalanish va biokirishish bilan xarakterlanuvchi bog‘lanishlarni yaratadi (masalan, prednizolon bilan polivinilpirrolidon, salitsilamid bilan polivinilpirrolidon, salitsil kislotali sorbit, mochevina bilan norsulfazol). Saponinlar oshqozon-ichak traktida glyukozani so‘rilish jarayonini kuchaytiradi. Natriy lauril sulfat penetsillin, grizeofulvin va boshqalarni so‘rilishini tezlashtiradi.

Shuningdek, tanlangan rezorbsiya dori moddalarining biologik aktivligini o‘zgarishi sababchisi hisoblanadi.

Dori moddalarining biologik membranalardan so‘rilish jarayonini murakkab retseptor mexanizmi, ya’ni diffuziya qonuniga asoslangan Fik qonuniga to‘g‘ri keluvchi rezorbsiya deb qabul qilish lozim.

Rezorbsiyaning ketma-ketligi va tezligi turli xil omillar bilan aniqlanadi: dori preparatlarini ovqatgacha yoki ovqatdan keyin qabul qilinuvchi vaqti, ovqat turi, ichilayotgan suyuqlikning miqdori va xarakteri, kunning qaysi vaqti, shilliq suyuqlikning fiziologik holati, dori vositalarning kimyoviy va fizik-kimyoviy xarakteristikasi va boshqalar.

Tanlangan rezorbsiya fenomeni professor A.I.Tensova ilmiy tadqiqotlarida batafsil ochib berilgan bo‘lib, unda kalsiy xloridning so‘rilish tezligiga korregirlovchi moddalar (olcha qiyomi, limon kislotasi, malina essensiyasi kabilar) ta’siri o‘rganilgan.

Ayrim vaqtlarda ma’lum bir kompozitsion tarkibda yordamchi moddalar biofaol moddalarga, biofaol ingridientlar - yordamchi moddalarga aylanadi.

Masalan, mannit tabletka dori turlarida to‘ldiruvchi, suyuq dori shaklida esa yumshatuvchi vazifasini bajaradi. Uretan, antipirin, xinin kabi biofaol moddalar esa farmakinetik darajasini o‘zgartirgan holda dori modalarin turlarini solyubilizatsiya qilish va ta’sirini uzaytirish maqsadida qo‘llaniladi.

Dori preparatlarida biofaol moddalar bilan yordamchi moddalar o‘rtasida aniq chegara qo‘yish mumkin emas, shuning uchun zamonaviy farmatsiyada yangi dori vositalarini yaratayotganda quyidagi talabni oldinga olib chiqmoqda: *dorilarning terapevtik samaradorligiga yordamchi moddalarnig ta’sir etish darajasini aniqlash.* Boshqacha aytganda, yordamchi

moddalar ko‘r-ko‘rona emas, balki aniq (konkret) individual substansiya bilan qo‘llanilishi kerak.

Yordamchi moddalarning asoslanmay qo‘lanilishi davolanish effektining pasayishi, zo‘riqishi, o‘zgarishiga yoki dori moddalarining davolanish faoliyatini batamom yo‘qolishiga olib kelishi mumkin.

Yordamchi moddalarning dori vositasining terapevtik faolligiga ta’sirini adabiyotlarda juda ko‘p misollar bilan keltirilgan. Masalan, laktoza izoniazidning faoliyatini minimumga olib keladi, lekin testosteronning faoliyatini kuchaytiradi, barbitalnig faolitiyatini sekinlashtiradi. Tvin-80 A, D, E vitaminlarining absorbsiyalanishini kuchaytiradi.

Yordamchi moddalar terapevtik ta’sirni nafaqat kuchaytira oladi, balki dori moddalarining rezorbsiyalanish yo‘lini to‘sib terapevtik faoliyatini ham kamaytiradi.

Yordamchi moddalarning ta’siri o‘rganilayotgan ishlarda surtma va shamcha asoslariga alohida e’tibor qaratiladi. Professor I.S.Axgixin natriy salitsilati, atsetilsalitsil kislotasi, norsulfazol, efedrin gidroxloridi, teturam, izoniazid, PASK, ftivazid, furazolidon, butadion kabi shamchalarda farmokinetikaga asoslarning turi ta’sirini o‘rgangan. Hattoki, asosga ozgina miqdorda dimetilsulfoksid (DMSO) kiritilishi ta’sir etuvchi moddalarning absorbsiya tezligining birdaniga oshishiga olib kelgan.

Yangi asoslarning ishlab chiqarish tufayli surtmalarning terapevtik ta’siri haqidagi tassavurlar o‘zgardi. Emulsiya tipidagi asoslarning qo‘llanilishi dori moddalarning teri orqali nisbatan oson diffuziyasini ta’minlaydi va dori moddalarining yog‘li va suvli fazaga kiritilish imkoniyatini oshiradi.

Masalan, oqsil preparatlari, gelsimon tuzilishli, YUMB eritmalari oshqozon-ichak traktida dori moddalarning rezobsiyasini qiyinlashtiradi (almagel). Vazelinda tayyorlangan surtmalar faqat teri yuzasida ta’sir ko‘rsatadi, vazelin teri orqali yomon so‘riladi va o‘z navbatida dori moddalarining so‘rilishiga ta’sir ko‘rsatadi (sulfanilamid surtmalari, fenollar, antibiotiklar va boshqalar).

Vazelin-lanolin asosini polietilenglikol bilan almashtirilishi “Levosin” surtmasini antimikrob ta’sirini 20-80 marotabaga oshirish imkoniyatini berdi. Bu surtmada , G.S.Bashur va V.I.Bagdanov tomonidan levomitsetinga polietilenglikol-400ning (PEG-400) potensiyalovchi effektidan qo‘llanilganligi kashf etilgan. Levometsitinning PEG-400da erishi tufayli unga har xil mikroorganizmlarning sezgirligi oshadi (Vuda stafilokoklar va sena tayoqchalari 62 martaga, patogen ichak tayoqchalari va dizenteriya bakteriyalari - 8 martaga).

Penitsillindan tashqari boshqa antibiotiklarning antimikrob ta’siri spektri shunga o‘xshash asoslar qo‘llanilganda oshadi.

Yordamchi moddalarning biofarmatsevtik va farmakokinetik ko‘rsatkichlari dori moddalarning hamma farmakologik xususiyatlarini ta’minlashi kerak, farmakoterapiyaning zamonaviy talablariga javob berishi uchun. Yordamchi moddalarning asosiy ahamiyati dori moddalarning farmakinetik modifikatsiyasiga va shundan so‘ng tuzilishining shakllanishiga olib keladi.

Biofarmatsiya va farmakokinetika nuqtai nazaridan yordamchi moddalarga bunday yondashuv dori moddalarining faoliyatining selektivligini katta darajada ta’minlash imkonini beradi va dorilarning nojo‘ya ta’sirini kamaytiradi yoki butunlay yo‘qotadi. Boshqacha aytganda, yordamchi moddalarni ilmiy asoslab ishlatilishi maqsadga muvofiq bo‘ladi.

Yordamchi moddalarning tanlanishi ilmiy va ratsional asos (iqtisodiy, estetik va boshqalar)da o‘tkaziladi, ya’ni ularning funksional tayinlanishi, biosamaradorligini ta’minlanishi, texnologik tavsifi va xususiyati, tejamkorligi va samaradorligi ko‘rib chiqiladi.

Shunday qilib, dori va yordamchi moddalarning xossalarining turlicha ekanligi va ular assortimentlarining tezda o‘sishi mutaxassisning har qanday yordamchi moddalarning universal, har qanday dori moddalari bilan ishlatilishiga aylanish harakatidan voz kechishiga majburlaydi.

5-Ma’ruza

Farmatsevtik omil: Dori shakli va uni yuborish yo‘llari

Reja:

1. Dori shakllarinig tasnifi
2. BS farmatsevtik omilning ta’siri
3. Dori shakllarining yuborish yo‘llariga qarab BS ko‘rsatgan ta’siri
4. Texnologik jarayon

Asosiy matn

Ko‘p qirrali o‘tkazilgan tadqiqotlar natijasida dori shaklining terapevtik biofaollikka ta’siri dori vositasining muayyan dori shaklini yaratilishiga bog‘liqligi aniqlangan. Undan tashqari, bunda organizmga dori vositalarining ko‘pgina nojo‘ya ta’sirini oldini olish imkoniyatini beradi. Dori shakli – farmakologik nuqtai nazardan ratsional, qabul qilishga va saqlaninishga qulay, minimal nojo‘ya ta’sir ostida muayyan terapevtik effektini ta’minlaydi.

Dori shakli –dorivor modda yoki dorivor o‘simlik xom ashyosini ishlatish uchun qulay holga keltirilgan shakli bo‘lib kerakli biofaollikni ta’minlovchi shaklga aytiladi.

Dori shaklining zamonaviy talqini – biofaol va yordamchi moddalarning dialektik birligini paydo qiluvchi hisoblanadi, shuningdek dori preparatlarinig optimal terapevtik ta’sirini ta’minlaydigan texnologik operatsiyadir.

Dori shakli farmakoterapiya, hamda sanoat ishlab chiqarishning strukturaviy birligini namoyon qiladi. Dori shaklining mukamallashuvi va tayyorlanishida asosiy vazifa substansiyaning ajralib chiqishi va so‘rilishi uchun optimal sharoit yaratish hisoblanadi. Dori shakli javob berishi kerak bo‘lgan boshqa hamma talablar bu sharoitga bo‘ysinadi.

Farmatsiya dori shaklini organizmga dori moddalarining transportirovka vositasi sifatida ko‘rib chiqadi. Shu sababli tabiiy yo‘l orqali dori moddalaring organizmga yuborilishi osonligi e’tiborga olingan va dori vositalarning 70-80% peroral yo‘l orqali yuboriladi. U yoki bu dori shaklining solishtirma tadqiqoti keltirilmadi, amaliyotda esa dori shakllaridan eng keng tarqalgani tabletkalar hisoblanadi (hamma TDP ning 80%dan yuqorisi). Pediatriya amaliyotida 70% gacha suyuq dorilar tashkil etadi. Buni shunday qilib tushuntirish mumkin, peroral yo‘l – eng qulay, lekin har doim ham samarali ta’sirga ega emas. Dori preparatini “per os” yuborilishi natijasida ko‘pgina dori vositalar enzimatik parchalanishga duch keladi, faolligini yo‘qotadi, oshqozon-ichak traktining silliq qatlamini yallig‘lantirishi mumkin, pH muhiti 2 dan 8 gacha kimyoviy ta’siriga uchraydi. Bunda hosil bo‘lgan mahsulotlar har xil asoratlarga olib keladi.

Har bir preparatning alohidaligi va bemor patologiyasiga rezorbsiya jarayonning ta’siri turlicha, shunig uchun dori vositalari har xil biosamaradorlikga ega.

Dori shaklining biosamaradorlik darajasi faol dori vositasining ajralib chiqish va so‘rilishi tezligiga va oshqozon-ichak traktiga bilan ta’siriga uchrashi bilan aniqlanadi. Dori vositasining dori preparatidan ajralib chiqish tezligi va mos holda biologik samaradorligi asosida barcha peroral dori shakllarini quyidagi qatorga joylashtirish mumkin: *eritmalar – emulsiyalar – suspenziyalar – kukunlar- granulalar – tabletkalar*.

Dorining shakli boshqa farmatsevtiek faktorlar bilan birgalikda terapevtik faollikka ta’sir ko‘rsatadi.

Muayyan dori shaklini tanlash dori preparatlarining terapevtik ta’siriga samarasini belgilaydi. Masalan,teofillin, eufillin, diprofillin, digoksinlarning tabletka dori shaklini shamcha holatiga almashtirilishi ularning biologik samaradorligini oshishiga olib keladi.

Shuningdek, bu preparatlarning rektal shaklining qo‘llanilishi ularning dozasini kamayishiga olib keladi. V.V. Nagornov, V.O. Golovkin, I.L. Kechin ma’lumotlariga ko‘ra in’eksiya dori shakllarini rektal dori shakllari bilan almashtirish mumkin, chunki ularning samaradorlik darajasi ine’ksiya dori shakllariga teng va ular tanani jarohatlashni oldini oladi. Bundan tashqari, qon tomiri orqali yuborilgan preparatlar organizmdan tez chiqib ketadi, ayrim dori preparatlarining suppozitoriya va miroklizma (masalan, ksantiverin) ko‘rinishida tayinlanishi ularing ta’sirini uzaytirishi bilan baholanadi. Nitroglitserinning ta’sirini uzaytirish

maqsadida “Nitroderm” malhamini tabletka o‘rnida ishlataish tavsiya qilinadi. Ishemik kasalliklarni davolashda keng ishlatiladigan “Trinitrolong” preparatini plastinka ko‘rinishida yuborgan yaxshiroq. Bu dori shakli preparatlarini individual dozalash imkonini beradi, uzluksiz va maksimal terapevtik ta’sirini ta’minlaydi. Statistik ma’lumotlarga asosan tahminan bemorlarning 30% tabletkalar va kapsulalar qabul qilganda qiyinchilikni his etadi, shuning uchun ular tabletkalarni maydalaydi va kapsulalarni ochadi. Bemorlarning 23% eruvchan dori shakllarini ma’qul ko‘radilar. Buni inobatga olib sanoatda oxirgi shakldagilarni ishlab chiqish joriy qilinyapti. Ya’ni, masalan, oddiy amoksillin (biosamaradorligi 75%) o‘rniga “Flemoksin solyutab” (biosamaradorligi 95%) preparati ishlab chiqarilayapti.

Dori shakli tanlanganda bir vaqtning o‘zida organizmga dori preparatining yuborilishi yo‘li ham aniqlanadi.

Organizmga dori preparatining yuborilish yo‘lining har biri o‘zining afzalligiga ega, lekin ularning hammasi ham doimo effektiv emas.U yoki bu sabablarga ko‘ra ayrim paytlarda preparat vena qon tomiri orqali yuborilganda ham biomasaradorlikni ta’minlamaydi. Masalan, xoriogoninni in’eksiya ko‘rinishida qo‘llanilganda bemor holatining emotsional o‘zgarishi, allergik reaksiyalar kuzatilgan, rektal dori shaklida yuborilganda aks ta’sir ko‘rsatuvchi omillar bo‘lmagan.

Shunday qilib, dori shakli qo‘llash uchun qulay, foydali va ratsional bo‘lishi nafaqat iqtisodiy, estetik tomondan, balki eng asosiysi praparatning farmakodinamik va farmokoterapevtik nuqtai nazardan zamonaviy talablarni to‘la ta’minlashi kerak.

Texnologik jarayon

Texnologik jarayon – ishlab chiqarish jarayoning bir bo‘lagi bo‘lib, ilmiy asoslangan hujjatlar asosida maqsadga erishish uchun o‘tkaziladigan jarayon. Ishlab chiqarish bosqichlari – texnologik jarayonlar yig‘indisi bo‘lib, jarayon so‘ngida tayyor sifatli mahsulot olinadi.

Texnologik (ishlab chiqarish) jarayonlar – bu shunday usulki, u aniq texnologik qabul va operatsiyalardan tashkil topadi. XX asrning 60-yillarigacha dori preparatlarini tayyorlash usuli preparat terapevtik faolligiga ta’sir ko‘rsatuvchi omil ekanligiga e’tibor berilmagan. Dori preparatlari tovarshunoslik nuqtai nazardan baholangan.

Dori preparatlarga bunday yondashuvda dori vositasining organizmdagi holati farmatsevtik texnologiyaga bog‘liqligi e’tiborga olinmagan. Dorixona va sanoat ishlab chiqarish miqyosida dori preparatlari umumiy texnologiyalar asosida tayyorlangan va tayyor mahsulotni uning ko‘rinishi, massasi, konsitensiyasi, geometrik shakli, biofaol moddalarning miqdori va boshqalarga qarab baholangan.

Klinika sharoitida dori preparatlarining tayyorlanish usullari ularning terapevtik ta’siri bilan bog‘liq ekanligi ko‘ringach famatsevtik texnologiyalar jarayonlari prinsipial asosda yangicha tushunchaga ega bo‘ldi. Ko‘pincha dori moddalarining o‘zgarishini kimyoviy usullar bilan aniqlash mumkin emas, bu faqatgina dori vositalarning sifatini biologik nuqtai nazardan baholash ishonchli hisoblanadi.

Biofarmatsevtik tadqiqotlar dorilar terapevtik faolligini oshirishda texnologik jarayonlarning ahamiyatini ilmiy ravishda tushuntirish imkonini berdi. Biofarmatsiya paydo bo‘lgungacha bu savolga deyarli ahamiyat berilmagan.

Bugungi kunda dori preparatlarining olinish usullari dori moddalarining turg‘unligi, ajralib chiqish tezligi, organizmda so‘rilish intensivligigi va uning terapevtik faolligini belgilashi isbotlangan.

Dori shakllarining fizik-kimyoviy, fizik-mexanik va boshqa xarakteristikalariga qarab ularning tayyorlash usullari va apparatura tanlab olinadi. Masalan, suppozitoriyalar tayyorlashda - maydalash, elash, asosni eritish, aralashtirish, suppozitoriya massasini shaklga quyish, sovutish va hakozolar; tabletkalar olinayotganda – maydalash, quritish, elash, aralashtirish, donadorlash, pudralash, presslash, kerak bo‘lsa qobiq bilan qoplash kabilar amalga oshiriladi.

Tabletkalarning boshqa dori shakllariga qaraganda bir qator afzalliklarga egaligi tufayli ular XX asr o‘rtalarida asosiy dori shakllaridan biriga aylanib qolgan va farmatsevtik va

biofarmatsevtik nuqtai nazardan eng keng o‘rganilgan. Bundan tashqari, tabletkalar olishda barcha alohida jarayonlarning dori preparatining fizik-kiyoviy xossalariga terapevtik faolligiga ta’siri o‘rganilgan. Ayniqsa chuqur eksperimental tadqiqotlar donadorlash, presslash, quritish va boshqa jarayonlarda olib borilgan. Nazariy va amaliy tomondan o‘tgan yuz yillikning 60 yillarida tabletkalar tayyorlashda tabletka olish bosqichlarini ratsional selektiv yondashuvdan asosida tanlash lozimligi asoslangan.

Suspenziyalar, emulsiyalar, linimentlar, aerozollar va boshqa dori shakllarining olinishida texnologik jarayonlarning ta’siri biofaollikka ta’siri eng kam darajada o‘rganilgan. Shuni ham esdan chiqarish kerak emaski, ba’zi dori preparatlarni tayyorlashda bir jarayon bir necha marotaba qaytarilishi ham mumkin.

Texnologik bosqichlar texnologik reglamentda keltiriladigan parametrlar va rejimlariga ega. Bu parametrlarga rioya qilmaslik dori moddalarining qayta ishlash vaqtida o‘ziga xos o‘zgarishlarga olib keladi, chunki barcha turdagi mexanik, nur, issiqlik, tovush va boshqa ta’sirlar orqali molekulalar strukturasining o‘zgarishi (mexanokreking)ga olib keladi.

Molekulalaring mexanokrekingi natijasida bo‘sh radikallar paydo bo‘ladi, ular bo‘sh radikalli reaksiyalarga kirishib kislorod bilan kimyoviy zaharli peroksid bog‘lanish hosil qiladi, yoki bir biriga ta’sir ko‘rsatib, faol bo‘lmagan polimerlar hosil qiladi.

Moddalarda turli xildagi mexanik-kimyoviy o‘zgarishlar masalasi bilan yangi fan soha ***mexanokimyo*** shug‘ullanadi.

Qadoqlash va saqlash muddati , hamda qobiq bilan qoplanganligi dori preparatlarining terapevtik faolligiga sezilarli ta’sir ko‘rsatadi. Dori preparatlarini tayyorlashda s*ub’ektiv faktorlar* ham o‘ziga xos o‘ringa ega. Ayniqsa bu kichik seriyali ishlab-chiqarishga tegishli. Masalan, dorixonada texnologik jarayonlar tanlash, *mutaxassisning kvalifakatsiyasi va bilim darajasi, uning ishlab chiqarish amaliyoti, analitik fikrlashi, vaziyat va hakozolarga* bog‘liq, va bu hamma faktorlar ishlab chiqarilayotgan mahsulotning sifatiga ta’sir ko‘rsatishi mumkin.

Dori preparatlarini tayyorlashda farmatsevt turli o‘zgaruvchi faktorlarni inobatga olish uchun yuqori darajadagi malakaga ega bo‘lishi kerak.

6-Ma'ruza

Farmatsevtik omillar va farmakokinetika

Reja:

1. Farmakokinetika tushunchasi
2. Farmakokinetikaning dori vositalarining BS ko‘rsatgan ta’siri
3. Farmakokinetik parametrlarni hisoblash

Asosiy matn

Zamonaviy raqobatbardosh dori vositalarini biologik ob’ektlar va biologik yuzalar bilan ta’sirida sodir bo‘ladigan biofarmatsevtik jarayonlar mexanizmini chuqur tushunmasdan dori preparatlarini yaratish mumkin emas(qon, oqsil, to‘qimalar, shilliq qavat, teri va hakozo).

Shuning uchun yordamchi moddalar va dori vositalarining oqsillar va turli kletka membrana lipidlari bilan ta’sir mexanizmlarini o‘rganish kerak, shuningdek yordamchi moddalarning tarkibi va dori preparatini yuborish usullarini optimallashtirish uchun dori preparatlarini farmakokinetikasini o‘rganish kerak.

Farmakokinetika dori moddalarining biosuyuqliklarda va organlarda sifat va miqdor o‘zgarishlarini so‘rilish, taqsimlash, biotransfarmatsiya va dori moddalarning organizmdan chiqarish bosqichlarini o‘z ichiga olgan, holda o‘rganadi. Biofarmatsiya famakokinetikadan farqli ravishda faqatgina bu jarayonlarining sodir bo‘lish sharoitlarini o‘rganadi.

Zamonaviy biofarmatsevtik tadqiqotlar preparatlarning farmakokinetik xarakteristikalari bilan bog‘liqligi va fizik-kimyoviy parametrlari, dori shakllari va ularni yuborish yo‘llari, yordamchi moddalar va texnologik jarayonlarni tanlash kabilarga yo‘naltirilgan. Dori

preparatlarini yaratishda farmakokinetikaning o‘rni, hamda dori vositalarining farmakodinamik va farmakokinetik aspektlari N.YaGolovenko, A.I.Tensova, A.D.Nazarov, V.V.Chistyakov, V.A.Gorkov, X.U.Aliev, S.M.Mahkamov, M.U.Usubbaev, X.K.Jalilov, M.M.Mirolimov, X.M.Yunusova, Z.A.Nazarova, K.S.Mahmudjonova, F.Kozjek, S.Primozic, E.Zathurecky, P.G.Welling, J.T.Dolusio va boshqalar ishlarida har tomonlama yoritilgan.

Preparatlarning farmakologik ta’siri darajasi, avvalambor, organizmga so‘rilgan dori moddasining miqdoriga bog‘liq. O‘z navbatida so‘rilish jarayoniga dori shakli va uning yuborilish yo‘li, dori vositasini ajralib chiqishi va transportirovkasini ta’minlovchi to‘g‘ri tarkib tanlash o‘z ta’sirini ko‘rsatadi. Dori shaklidan dori moddalarining ajralib chiqish tezligiga uning fizik-kimyoviy xossalari (masalan, disperslik darajasi, erishi, lipofilligi va hokazolar), yordamchi moddalarning tabiati va ularning miqdori, hamda organizmning endogen omillari alohida o‘ringa ega bo‘ladi.

So‘rilish jarayoniga ta’sir o‘tkazuvchi endogen omillar (oshqozon yoki ichakning pH muhiti, ularda ovqat, suyuqlik, fermentlarning mavjudligi va hakozo)ga va ularning dori preparatlari bilan ta’siri 3-bobda batafsilroq ko‘rib o‘tiladi.

Dori preparatlarining terapevtik ta’sir ko‘rsatishi uchun, dori moddalarini uning farmakologik ta’siri sodir bo‘lishi lozim bo‘lgan kerakli organ va to‘qimalarga etkazish kerak. Jarohatlangan organga dori vositalari transport sistemasi bo‘lgan qon orqali yetkaziladi. Bu sistemaga tushish uchun dori vositasi hujayra to‘qimalari orqali ma’lum bir masofani bosib o‘tishi lozim. Bu esa o‘z navbatida dori preparatini yuborilgan yo‘liga bog‘liq bo‘ladi.

Dori moddalari ichki tomir orqali yuborilganda darhol va to‘liq qon oqimiga tushadi. Boshqa yo‘llar bilan yuborilganda qon oqimiga tushishdan oldin dori moddalari bilogik membrana hujayralari va gistogematik to‘siqlardan o‘tishi kerak bo‘ladi.

Ajralib chiqqan dori moddalari diffuziya yo‘li bilan ustki qatlamga so‘riladi. So‘rilish jarayoni organizmning oqsili bilan yoki sitoz yo‘li orqali, passiv diffuziya yordamida sodir bo‘ladi. Dori moddalarining so‘rilishi *membrana hujayralarining* tuzulishiga bog‘liq. To‘rt turdagi membrana hujayralari bo‘ladi:

- g‘ovakli – moddalaring konveksiya va molekulyar diffuziyasi suv to‘ldirilgan teshiklar orqali amalga oshadi;
- g‘ovakli va yarim o‘tkazgich qatlamli – nisbatan katta massali noelektrolit molekulalar diffuziyasi sodir bo‘lishi mumkin;
- g‘ovaklikka ega emas – faqat yog‘da eruvchi ionlashmagan molekular diffuziyasi bo‘lishi mumkin;
- g‘ovaksiz - faol transport maxsus moddalar tashuvchi molekulalar yordami bilan sodir bo‘lishi mumkin.

Yirik va qiyin eruvchan molekulalar transporti, membranalar harakati yordamida va ultramikroskopik zarrachalar atrofida pufakchalar-vakuollar paydo bo‘lishi yordamida – pinotsitoz yo‘li orqali amalga oshiriladi.

Qonga turli yo‘llar bilan tushuvchi dori moddalari organizm bo‘yicha va organizmning organlarida muayyan holatini aniqlaguncha barcha qon tizimida teng taqsimlanadi.

Farmakokinetik jarayonlar o‘ziga xos xususiyatlarga ega bo‘lib, ularning mos holdagi ko‘rsatkichlari ko‘p omillarga bog‘liq. Bir qator mualliflar (N.Ya.Golovenko, L.Frick, M.Cibaldi va boshqalar, 2002 yil)ning fikriga qaraganda, *farmakokinetikaning hamma bosqichlari uchun umumiy fundametal xarakteristikalari mavjud*:

- dori preparatining tuzilishi va fizik-kimyoviy xususiyatlari;
- muhit, uning eruvchanlik qobiliyati, dissotsiatsiya;
- biologik membrananing turi;
- hujayra va to‘qimali o‘tkazuvchanlik (diffuziya, faol transport, sitoz).

Farmakokinetik parametrlarni tahlil qilishda organizmning ma’lum qismida topilgan preparat konsentratsiyasini aniqlash muammo hisoblanadi. Bu bosqichda paydo bo‘ladigan xatolik, keyingi izlanishlarning keraksizligiga olib keladi. Farmakokinetik tadqiqotlarning aniqliligi yangi namunalar va eksperimental qurilmalar (zamonaviy xromotografik dastgohlar va

hakozolar) tatbiq etish yordamida erishiladi. So‘rilish jarayoni dori moddalarining fizik-kimyoviy xususiyatlariga bog‘liq. Biologik membranalar uch qatlamli tuzilishga (oqsil – lipid – oqsil) egaligini inobatga olgan holda, dori moddalarining ikki marotaba eruvchanlikka ega bo‘lish kerak, ya’ni bu jarayon ham suvli, ham lipid fazasida amalga oshishi zarur. Farmatsiyada bu xossali bog‘lanish xususiyati *lipofil* deb yuritiladi. Lipofil ionga qarshi ionlarni ishlatish yo‘li orqali ionogen gidrofil dori vositalirining so‘rilishini oshirish mumkin (J.Ivan, E.Minker, W.Suss, E.Fernander Sanchez va boshqalar), dori moddalarning tansdermal yetkazishning tezlatishda promotorlar deb nomlanuvchilar yordamga yyetib kelishadi (H.Loth, 1990). Trandermal kompozitsiyalar tarkibiga yuborishda dori sifatida foydalaniladigan diklofenak, atropin sulfat, skopolamin gidrobromid va hakozolarni keltirish mumkin.

So‘rilishda preparatning pH va dissotsiatsiya darajasi kabi fizik-kimyoviy xarakteristikalarini ta’sirini inobatga olish kerak. Zamonaviy tahminlarga ko‘ra dori moddalarining optimal fizik-kimyoviy ko‘rsatkichlari mavjud:

- proton donor-guruhlaring miqdori 5 dan yuqori;
- proton akseptor-guruhlarning miqdori 10 dan yuqori;
- log $P^1 > 50$ dan;
- molekulyar massasi 500 dan yuqori.

Bunday qonuniyat lopofillika, molekulyar massaga va molekulalarning vodorod bog‘ hosil qilish qobilyatiga asoslanadi. Bu holat transport oqsillari tufayli hujayralarda harakatlanayotgan birikmalarga to‘g‘ri kelmaydi.

Molekulyar massadan tashqari, gematoensefalik to‘siqdan moddaning o‘tish qobiliyati ko‘rsatkichlaridan biri bo‘lgan molekulalarning ustki qavatining qutbliligi hisoblanadi. Buning uchun eng yaxshi sharoit quyidagicha: molkulyar massasi 450 dan past, qutbliligi 9 nm dan past.

Qon oqimiga tushgan modda, qon plazmasi fermentlari va oqsillari bilan o‘zaro ta’sirga o‘tadi va dori preparatlarining metabolizmini kataliziyalovchi fermentlari bilan o‘zaro harakatlanadi, ma’lum bir yo‘l bosadi va natijada qisman yoki to‘liq faolligini yo‘qotadi. Eng ko‘p terapevtik ta’sirni in’eksiya uchun dori shakllari ko‘rsatadi, ya’ni qon-tomir va mushaklar orqali yuboriladigan dori shakllari. So‘nggi yillarda maksimal terapevtik faollikni liposomal dori shakllari beryapti, ular organizmda patologik jarayonning jamlangan yeriga (maqsadli) dori prepa-ratini yetkazadi va shu yerda dori moddalarini dori preparatidan ajralishiga sharoit yaratiladi. Teri va shilliq qavatlar orqali yuboriladigan dorilarni muayyantirish uchun istiqbolli va qiziq dori turi *niosomalar* to‘g‘risida ma’lumotlar paydo bo‘ldi (noionogen YUFM asosidagi vezikulalar, xususan polioksietilenalkil efirlari).

Dorilarning biokimyoviy aylanish yo‘llarini bashorati uchun lipofilligidan tashqari yana, mos keluvchi molekulalarning kattaligi va ustki qavati, hamda hujum qilishi mumkin ferment va optik xususiyatli, guruhlarning borligi inobatga olinishi zarur. Hozirgi kunda farmakokinetikaning yangi yo‘nalishi - “***stereofarmakokinetika”*** rivojlanyapti.

V.K.Piotrovskiy va A.A.Firsov ma’lumotlariga ko‘ra tibbiyot amaliyotida, tuzilishida bir yoki bir nechta optik faol markazlarga ega (enantiomer aralashmasi), xiral preparatlarini ishlatishda farmakologik faollik sezilarli o‘zgaradi. Oddiy kimyoviy modifikatsiya ham metabolizmga kuchli ta’sir ko‘rsatadi. Organizmda bo‘ladigan kimyoviy reaksiyalar asosida moddaning molekulasi tarkibiga yangi funksional guruhning kirishi uning terapevtik ta’siri xarakterini va kuchini oshirishi va shu bilan birga kamaytirishi mumkin. Bunda juda ko‘p dori preparatlarini metabolizmida asosiy organ bo‘lgan jigaprdan o‘tishidagi birlamchi faolligi o‘zgaradi va natijada metabolizmga uchragan birikmalar kimyoviy tabiati jihatidan elektrofillanadi va biologik makromolekulalar bilan o‘zaro ta’sirga uchrab, zaharlanish, mutagenez, kanserogenez kabi holatlarini namoyon qiladi.

Dori preparatlarini biokimyoviy turg‘unligini o‘rganish yoki ularning transformatsiyasini yo‘lini aniqlash uchun turli matematik usullar ishlab chiqilgan. Dori moddalarining terapevtik ta’sirini uzoqligi ko‘pgina omillarga bog‘liq bo‘ladi. Jumladan, moddaning plazmadagi sirkulyasiya davomiyligi. Dori moddasining plazma oqsillari bilan bog‘lanishi uning to‘qimalardagi konsentratsiyasini , hamda ta’sirini chegaralaydi. Bunda ularning membranadan

o‘tishi qiyinlashadi va o‘z navbatida spetsefik ta’siri yo‘qoladi. Bundan tashqari, terapevtik faollikning uzoqligi o‘zgarib turuvchi farmatsevtik omillarga ham bog‘liq bo‘ladi. Masalan, qiyin eriydigan moddalar susneziya kabi dori turida ta’sirini uzoqlantirilishi mumkin.

Ammo, alohida texnologik jarayon va yordamchi moddalar qo‘llab, faollikni bir zumda namoyon qilish mumkin, lekin shuni ham esdan chiqarish kerak emaski bunday dori preparatlari organizmdan tez chiqib ketadi. Shunday qilib, dori preparati organizmda polyarroq (suvda eriydigan) metabolitlar hosil qilib fizik-kimyoviy va biokimyoviy o‘zgarishlarga uchraydi. Bunday hosilalarning organizmdan chiqishi osonlashadi.

Dori preparati organizmdan metabolit ko‘rinishida yoki o‘zgarmagan holda chiqib ketishi mumkin.Dori moddaplarning eliminatsiyasi buyrak, ter orqali, tupuk va sut bezlari va axlat bilan chiqib ketishi mumkin. Juda ko‘p dori preparatlari buyrak va oshqozon-ichak orqali organizmdan chiqarib yuboriladi. Dori preparatlarini organizmdan chiqishida farmatsevtik omillarni ham hisobga olish kerak bo‘ladi.

Dori preparatining fizik-kimyoviy xossolaridan tashqari ekskresiyaga uning molekulyar massasi ham katta ahamiyatga ega. Masalan, Hirom hammualliflari bilan (1972) tadqiqotlari natijalari bo‘yicha aytishicha, peshob orqali molekulyar massasi 300 dan kam bo‘lgan dori moddalari chiqarib yuborilar ekan. Agarda molekulyar massa 300 dan ortiq bo‘lsa, dorivor moddalarning proporsional qismi o‘t suyuqligi orqali chiqarib yuborilar ekan.

Dori preparatlarining biologik transformatsiyasi, qonuniy holda, ularning siydik kanallaridagi epiteliydagi reabsorbsiyasini va organizmdan chiqib ketishini pasaytiruvchi gidrofilligini oshirishga ta’sir ko‘rsatadi. Bunday birikmalar o‘t suyuqligi yoki ichak epiteliylari orqali chiqib ketishi mumkin bo‘ladi. Tupuk va o‘pka orqali uchuvchan moddalar chiqib ketadi. Buni aerozol preparatlarini berganda hisobga olish zarur.

Shuningdek, ekskretsiyaga peshob va dori preparatlarining pH muhiti ham ta’sir ko‘rsatadi. Kislotali muhitga ega preparatlar peshobning kislotali reaksiyasida chiqarib yuboriladi, va aksincha, kuchsiz ishqoriy muhitdagilari ishqoriy muhitda organizmdan chiqarib yuboriladi. Masalan, morfin gidroxlorid, kodein fosfat, xinin sulfat, novokainning eliminatsiyasi kislota muhitli peshobda kuchayadi, ishqoriy muhitda esa barbitur hosilalari, salitsilatlar va sulfanilamid preparatlari tezroq chiqib ketadi.

Dori preparatlarining organizmdan chiqib ketishiga organizmning turli patologik holatlari ham ta’sir ko‘rsatadi. Farmakokinetik tadqiqotlarda barcha dori moddalari kimyoviy tuzilishiga mos holda shartli ravishda “qattiq” va “yumshoq” dori vositalariga bo‘linadi. “Qattiq” dorilar fermentlar bilan o‘zaro ta’sirga uchrab, ksenobiotiklarni metabolizmida kataliz vazifasini bajaradi. Bu preparatlar bilan ishlash qulay, chunki ular uchun algoritmlar mavjud. Yumshoq dorilar metabolizmga uchrashga moyil hisoblanadi. Bunday dori preparatlarini yaratishda asosiy masala ularning metabolizmi yo‘lini topish va unga sharoit yaratish hisoblanadi va bu jarayonni boshqarish imkoni yaratiladi. Shu maqsadda bir qator analitik tahlil usullari ishlab chiqilgan. Ammo keltirilgan usullar dori moddalarining metabolizmiga yalpi skrining bo‘la olmaydi. Birikmalarning metabolik transformatsiyasida asosiy muammo molekulalarning bioximik turg‘unligini bashorat qilish. Bu muammoni yechish uchun fermentologiya (enzimlarning faol markazlari) va kimyo (moddalarning strukturasi va fizik-kimyoviy xossasi) sohasi bo‘yicha bilimga ega bo‘lish lozim.

7- Ma’ruza

Dori vositalarning biologik samaradorligi

Reja:

1. Biosamaradorlik (BS) tushunchasi
2. Dorilar biologik samaradorligining asosiy ko‘rsatkichlari
3. Dorilarning biologik samaradorligiga ta’sir etuvchi omillar
4. Dori preparatlarini qo‘llash usulining biologik samaradorlikka ta’siri

Asosiy matn

Biosamaradorlik (BS) - dorining peroral, in'eksiya orqali, ingalyasion va boshqa yo'llar bilan organizmga yuborilganda qon oqimiga tushgan dori vositasining bir qismidir. Bilamizki, qon tomiriga yuborilganda BS vosita 100% , boshqa yo'llar bilan (peroral, rektal, mushak orasiga va boshq.) nisbatan kam va deyarli ko'p hollarda 100% bo'lmagan qismi qon oqimiga tushadi.

Dori vositalarining biologik ta'siri asosan ularning qon aylanish tizimiga, spetsefik ta'sir ko'rsatishi lozim bo'lgan organ va to'qimaga tushishi xossalari darajasi bilan aniqlanadi. Bu preparatlarning biologik samaradorligi haqida tushuncha beradi. Ko'p hollarda bir xil nomdagi va bir xil dozadagi dori vositasining biosamaradorligining turlicha bo'lishi biosamaradorlik va terapevtik faollik orasidagi bog'liqlikni bildiradi. BJSS jamiyatining yo'riqnomasi asosida biologik samaradorlikning me'yori (foizlarda) so'rilgan dori vositasining miqdori, berilgan dori turidagi (A), xuddi shu dozada ammo standart dori turida (B), berilgan dori vositasining so'rilish miqdoriga nisbati hisoblanadi, ya'ni BS=(A:B)·100.

Ko'p hollarda dori vositalarining biologik samaradorligini standart va o'rganilayotgan dori turini qon plazmasidagi miqdorini nisbiy o'rganish yo'li bilan aniqlanadi. Agarda 100% biologik samaradorlikni namoyon qiluvchi standart dori turi sifatida to'g'ridan-to'g'ri qon tomiriga yuborish mumkin bo'lgan dori shaklidan (vena ichiga yuboriladigan in'eksion dori turlari, infuziyalar) foydalanilsa, absolyut biosamaradorlikni (ABS) aniqlash mumkin bo'ladi.

Sruningdek nisbiy biosamaradorlik (NBS) ham asosiy ko'rsatkichlardan hisoblanadi. U nazorat uchun olingan va tadqiqot olib borilayotgan dori moddasining bir-biriga nisbatan so'rilish darajasini xarakterlaydi. NBS ishlab chiqarish texnologiyasi o'zgarganda turli seriyalar uchun va turli firmalarda ishlab chiqarilgan dori preparatlarida aniqlanadi.Odatda, NBS dori preparatini bir xil usulda organizmga kiritilishida aniqlanadi. Ba'zan esa NBS dori preparati turli yo'l bilan yuborilganda ham o'rganiladi. NBSni aniqlashda dori moddasini bir marotaba yoki bir necha marotaba yuborib uning qondagi yoki peshobdagi miqdori natijalaridan foydalanib aniqlanadi.

Sruningdek, NBS qon tomirlariga yuborilmaydigan bir nomdagi ikkita turli dori preparatlarining biologik samaradorligini qiyosiy baholash maqsadida ham qo'llaniladi.

Peroral yuborilgan asosan jigarda metabolizmga uchraydigan dori preparatlari uchun *umumiy biosamaradorlik* tushunchasi qo'llaniladi. Umumiy biosamaradorlik – qabul qilingan va so'rilish jarayonida yuqori metabolizmga uchragan ("ta'sirli birlamchi o'tish") o'zgarmagan holda, hamda metabolit holida qon oqimiga tushgan preparat dozasining bir qismidir. Dori preparatlarining biologik samaradorligini o'rganishda quyidagi parametrlar asosiy hisoblanadi:

- dori vositasining qondagi maksimum (pik) konsentratsiyasi;
- maksimal konsentratsiyaga etish vaqti;
- egri chiziqli yuza ostida plazmadagi yoki qon zardobidagi dori vositasining konsentratsiyasini vaqt davomida o'zgarishi;

Dorilarning biologik samaradorligiga ta'sir etuvchi omillar

Dorivor vosita faqat qon tomirlariga yuborilgandagina darrov qon oqimiga tushadi. Boshqa hamma organizmga kiritish yo'llarida dori moddasi qon oqimiga tushgunigacha bir qator turli jarayonlardan o'tadi. Avvalambor dorivor modda dori shaklidan (tabletkalar, kapsulalar, suppozitoriyalar va boshqalar) ajralib chiqishi kerak. Tabletkalar avval parchalanadi, faqat shundan keyingina dorivor modda eritmaga o'tadi. Kapsulalarda avvalo qobig'i eriydi, undan so'ng dorivor modda ajralib chiqib, shundan so'ng eritmaga o'tadi. Suspenziya ko'rinishida qabul qilinganda dorivor moda organizm suyuqliklari (so'lak, oshqozon suyuqligi, safro va boshqalar) ta'sirida eriydi. Suppozitoriylar asoslari to'g'ri ichakda yumshaydi va dorivor modda eriydi, hamda so'riladi. Agar preparat erimaydigan komplekslar holida yuborilsa, ular parchalanadi va suvda eriydigan shaklga aylanadi. Bunda so'rilish tezligi kamayib, dori moddasining ta'sir etish vaqti uzayishi mumkin. Misol sifatida benzilpenitsillinning natriyli tuzini, protamin-sink-insulinlarni keltirish mumkin.

Dori vositasi erib, kiritilgan yerdan so‘rilishga tayyor shaklga kelganda, kapilyarlarga kirib qon oqimiga tushguncha bir nechta membrana to‘siqlaridan o‘tishi kerak bo‘ladi. Dori vositasining kapilyarlarga yutilishi va qon oqimiga tushishi har doim ekvivalent emas.

Peroral yoki rektal holda kiritilgan preparat, oshqozon-ichak trakti (OIT) kapilyarlari orqali yutiladi, undan so‘ng mezenterial venalar orqali portal vena va jigarga tushadi. Agar preparat tez jigarda metobolizmga uchrasa, unda qon oqimiga tushishdan oldin uni ma’lum bir qismi metobolitlarga aylanadi. Bu holat ichak yorug‘ligida,uni devorlari yoki mezenterial venalarda metabolizmga uchrovchi preparatlar uchun juda o‘rinlidir. Bu hodisa *kuchli metabolizm* yoki *birinchi o‘tish ta’sirii* (BO‘T) deb ataladi.

Fiziologlar baholashi bo‘yicha to‘qimalarda hujayra va kapilyarlar orasidagi eng katta masofa tahminan 0,125mm ga teng. Odam organizmini hujayrasini o‘rtacha diametri 0,01mm bo‘lgani uchun, dorivor preparat qon aylanish sistemasiga tushgandan keyin retseptorlar bilan maxsus o‘zaro ta’sirga kirishishdan oldin tahminan 10-12 hujayradan tashkil topgan biologik to‘siqdan o‘tishi kerak. Miya, ko‘z, ko‘krak suti va boshqa organ va to‘qimalarga tushish uchun dorivor modda gematoensefalik, gematooftalmik, plansentar kabi maxsus biologik to‘siqlarni yengib o‘tishi kerak.

Shunday qilib, dorivor modda organizmga tomir orqali yuborilmaganda, bir qator kimyoviy-farmatsevtik va tibbiy-biologik omillar uni biologik samaradorligiga sezilarli ta’sir ko‘rsatishi mumkin. Bunda fiziologik omillar o‘z-o‘zidan muhim va shuningdek farmatsevtik omillar bilan o‘zaro ta’sirida xam muhim ahamiyatga egadir.

Quyida katta ahamiyatga ega bo‘lgan dorilarning biologik samaradorligiga, shuningdek ularning terapevtik faolligiga va zaharliligaga ta’sir etuvchi tibbiy-biologik omillarni ko‘rib chiqamiz.

8-Ma'ruza

Dori vositalarini biologik samaradorligiga uni yuborish yo‘llarining ta’siri

Reja:

1. Dorilarni peroral usulda organizmga kiritish
2. Oshqozon-ichak traktini fermentlarining ta’siri
3. Ovqatni tarkibi va haroratini ta’siri
4. Dori ichish uchun ishlatiladigan suyuqlik xossasini ta’siri

Asosiy matn

Dorilarni peroral usulda organizmga kiritish. Ko‘pincha dorivor moddalarni peroral, yani og‘iz orqali qabul qilish tavsiya etiladi. Dorilarni bu yo‘l bilan qabul qilish juda oddiy va qulaydir. Shu bilan birga bu yo‘l bilan dori qabul qilinganda uni bilogik samaradorligiga ta’sir etuvchi omillar miqdori ko‘p.

Oshqozon-ichak traktini fermentlarining ta’siri. Dorivor preparatlarni organizmga ta’siri ularni qachon qabul qilinishiga qarab turlicha bo‘ladi, ya’ni ovqatgacha, ovqat vaqtida yoki ovqatdan keyin. Bu oshqozon-ichak trakti (OIT) pH muhitining turlicha ekanligi, ularda ovqat hazm qilish jarayonini taminlash uchun ajraladigan safro bilan chiqadigan turli fermentlar va faol moddalar borligi bilan tushuntiriladi.

Ovqatlanish vaqtida va undan keyin oshqozondagi kislotali muhit pH= 2,9 - 3,0ga yetadi, ingichka ichakniki esa 8,0.-.8,4ga yetadi, bu esa o‘z navbatida ionlarga ajralish jarayoniga, dori moddasining turg‘unligiga, ularni ovqat hazm qilish traktidan o‘tish tezligiga va qonga so‘rilishiga keskin ta’sir ko‘rsatadi. Masalan, atsetilsalitsil kislotasi oshqozondagi pH muhiti 1dan 3 gacha bo‘lganida to‘liq ionlashmagan holatda bo‘ladi va natijada (lipidlarda yaxshi eruvchanligi hisobiga) to‘liq so‘riladi. Uni ovqat bilan qabul qilinganda preparatni tuzga aylangan miqdori oshadi, oshqozonda so‘rilish tezligi juda sekinlashib (tahminan uning ingichka ichakda so‘rilish tezligi bilan teng bo‘ladi), biologik samaradorligi keskin kamayadi.

Ko‘pchilik dorivor moddalar, ovqatdan keyin qabul qilinganda, ovqat hazm qiluvchi

suyuqliklar ta’sirida folligini yo‘qotadi yoki qisman ta’siri kamayadi. Kislotali muhit va oshqozon fermetlari ta’sirida eritromitsin, benzilpenitsillin, pankreatin, pituitrin, insulin va qator boshqa preparatlar faolligi yo‘qoladi. Geksametilentetramin ammiak va formaldegidga to‘liq parchalanib ketadi. Yurak glikozidlari (landqsh, strofant, dengiz piyozi) to‘liq o‘z xususiyatini yo‘qotadi, turg‘unroq bo‘lgan preparatlar oshqozon-ichak trakti fermentlari ta’sirida faolligini qisman kamaytirishi mumkin. Biroq proteolitik fermentlar ta’sirida tetratsiklin va izoniazid tezroq so‘riladi. Oshqozon sharbati sulfanilamid preparatlarini so‘rilishi va atsetillanishini (faol bo‘lmagan holat) stimullaydi.

Dori preparatlarining so‘rilishiga ovqat qabul qilingandan keyin og‘iz bo‘shlig‘ida, oshqozon va ichakda ajralib chiqadigan mutsin katta to‘siq bo‘ladi. Streptomitsin sulfat, atropin sulfat, belladonna preparatlari, skopolamin gidrobromid, platifillin gidrotartrat, spazmolitin, aprofen, metatsinlar mutsin bilan yomon so‘riluvchi komplekslar hosil qiladi.

Safro yog‘da yaxshi eruvchi modda (vitamin) larni eruvchanligini oshiradi, lekin shu bilan birga neomitsin sulfat, polimiksin V sulfat bilan qiyin eruvchi va so‘rilmaydigan komplekslar hosil qilish xususiyatiga ega. Safro kislotalari natriy paraaminosalitsilat, faollashtirlgan ko‘mir, oq tuproq va boshqalar bilan bog‘lanishi mumkin, lekin ularni kamayishi boshqa dorilarni (difenin, rifampitsin, butadion va boshqalar) so‘rilishini buzilishiga olib keladi.

Shunday qilib, *ko‘pchilik peroral qabul qilingan dorivor moddalar, ovqatlanish vaqtida va undan keyin ajraluvchi fermentlar va turli yuqori faol OIT moddalarni jiddiy ta’siriga duch kelib, bu ularni biologik samaradorligiga ta’sir etadi.*

Ovqatni tarkibi va haroratini ta’siri. Dorivor moddalarni ta’siri faolligida ovqatni tarkibi va harorati katta ahamiyatga ega.

Oddiy aralash ovqat o‘simlik, hayvonot va minerallardan kelib chiqqan moddalar saqlaydi. Bular: oqsillar, yog‘lar, uglevodlar, aminokislotalar, moyli kislotalar, glitserin, burishtiruvchi moddalar (choyda, xurmoda), kofein (choyda, kofeda), serotonin (qichitqi o‘tda, er yong‘oqda, bananda, ananasda), tiramin (pishloqda, bananda, loviyada, kofeda, pivada, vinoda, jo‘ja jigarida), oksalatlar (shavelda,shpinatda), sterinlar, fitosterinlar, og‘ir metal ionlari va boshqa kimyoviy va farmokologik faol moddalardir. Bundan tashqari ovqatga quyidagi turli qo‘shimchalar qo‘shiladi: konservantlar (sorbin, sirka limon kislotalari), antioksidantlar, emulgatorlar, bo‘yovchi moddalar, shirin ta’m beruvchi moddalar. Bu moddalar dorivor moddalar bilan dorivor faol moddalar o‘zaro ta’sirga uchrab, dori moddasining biologik samaradorligiga ta’sir etadi, ba’zi bir xil holatda eruvchanligi va so‘riluvchanligini oshirib, boshqa holatlarda esa erimaydigan yoki qiyin eridigan komplekslar (masalan: oksidlar bilan, burishtiruvchi moddalar bilan, dipeptidlar bilan) hosil qilib, ularni so‘riluvchanligini kamaytiradi.

Ovqatni tarkibi ovqat hazm qiluvchi traktning peristaltika va sekretor funksiyasiga ta’sir etadi va natijada dorini so‘rilish tezligidarajasi u yoki bu tomonga o‘zgaradi.

Oqsilli ovqat (tuxum, pishloq, noxot, loviya) digitoksin, xinidin, simetidin, kofein, teofillin, tetratsiklin va penitsillin, yurak glikozidlari va sulfanilamid preparatlarini farmokologik faolligini pasaytiradi.

Yog‘lar (asosan oliy yog‘ kislatasini saqlaydiganlar) oshqozon suyuqligini ishlab chiqishini kamaytiradi, oshqozon peristaltikasini sekinlashtiradi, bu esa o‘z navbatida hazm qilish jarayonini va ovqat massasini tashilishini (transportirovkasini) susaytiradi. Yog‘larga boy bo‘lgan ovqatlar ta’sirida ko‘pchilik dori vositalarining, ayniqsa yog‘da eriydigan vositalarning (antikoagulyantlar, sulfanilamid preparatlari, grizeofulvin, anaprilin, difenin, yog‘da eruvchi A,D,E,K vitaminlari, karbamazepin, litiy preparatlari, seduksen, metronidazol va boshqalar) ta’siri sezilarli darajada ko‘payadi. Ovqatdagi yog‘ning yetishmovchiligi etilmorfin gidroxloridni metobolizm hodisasini susaytiradi. Oldindan yog‘li ovqat istemol qilinishi salol va besalol faolligini kamaytiradi.

Ovqatda uglevodlar (qand, konfetlar, murabbo) miqdorini ko‘pligi oshqozon harakatini susaytiradi, ichakda ioniazid va kalsiy xloridni so‘rilishini susaytiradi.

Ovqatlar fenoksimetilpenitsillin, oksatsillinning natrili tuzi, ampitsillin, rifampitsin,

linkomitsin gidroxlorid, atsetilsalitsil kislatasi, glibenklabid, izoniazid va boshqalarni so‘rilishini susaytiradi. Tarkibida oltingugurt saqlagan dorivor moddalar ovqat tarkibida doimiy bo‘ladigan og‘ir metallar ionlari bilan o‘zaro kirishib, biologik samaradorligi juda kam bo‘lgan erimaydigan birikmalar hosil qiladi. Dorivor moddalarni ovqat hazm qiluvchi kanalda ovqatlar gidrolizida hosil bo‘ladigan quyimolekulyar birikmalar xam susaytiradi. Bular glyukoza, aminokislotalar, yog‘li kislotalar, glitserin va ovqat tarkibidagi sterinlar.

Vitamin va mineral moddalarga boy ovqat dorilarning metobolizmga sezilarli ta’sir etadi. Tarkibida askarbin kislotasi bo‘lgan ovqat oksidaza funksiyasini stimullaydi va shu bilan birga dorivor moddalarning metobolizmini tezlashtiradi, ayrim vaqtda ularning zaharliligini kamaytiradi. Tarkibida foliy kislotasi bor ovqatlar piridoksin gidroxloridining metabolizmini kuchaytirib, levodoplarni faolligini susaytiradi. Vitamin Kga boy ovqatlar (shpinat, oq karam) iste’mol qilgan bemorlarda protrombinlash vaqti sezilarli o‘zgaradi va shuningdek antikoagulyantlar, barbituratlar, nozepam, fenatsetinlarni metabolizmlari ham o‘zgaradi. Ayrim hollarda ovqat ba’zi dorilarning biologik samaradorligini oshiradi, masalan, veroshpiron, dikumarin, beta-adrenoblokator va boshqalar.

Ovqatning harorati ham ma’lum darajada dori vosmitasining biologik samaradorligiga ta’sir ko‘rsatadi. Juda sovuq (7^oC dan past), shuningdek keragidan ortiq issiq (70^oC dan yuqori) ovqat va suyuqliklar ovqat hazm qilish a’zolariga salbiy ta’sir ko‘rsatadi. Sovuq ovqat ta’sirida ajratish jarayoni kuchayadi va oshqozonning kislotali muhiti ko‘payadi va bu o‘z navbatida oshqozon suyuqligining ovqatni hazm qilish xususiyatini kamayishi yoki susayishiga olib keladi. O‘ta qaynoq ovqatni istemol qilish oshqozon shilliq pardasini atrofiyasiga olib keladi, bu esa OIT fermentlarini sekretsiyasini keskin pasayishiga olib keladi. OIT sekretsiyasini bu o‘zgarishlari o‘z navbatida dorining biologik samaradorligiga kirishuvchanligiga ta’sir ko‘rsatadi.

Dori ichish uchun ishlatiladigan suyuqlik xossasini ta’siri. Dori ichish uchun ishlatiladigan suyuqlik xossasi dorivor moddaning biologik samaradorligida ma’lum ahamiyatga ega. Ko‘pincha, dorivor moddaning yoqimsiz hidi va ta’mini yo‘qotish uchun ularni turli sabzavot-mevali sharbatlar, ichimliklar va sut bilan ichiladi. Ko‘pchilik sabzavot-mevali sharbatlar nordon bo‘lib, birikmaning kislotaga nisbatan bardoshliligini yo‘qotadi, masalan ampitsillinning natriyli tuzi, sikloserin, eritromitsin (asos), benzilpenitsillinning kaliyli tuzi. Sharbatlar ibuprofen, furosemidlarni so‘rilish tezligini kamaytirishi mumkin, adebit, barbituratlar, diakarb, nevigramon, nitrofuranlar, salitsilatlarni farmokologik samaradorligini kuchaytiradi. Mevali sharbatlar va ichimliklar tarkibida burishtiruvchi moddalar saqlaydi va digitoksin, kofein-benzoat natriy kabilarni cho‘ktirishi mumkin.

Tetiklashtiruvchi “Baykal”, “Pepsi-kola” ichimliklari tarkibida temir ionlari bo‘ladi. Ular linkomitsin gidroxlorid, oleandomitsin fosfat, tetratsiklin gidroxlorid, natriy tiosulfat bilan OITda erimaydigan bu dorilarni so‘rilishini susaytiruvchi birikmalar hosil qiladi.

Shu maqsadda ko‘p ishlatiladigan choy va kofe kofein va teofillindan tashqari, tannin va turli burishtiruvchi moddalarni tarkibida saqlaydi va ular paratsetamol, atsetilsalitsil kislotasining farmokologik faolligini kechiktiradi, aminazin, atropin sulfat, galoperidol, kodein, morfin, gidroxlorid, papaverin gidroxloridi bilan qiyin eruvchi birikmalar hosil qiladi. Shuning uchun ular bilan qabul qilinayotgan dorilarni ichish tavsiya etilmaydi. Istisno sifatida ½ stakan iliq, achchiq bo‘lmagan, shirin bo‘lmagan choy bilan uyqu keltiruvchi barbituratlar ichiladi.

Dorilarni turli shirin ichimliklar yoki sut qandi bilan ta’mini yaxshilab qo‘llanilsa izoniazid, ibuprofen, kalsiy xlorid, tetratsiklin gidroxlorid, furosemidlar kabilarning so‘rilishi keskin susayadi.

Ayrim OIT shilliq pardasiga qitiqlovchi ta’sir etuvchi dorilar sut bilan ichiladi. Ko‘krak suti yoshidagi bolalarga dorilarni sut va sut mahsulotlari bilan aralashtirilib beriladi. Sut benzilpenitsillin, sefaleksin kabi dori preparatlari tarkibidagi dorivor substansiyalarni o‘zgartirib, ularning biologik samaradorligini pasaytiradi. Bir stakan sut, tetratsiklin gidroxloridi, oksitetratsiklin va metatsiklin gidroxloridining qondagi konsentratsiyasini 50-60% kamaytiradi, doksitsiklin gidroxloridining esa so‘rilishiga deyarli ta’sir ko‘rsatmaydi. Kislotaga bardoshli

qobiq bilan qoplangan (enterosolyubil) preparatlarni, masalan: bisakodil, pankreatin, pankurmen kabilarni sut bilan ichish tavsiya etilmaydi, chunki vaqtidan oldin qobig‘i erish havfi bo‘ladi. Xuddi shu sabab bilan yuqorida qayd etilgan preparatlarni ishqorli mineral suvlar (Borjomi, Lujansk, Smirnovskiy kabilar) bilan ichish maqsadga muvofiq emas. Aksincha, ishqorli mineral suvlar bilan pankreatin, PASK, salitsilatlar, sitramon, ftazin, novotsefalgin va sulfanilamid preparatlarini ichish tavsiya etiladi. Chunki ular organizmda atsetillashadi, atsetillangan birikmalar neytral va kislotali muhitda erimaydi va toshlar ko‘rinishida cho‘kmaga tushadi. Ishqorli muhitda atsetillangan sulfanilamidlar eritma holatida bo‘lib, organizmdan yengil chiqariladi.

9-Ma'ruza

Dori vositalarini biologik samaradorligiga inson yoshi va jinsining ta’siri

Reja:

1. Inson yoshini DV biologik samaradorlikka ko‘rsatgan ta’siri
2. Oziq – ovqatlarning ta’siri (parhezlar)
3. Dorilarni rektal yo‘l bilan yuborish
4. Dori preparatlarini ingalyasion usulda organizmga yuborish
5. Tana harorati va atrof muhitning ta’siri

Asosiy matn

Yosh bolalarga dorini sut bilan ichirilganda, dorining dozirovkasi aniqligini buzilishiga olib keladi. OIT shilliq yuzasini qitiqlaydigan, o‘zining faolligini sutning pH (6,4) muhitida o‘zgartirmaydigan, sutdagi oqsil va kalsiy bilan birikmaydigan (butadion, indometatsin, prednizolon, rezerpin, trixopol, kaliy tuzlari, nitrafuran, vibramitsin, etoksid,yod preparatlari va boshqalar) dori preparatlarini sut bilan ichish tavsiya etiladi. Ayrim bemorlar dorilarni qabul qilishda hech qanday suyuqlik ichmaydilar, bunday holat tavsiya etilmaydi, chunki kapsulalar, tabletkalar, drajelar, qizilo‘ngach va OIT ichki yuzasiga yopishib qolib so‘rilishi kerak bo‘lgan yerga yetmay parchalanib ketadilar. Bundan tashqari bu dorilar yopishgan yerlarini qitiqlaydilar va suyuqlik miqdorini kamligi esa ularni so‘rilishini susaytiradi.

Oziq – ovqatlarning ta’siri (parhezlar). Ko‘p holatlarda dorilarni tavsiya etilganda, lozim bo‘lgan parhez ham belgilanishi kerak, aks holda ovqat komponentlari dori preparatining biologik samaradorligini o‘zgartirib, nojo‘ya ta’sir chaqirishi mumkin.

Kasallik davomida noto‘g‘ri ovqatlanish butun davolash jarayoniga ta’sir yetib, ayrim a’zolarning kasallanishiga olib kelishi va retsedivlarni chaqirishi mumkin. Masalan: ovqatda natriy xloridning me’yorini ko‘pligi arterial bosimni oshishiga, hayvon yog‘larini ko‘pligi esa ateresklerоz rivojlanishiga va ovqat hazm qilish a’zolarining kasallanishiga olib keladi.

Ratsional bo‘lmagan parhezlar preparatlarni faolligini yo‘qotishi mumkmin, qiyin o‘zlashtiriluvchi komplekslar hosil bo‘lishga olib kelishi mumkin. Masalan, kalsiy ionlarini (tvorog, kefir, sut) tetratsiklinlar bilan birlashish holatlari. Shu bilan bir qatorda meva va sabzavotlarni qabul qilish ichak faoliyatini boshqarishi mumkin, immun sistemasiga ta’sir ko‘rsatuvchi makro- va mikroelementlarni, fitonsidlarni, efir moylari va aromatik moddalar tanqisligini to‘ldirishi va ovqat hazm qilish bezlarini sekretsiyasini boshqarishi mumkin.

Organizmda kaliy kamchiligini bargak, mayiz, qizil lavlagi, olma, qovoq, quritilgan

mevalarni iste’mol qilish bilan to‘ldirish mumkin.

Anemiyaga qarshi dori vositalarining samarasini oshirish uchun temir moddasiga boy bo‘lgan mevalarni (qulupnay, o‘rik, olma, qizil lavlagi, anor) askarbin kislotasi bilan birga iste’mol qilish maqsadga muvofiqdir. Buyrak va peshob haydovchi yo‘llarni yalig‘lanishini davolaganda tarvuz iste’mol qilish tavsiya etiladi.

Kam kalloriyalik sabzavotlarni (karam, sabzi, sholg‘om, bodring, pomidor, baqlajon va boshqalar) iste’mol qilinganda ratsion kalloriyasi kamayadi va natijada xolesterolning so‘rilishiga to‘sqinlik qiladi uning organizmdan chiqishi jadallashadi.

Demak, davolash jarayonida parhezni to‘g‘ri tanlash dori vositasini biologik samaradorligini keskin oshirishga, ularni dozasini kamaytirib, kerakli samaradorligini saqlagan holda, nojo‘ya ta’sirini yo‘qotishga olib keladi.

Dorilarni rektal yo‘l bilan yuborish. Dori vositasini rektal yo‘l bilan yuborishda uning organizmda tez so‘rilishiga (7-10daqiqa) sharoit yaratiladi. Bu usulda mahalliy va umumiy ta’irdagi dori preparatlarini yuborish mumkin. Dori vositalari bu yo‘l bilan yuborilganda atigi 5-15 daqiqada uning ma’lum terapevtik ta’sirga ega miqdori qonga o‘tadi. Bu to‘g‘ri ichakda qon va limfa tomirlarining zich joylashganligi bilan tushuntiriladi. Shuningdek suvda va yog‘da eruvchi dori vositalari to‘g‘ri ichak shilliq qavatidan yaxshi so‘rilishi ham buni ta’kidlaydi. Dori vositasi jigarni chetlab o‘tib, to‘g‘ri ichakning pastki qismida absorbsiyaga uchraydi va pastki gemorroidal venalar orqali qon oqimiga tushadi. Bu esa o‘z navbatida dori vositasining jigar fermenti bilan destruksiyaga uchramay “birlamchi o‘tish ta’siri”ning sezilarli oshishini va u bu bilan peroral usulda yuborilgan dori vositasiga nisbatan tezroq ta’sir etishini ko‘rsatadi.

Dori preparatini rektal yo‘l bilan yuborilganda dori vositasi biosamaradorligiga to‘g‘ri ichak shilliq qavati va to‘g‘ri ichakning individual tuzilishi ta’sir ko‘rsatadi (yosh o‘tgan sari ko‘p yumshatuvchi dori preparatlari iste’mol qilinib, to‘g‘ri ichakning biologik samaradorlikka ta’siri o‘zgaradi).

To‘g‘ri ichakda shilliq qavatidagi temir o‘zidan ishqoriy sekret chiqaradi va ichak ichidagi muhitning pH 9 dan ba’zida katta bo‘lib ketadi. To‘g‘ri ichakdagi va oshqozondagi bunday o‘zgarishlar ionizatsiya darajasiga va dori vositasining so‘rilishiga sezilarli ta’sir ko‘rsatadi. Shuningdek, ichak absorbsiyasiga vegetativ nerv sistemasi, endokrin sistemasi, biologik faol peptidlar ta’sir ko‘rsatadi. Endokrin, vegetativ nerv va neyropeptid sistemalari yo‘g‘on ichak harakatini boshqarib, dori vositasining ichakda uzoq saqlanish holatini belgilashadi. Bundan tashqari to‘g‘ri ichakning bir qator kasalliklari (gemmoroy, anorektal qismining yorilishi, proktit) rektal dori preparatlarining biosamaradorligini yomonlashtiradi.

Dori preparatlarini ingalyasion usulda organizmga yuborish. Dori vositalarini ingalyasiya usulida organizmga yuborishda dori vositasi bronxlarning shilliq qavati orqali qon oqimiga tez so‘riladi va jigarda birlamchi metabolizmga uchramaydi. Bu usulda dori vositasini yuborishda dori preparatining biologik samaradorligiga bronxlarda uchraydigan boshqa kasalliklar ta’sir ko‘rsatadi, shunigdek chekish, hamda bronx sistemasidagi qon aylanishiga ta’sir ko‘rsatishi mumkin bo‘ladi.

Tana harorati va atrof muhitning ta’siri. Tana va tashqi muhit harorati organizmda yuz beradigan fiziologik va biokimyoviy jarayonlarga sezilarli ta’sir ko‘rsatadi.

Haroratning va havo namligining ko‘tarilishi natijasida organizm haroratining tashqi muhitga chiqishi qiyinlashadi va issiqlikni boshqarish natijasidagina chiqarilishi kuzatiladi. Buning natijasida organizm me’yoridan ortiq isiydi. Bu esa o‘z navbatida MNS (markaziy nerv sistemasi) keskin qo‘zg‘alishiga sabab bo‘ladi. Qon almashish jarayoni buziladi, modda almashinuvi ortadi. Natijada terlash holati yuz berib organizm suvsizlanishi holati kuzatiladi. Qon quyuqlashadi, elektrolit balans buziladi. Buning hammasi o‘z navbatida dori moddasining so‘rilish, tarqalishi va metabolizmi jarayonlariga va biosamaradorligiga ta’sir etadi.

Tana harorati ko‘tarilganda dorivor moddalarning so‘rilishi, metabolizmi va tranportirovkasi tezroq amalga oshadi, sovuganda esa bu jarayonlarning borishi sekinlashadi. Organizmning titrashi hisobiga organlar funksiyasi va sistemalar o‘zgaradi. Nafas olish mexanizmi o‘zgaradi, natijada qonda kislorod yetishmovchiligi holati kuzatiladi.

Harorat kabi omilning dorilar farmakokinetikasiga ta'sirida albatta dori preparati kasalga berilganda bemorning tana haroratida o'zgarish bo'lishini hisobga olish zarur.

10 - Ma'ruza

Dori moddalarini organizm tomonidan so'rilishi va unga ta'sir etuvchi omillar

Reja:

1. Dori moddalari haqida tushuncha
2. Peroral dori moddalarini so'rilishi
3. Rektal dori moddalarini so'rilishi

Asosiy matn

Dorivor vosita faqat qon tomirlariga yuborilgandagina darrov qon oqimiga tushadi. Boshqa hamma organizmga kiritish yo'llarida dori moddasi qon oqimiga tushgunigacha bir qator turli jarayonlardan o'tadi.

Avvalambor dorivor modda dori shaklidan (tabletkalar, kapsulalar, suppozitoriyalar va boshqalar) ajralib chiqishi kerak. Tabletkalar avval parchalanadi, faqat shundan keyingina dorivor modda eritmaga o'tadi. Kapsulalarda avvalo qobig'i eriydi, undan so'ng dorivor modda ajralib chiqib, shundan so'ng eritmaga o'tadi. Suspenziya ko'rinishida qabul qilinganda dorivor modda organizm suyuqliklari (so'lak, oshqozon suyuqligi, safro va boshqalar) ta'sirida eriydi. Suppozitoriylar asoslari to'g'ri ichakda yumshaydi va dorivor modda eriydi, hamda so'riladi.Agar preparat erimaydigan komplekslar holida yuborilsa, ular parchalanadi va suvda eriydigan shaklga aylanadi. Bunda so'rilish tezligi kamayib, dori moddasining ta'sir etish vaqti uzayishi mumkin. Misol sifatida benzilpenitsillinning natriyli tuzini, protamin-sink-insulinlarni keltirish mumkin.

Dori vositasi erib, kiritilgan yerdan so'rilishga tayyor shaklga kelganda, kapilyarlarga kirib qon oqimiga tushguncha bir nechta membrana to'siqlaridan o'tishi kerak bo'ladi. Dori vositasining kapilyarlarga yutilishi va qon oqimiga tushishi har doim ekvivalent emas.

Peroral yoki rektal holda kiritilgan preparat, oshqozon-ichak trakti (OIT) kapilyarlari orqali yutiladi, undan so'ng mezenterial venalar orqali portal vena va jigarga tushadi. Agar preparat tez jigarda metobolizmga uchrasa, unda qon oqimiga tushishdan oldin uni ma'lum bir qismi metobolitlarga aylanadi. Bu holat ichak yorug'ligida,uni devorlari yoki mezenterial venalarda metabolizmga uchrovchi preparatlar uchun juda o'rinlidir. Bu hodisa *kuchli metabolizm* yoki *birinchi o'tish ta'sirii* (BO'T) deb ataladi.

Fiziologlar baholashi bo'yicha to'qimalarda hujayra va kapilyarlar orasidagi eng katta masofa tahminan 0,125mm ga teng. Odam organizmini hujayrasini o'rtacha diametri 0,01mm bo'lgani uchun, dorivor preparat qon aylanish sistemasiga tushgandan keyin retseptorlar bilan maxsus o'zaro ta'sirga kirishishdan oldin tahminan 10-12 hujayradan tashkil topgan biologik to'siqdan o'tishi kerak. Miya, ko'z, ko'krak suti va boshqa organ va to'qimalarga tushish uchun dorivor modda gematoensefalik, gematooftalmik, plansentar kabi maxsus biologik to'siqlarni yengib o'tishi kerak.

Shunday qilib, dorivor modda organizmga tomir orqali yuborilmaganda, bir qator kimyoviy-farmatsevtik va tibbiy-biologik omillar uni biologik samaradorligiga sezilarli ta'sir ko'rsatishi mumkin. Bunda fiziologik omillar o'z-o'zidan muhim va shuningdek farmatsevtik omillar bilan o'zaro ta'sirida xam muhim ahamiyatga egadir.

Quyida katta ahamiyatga ega bo'lgan dorilarning biologik samaradorligiga, shuningdek ularning terapevtik faolligiga va zaharliligaga ta'sir etuvchi tibbiy-biologik omillarni ko'rib chiqamiz.

Tana va tashqi muhit harorati organizmda yuz beradigan fiziologik va biokimyoviy jarayonlarga sezilarli ta'sir ko'rsatadi.

Haroratning va havo namligining ko'tarilishi natijasida organizm haroratining tashqi

muhitga chiqishi qiyinlashadi va issiqlikni boshqarish natijasidagina chiqarilishi kuzatiladi. Buning natijasida organizm me'yoridan ortiq isiydi. Bu esa o‘z navbatida MNS (markaziy nerv sistemasi) keskin qo‘zg‘alishiga sabab bo‘ladi. Qon almashish jarayoni buziladi, modda almashinuvi ortadi. Natijada terlash holati yuz berib organizm suvsizlanishi holati kuzatiladi. Qon quyuqlashadi, elektrolit balans buziladi. Buning hammasi o‘z navbatida dori moddasining so‘rilish, tarqalishi va metabolizmi jarayonlariga va biosamaradorligiga ta'sir etadi.

Tana harorati ko‘tarilganda dorivor moddalarning so‘rilishi, metabolizmi va tranportirovkasi tezroq amalga oshadi, sovuganda esa bu jarayonlarning borishi sekinlashadi.

Organizmning titrashi hisobiga organlar funksiyasi va sistemalar o‘zgaradi. Nafas olish mexanizmi o‘zgaradi, natijada qonda kislorod yetishmovchiligi holati kuzatiladi.

Harorat kabi omilning dorilar farmakokinetikasiga ta'sirida albatta dori preparati kasalga berilganda bemorning tana haroratida o'zgarish bo'lishini hisobga olish zarur

Dori vositalarini ingalyasiya usulida organizmga yuborishda dori vositasi bronxlarning shilliq qavati orqali qon oqismiga tez so‘riladi va jigarda birlamchi metabolizmga uchramaydi. Bu usulda dori vositasini yuborishda dori preparatining biologik samaradorligiga bronxlarda uchraydigan boshqa kasalliklar ta'sir ko‘rsatadi, shunigdek chekish, hamda bronx sistemasidagi qon aylanishiga ta'sir ko‘rsatishi mumkin bo‘ladi.

11 - Ma'ruza

Dori vositalarining o‘zaro ta'siri hamda uning biosamaradorlikka ko‘rsatgan ta'siri

Reja:

1. Dori vositalarining o‘zaro ta'siri haqida
2. Miqdor va sifat ko‘rsatkichlari
3. Dori vositalarining o‘zaro ta'siri

Asosiy matn

Dori vositalarining bunday o‘zaro ta'siri deganda bir dori vositasining miqdor va sifat ko‘rsatkichlarini boshqa dori vositasi ta'sirida o‘zgarishi tushuniladi. Shuni ham unutmaslik kerakki, indiferent deb hisoblanadigan moddalar ham u yoki bu ko‘rinishda dori vositasiga o‘z ta'sirini ko‘rsatadi va uning biologik samaradorligiga ta'sir etadi. Dori vositalarining o‘zi ham o‘z-o‘zi bilan ta'sirga kirishishi mumkin. Agar dori vositasi qayta qabul qilinsa metabolizmi tezroq kechishi mumkin.

Masalan, bunday dori preparatlariga barbituratlarni kirgizish mumkin. Klinik amaliyotda dorilarning o‘zaro ta'siri holatini quyidagi sabablarga ko‘ra yuzaga kelishini hisobga olish kerak:- kasalxonaga yotqizilgan patsient (bemor) shifoxonada bo‘lishi davrida bir qator dorilarni qabul qiladi (ba'zida ularning soni 40 tagacha yetadi!);-ko‘p tayyor dori preparatlarining tarkibida bir nechta dori vositasi bo‘ladi;

-ambulatoriya sharoitida davolanadigan bemorlarning ko‘pchiligi yumshatuvchi (surgi), analgetiklar, uyqu dorilari kabilarni qabul qiladi; shifokor bular haqida faqatgina dorilar anamnezini sinchiklab o‘rgangandagina biladi;

-ba'zi bemorlar bir vaqtning o‘zida bir necha shifokor maslahatida bo‘ladilar va boshqa shifokor tavsiya etgan dori vositalari haqida axborot bermaydilar;

- katta yoshdagi bemorlar bir vaqtda bir necha kasallikni boshidan kechirishi mumkin va bir necha dori vositalarini qabul qilishi shart bo‘ladi.

Dori vositalarining o‘zaro ta'sirida 1-10% gacha holatlarda zaharlanish bo‘ladi. Ammo ko‘p hollarda dori vositalarining biologik samaradorligi boshqa dori vositasi ta'sirida kamayishi holati katta ekanligi kuzatiladi. Dori vositalarining o‘zaro ta'siri kattadek ko‘rinsada ular quyidagi uch xil o‘zaro ta'sirga bo‘linadi:-farmatsevtik-farmakokinetik-farmakodinamik ya'ni,Farmatsevtik o‘zaro ta'sir, Farmakokinetik o‘zaro ta'sir, Farmakodinamik o‘zaro ta'sir, Fiziologik o‘zaro ta'sir. Dori vositalarining o‘zaro farmatsevtik ta'siri organizmdan tashqarida ro‘y beradi. Juda

ko‘p hollarda bu ta’sir maqsadga muvofiq emas, ularni bir-biriga mos kelmaslik deyiladi. Bunday o‘zaro ta’sirni oldini olish farmatsevtning professional vazifasi hisoblanadi. Shunday holatlarni keltirib chiqaruvchi quyidagi sabablarni ko‘rishimiz mumkin:
-bir dori turiga kirgan dori vositasi va indiferent moddalarning dori preparatini to‘g‘ri saqlamaslik, ya’ni tashqi muhit ta’sirida (harorat, yorug‘lik,namlik va h.k.) o‘zgarishiga e’tibor bermaslik;
bir necha dori vositasini bir shpritsga solish;
- turg‘un bo‘lmagan infuzion eritmalar;
- flakon, shprits, infuziya uchun sistemalarning (plastmassadan yasalgan) yuzasida dori vositasining adsorbsiyasi

Dori vositalari so‘rilish jarayonida, transportirovkasida, biotransformatsiyasida va organizmdan chiqarib yuborilishida o‘zaro ta’sirga uchrashi mumkin. Buning natijasida qon plazmasida dori vositasi ***konsentratsiyasi*** o‘zgaradi, ya’ni ***biosamaradorligi pasayadi*** va o‘z navbatida ***terapevtik faolligi*** o‘zgaradi. Klinik nuqtai nazardan dori vositalarining so‘rilish tezligi va to‘laligi doimo e’tiborda bo‘lishi kerak. So‘rilish tezligini o‘zgarishi asosan dori preparatining maksimal ta’siri tez bo‘lishi lozimligida kerak bo‘ladi. Surunkali kasalliklarni davolashda absorbsiya tezligi alohida o‘ringa ega emas. Dori vositalarining *to‘la so‘rilishi* doim katta ahamiyatga ega bo‘ladi. Ya’ni u preparat dozasi va uning qondagi konsentratsiyasi orasidagi nisbatga ta’sir ko‘rsatadi.

Agar dori vositasi quyidagi omillarning biriga ta’sir ko‘rsatsa, uning so‘rilishi oshqozon ichak traktida boshqa preparatlar ta’sirida o‘zgaradi:
-OIT yorug‘ligida bir-biri bilan kimyoviy reaksiyaga kirishadi;-Ichak va oshqozon suyuqligi kislotalik muhitini o‘zgartiradi;
-Oshqozon orqali o‘tish tezligiga ta’sir ko‘rsatadi;
-Ovqat hazm qilish traktining normal florasini o‘zgartiradi;
-O‘t suyuqligining ajralib chiqishiga ta’sir ko‘rsatadi;
-Jigarning va oshqozon ichak traktining shilliq qavatini qon bilan ta’minlashni o‘zgartiradi;
-Adsorbsiyalanish xususiyatiga ega bo‘ladi.

Suvli va spirtli dori shakllari osonroq o‘zaro ta’sirga uchraydi, chunki ular kam miqdorda oshqozon suyuqligi ta’siriga uchraydilar. Dori shakli yirik kristallar holida qo‘llanilganda so‘rilish jarayoni keskin susayadi, shu bilan birga dori vositalarining o‘zaro ta’siri ham cheklanadi. Dori preparatlari o‘zaro ta’sirga uchraganda dori vositasini ta’sirini butunlay yo‘qotishi yoki uning so‘rilishini stimullashi mumkin.

Ko‘p hollarda dori vositasi bir-biri bilan bog‘lanib qolganida yoki erimaydigan holga kelib qolsa so‘rilishi yomonlashadi. Ba’zi hollarda dori vositalari ichak florasini o‘zgartirib yuborishi mumkin. Masalan, mikrobga qarshi dori vositalari ichak mikroorganizmlari ta’sirida sintezlanadigan K vitaminini sintezini susaytirib yuborishi mumkin. Ba’zan dori vositalarining o‘zaro ta’siridan tibbiyotda foydalaniladi. Masalan, xirurgiya va anesteziologiyada anesteziyani ta’sirini uzaytirish maqsadida foydalaniladi. Masalan, qon tomirini siquvchi dori vositalari (adrenalin, noradrenalin) mahalliy ta’sir etuvchi anestetiklarni so‘rilishini sekinlashtiradi.

Dori vositasining tarqalishi

Dori vositasi peroral yoki parenteral yo‘l bilan organizmga yuborilganda ular qon oqimiga tushib organizmda turlicha tarqaladi. Bir qator dori vositalari qonga tushib qon plazmasi bilan 90-98% bog‘lanib qoladi. Agar bemor bir vaqtning o‘zida shu oqsilga yaqin bo‘lgan ikki preparatni qabul qilsa, bir dori vositasi shu kompleksdan siqib chiqariladi, natijada uning qondagi erkin farmakologik faol turdagi qismi ko‘payib ketadi. Natijada!!! uning faolligidan ko‘proq toksik holati yuzaga keladi.

pH muhitning o‘zgarishi ham dori vositasining organizmda tarqalishiga o‘z ta’sirini ko‘rsatadi.

Biotransformatsiya. Ko‘p dori vositalarining biotransformatsiyasi jigarda mikrosomal fermentlar ta’sirida yuzaga keladi. Bu o‘z navbatida ikki bosqichdan iborat bo‘ladi:

-birinchi boshlang‘ich bosqichda metabolitlar paydo bo‘ladi

-ikkinchi bosqiyada ular suvda eriydigan kon’yugatlarga aylanadi va ular o‘z navbatida organizmdan oson chiqib ketadi.

Peshob va o‘t suyuqligi orqali dori vositalarining organizmdan chiqib ketishi davomida ham dori vositalari o‘zaro ta’sirga uchrashi mumkin.

Dori vositalarining farmakodinamik o‘zaro ta’siri dori vositalari retseptorlar va mediatorlar tengligida o‘zaro ta’sirga uchrashi mumkin. Bunday ta’sir o‘zaro farmakodinamik ta’sir deyiladi. Ataylab qilinadigan farmakodinamik o‘zaro ta’sir quyidagi maqsadlarda amalga oshiriladi:

-kerakli terapevtik faollikni oshirish maqsadida

- dori vositalarining bir-birini ta’sirini kuchaytirishi kerak bo‘lganda

-keraksiz faollikni yo‘qotish maqsadida.

Dori vositalarining fiziologik o‘zaro ta’siri deganda bir necha dori vositalarining turli organlar va to‘qimalarga bir vaqtning o‘zida ta’sir ko‘rsatishiga aytiladi. Shuni unutmaslik kerakki, na farmakodinamik va na fiziologik o‘zaro ta’sir dori vositalari biosamaradorligiga ta’sir etmaydi, ammo terapevtik faolligiga ta’sir ko‘rsatishi mumkin.

12- Ma'ruza

Dorilarning biosamaradorligiga ta’sir etuvchi farmatsevtik, farmakokinetik va farmakodinamik omillar

Reja:

1. Dorilarning biosamaradorligiga ta’sir etuvchi farmatsevtik omil
2. Dorilarning biosamaradorligiga ta’sir etuvchi farmakokineti omil
3. Dorilarning biosamaradorligiga ta’sir etuvchi farmakodinamik omil

Asosiy matn

Zamonaviy raqobatbardosh dori vositalarini biologik ob’ektlar va biologik yuzalar bilan ta’sirida sodir bo‘ladigan biofarmatsevtik jarayonlar mexanizmini chuqur tushunmasdan dori preparatlarini yaratish mumkin emas (qon, oqsil, to‘qimalar, shilliq qavat, teri va hakozo). Farmakokinetika dori moddalarining biosuyuqliklarda va organlarda sifat va miqdor o‘zgarishlarini so‘rilish, taqsimlash, biotransfarmatsiya va dori moddalarning organizmdan chiqarish bosqichlarini o‘z ichiga olgan holda o‘rganadi. Biofarmatsiya famakokinetikadan farqli ravishda faqatgina bu jarayonlarining sodir bo‘lish sharoitlarini o‘rganadi. Zamonaviy biofarmatsevtik tadqiqotlar preparatlarning farmakokinetik xarakteristikalari bilan bog‘liqligi va fizik-kimyoviy parametrlari, dori shakllari va ularni yuborish yo‘llari, yordamchi moddalar va texnologik jarayonlarni tanlash kabilarga yo‘naltirilgan. Dori preparatlarini yaratishda farmakokinetikaning o‘rni, hamda dori vositalarining farmakodinamik va farmakokinetik aspekt-lari N.Ya.Golovenko, A.I.Tensova, A.D.Nazarov, V.V.Chistyakov, V.A.Gorkov, X.U.Aliev, S.M.Mahkamov, M.U.Usubbaev, X.K.Jalilov, X.M.Yunusova, M.M.Mirolimov, Z.A.Nazarova, K.S.Mahmudjonova, F.Kozjek, S.Primozic, E.Zathurecky, P.G.Welling, J.T.Dolusio va boshqalar ishlarida har tomonlama yoritilgan. Preparatlarning farmakologik ta’siri darajasi, avvalambor, orgnizmga so‘rilgan dori moddasining miqdoriga bog‘liq. O‘z navbatida so‘rilish jarayoniga dori shakli va uning yuborilish yo‘li, dori vositasini ajralib chiqishi va transportirovkasini ta’minlovchi to‘g‘ri tarkib tanlash o‘z ta’sirini ko‘rsatadi. Dori preparatlarining terapevtik ta’sir ko‘rsatishi uchun, dori moddalarini uning farmakologik ta’siri sodir bo‘lishi lozim bo‘lgan kerakli organ va to‘qimalarga etkazish kerak. Jarohatlangan organga dori vositalari transport sistemasi bo‘lgan qon orqali yetkaziladi. Dori moddalari ichki tomir

orqali yuborilganda darhol va to‘liq qonga oqimiga tushadi. Boshqa yo‘llar bilan yuborilganda qon oqimiga tushishdan oldin dori moddalari bilogik membrana hujayralari va gistogematik to‘siqlardan o‘tishi kerak bo‘ladi. Ajralib chiqqan dori moddalari diffuziya yo‘li bilan ustki qatlamga so‘riladi. So‘rilish jarayoni organizmning oqsili bilan yoki sitoz yo‘li orqali, passiv diffuziya yordamida sodir bo‘ladi. Dori moddalarining so‘rilishi membrana hujayralarining tuzulishiga bog‘liq. To‘rt turdagi membrana hujayralari bo‘ladi:

g‘ovakli – moddalarning konveksiya va molekulyar diffuziyasi suv to‘ldirilgan teshiklar orqali amalga oshadi;

g‘ovakli va yarim o‘tkazgich qatlamli – nisbatan katta massali noelektrolit molekulalar diffuziyasi sodir bo‘lishi mumkin;

g‘ovaklikka ega emas – faqat yog‘da eruvchi ionlashmagan molekulalar diffuziyasi bo‘lishi mumkin;

g‘ovaksiz - faol transport maxsus moddalar tashuvchi molekulalar yordami bilan sodir bo‘lishi mumkin. Yirik va qiyin eruvchan molekulalar transporti, membranalar harakati yordamida va ultramikroskopik zarrachalar atrofida pufakchalar-vakuollar paydo bo‘lishi yordamida – pinotsitoz yo‘li orqali amalga oshiriladi. Farmakokinetik jarayonlar o‘ziga xos xususiyatlarga ega bo‘lib, ularning mos holdagi ko‘rsatkichlari ko‘p omillarga bog‘liq. Farmakokinetikaning hamma bosqichlari uchun quyidagi umumiy fundametal xarakteristikalari mavjud:

-dori preparatining tuzilishi va fizik-kimyoviy xususiyatlari;

-muhit, uning eruvchanlik qobiliyati, dissotsiatsiya;

-biologik membrananing turi;

-hujayra va to‘qimali o‘tkazuvchanlik (diffuziya, faol transport, sitoz)

Farmakokinetik parametlarni tahlil qilishda organizmning ma’lum qismida topilgan preparat konsentratsiyasini aniqlash muammo hisoblanadi

Biologik membranalar uch qatlamli tuzilishga (oqsil – lipid – oqsil) egaligini inobatga olgan holda, dori moddalarining ikki marotaba eruvchanlikka ega bo‘lish kerak, ya’ni bu jarayon ham *suvli*, ham *lipid* fazasida amalga oshishi zarur. Farmatsiyada bu xossali bog‘lanish xususiyati *lipofil* deb yuritiladi. Lipofil ionga qarshi ionlarni iishlatish yo‘li orqali *ionogen gidrofil* dori vositalirining so‘rilishini oshirish mumkin. Dori moddalarning tansdermal yetkazishning tezlatishda *promotorlar* deb nomlanuvchilar yordamga yyetib kelishadi. Zamonaviy tahminlarga ko‘ra dori moddalarining optimal fizik-kimyoviy ko‘rsatkichlari mavjud:

-proton donor-guruhlaring miqdori 5dan yuqori;

-proton akseptor-guruhlarning miqdori 10 dan yuqori;

-log P1 > 50 dan;

-molekulyar massasi 500 dan yuqori.

Hozirgi kunda farmakokinetikaning *yangi* yo‘nalishi - *“stereofarmakokinetika”* rivojlanyapti. Dori preparati organizmdan metabolit ko‘rinishida yoki o‘zgarmagan holda chiqib ketishi mumkin. Dori moddalarning *eliminatsiyasi* buyrak, ter orqali,tupuk va sut bezlari va axlat bilan chiqib ketishi mumkin. Juda ko‘p dori preparatlari buyrak va oshqozon-ichak orqali organizmdan chiqarib yuboriladi. Dori preparatining fizik-kimyoviy xossalaridan tashqari ekskretsiyaga uning molekulyar massasi ham katta ahamiyatga ega. Masalan, peshob orqali molekulyar massasi 300 dan kam bo‘lgan dori moddalari chiqarib yuborilar ekan. Agarda molekulyar massa 300 dan ortiq bo‘lsa, dorivor moddalarning proporsional qismi o‘t suyuqligi orqali chiqarib yuborilar ekan. Farmakokinetik tadqiqotlarda barcha dori moddalari kimyoviy tuzilishiga mos holda shartli ravishda *“qattiq”* va *“yumshoq”* dori vositalariga bo‘linadi. “Qattiq” dorilar fermentlar bilan o‘zaro ta’sirga uchrab, ksenobiotiklarni metabolizmida *kataliz* vazifasini bajaradi. “Yumshoq” dorilar metabolizmga uchrashga moyil hisoblanadi. Bunday dori preparatlarini yaratishda asosiy masala ularning metabolizmi yo‘lini topish va unga sharoit yaratish hisoblanadi va bu jarayonni boshqarish imkoni yaratiladi. Shu maqsadda bir qator analitik tahlil usullari ishlab chiqilgan. Ammo keltirilgan usullar dori moddalarining metabolizmiga yalpi *skrining* bo‘la olmaydi. Birikmalarning metabolik transformasiyasida asosiy

muammo molekulalarning bioximik turg‘unligini bashorat qilish bo‘ladi. Bu muammoni yechish uchun fermentologiya (enzimlarning faol markazlari) va kimyo (moddalarning strukturasi va fizik-kimyoviy xossasi) sohasi bo‘yicha bilimga ega bo‘lish lozim. Bugungi kunda molekulaning barcha qismi bo‘yicha yorituvchi algoritmni ishlab chiqish mumkin bo‘lgan nazariya va model yo‘q. Bir qator olimlar fikricha (M.YA.Golovenko va boshq.), dori preparati yaratishda transfer joyni modifikatsiya qilish holatida molekulaning effektofor qismini buzmaslik kerak. Shunday qilib, *molekulyar dizaynning* umumiy sxemasida va yangi yaratilayotgan dori preparatini o‘rganishda *“ligand- biologik o‘q”* mexanizmining o‘zaro ta’sirini va organizmda uning metabolizm jarayonlarini kompleks holda hisobga olish kerak.

13 - Ma’ruza

Dori vositalarining bioekvivalentligi: asosiy tushunchalar, tadqiqot ob’ektlari, aniqlash usullari

Reja:

1. In vitro va in vivo tajribalari orasidagi umumiylik
2. Korellyasion koeffitsientni aniqlashdan maqsad
3. Korellyasion koeffitsientni hisoblash va tahlil qilish

Asosiy matn

Mustaqil O‘zbekiston Respublikasi aholisini yuqori samarador, turg‘un va arzon dori-darmon bilan ta’minlash, farmatsevtik texnologiyaning ustuvor vazifalaridan hisoblanadi. Hozirgi kunda Respublikamizda ishlab chiqarilayotgan dori-darmon, aholi extiyojini 10%ni qondira oladi xolos. Bundan ko‘rinadiki, aholi uchun zarur bo‘lgan dori vositalarining asosiy qismi xorijiy davlatlardan valyuta hisobiga keltirilmoqda. Bu esa, dorining tannarhiga salbiy ta’sir ko‘rsatmoqda, shuningdek undan foydalanish imkoniyatini cheklab qo‘ymoqda. Markaziy Osiyo Respublikalarida XX asrning ikkinchi yarmidan boshlab, ekologik muvozanatning buzila boshlashi, qolaversa Orol fojeasi, qishloq xo‘jaligining turli sohalarida, uzoq yillar davomida zaharli, kimyoviy moddalarni nazoratsiz foydalanish ayrim kasalliklarni keskin ko‘payishiga olib keldi. Xususan qandli diabet, allergiya, bo‘qoq, jigar, buyrak va kamqonlik kabi kasalliklar bilan kasallangan bemorlarning soni ko‘payib, dori darmonga bo‘lgan ehtiyoj yil sayin oshib ketdi. Respublikada dori ta’minotini yaxshilash usullaridan biri, shu sohadagi mutaxassislarning ilmiy tadqiqot ishlarini jadallashtirish, ularni aniq maqsad sari yo‘naltirish, dorishunos, farmakolog va kimyogarlarning o‘zaro hamkorligini kengaytirishdir. Bu muammoni hal qilishning yana bir yo‘li, mahalliy xom ashyolardan oqilona foydalanib, yangi dori turlarini yaratish va amaliyotga tatbiq etishdir. O‘zbekiston Markaziy Osiyo davlatlari orasida dorivor giyohlarga boy mintaqa hisoblanadi. Bu giyohlar zaxirasini asrab avaylagan holda foydalanish, ulardan biofaol moddalarni ajratib olib o‘rganish va amaliyotga tatbiq qilish mutaxassislar oldida turgan jiddiy masalalardan hisoblanadi. Shulardan kelib chiqqan holda mahalliy dorivor o‘simlik xom ashyolaridan olingan quruq ekstraktlar va sun’iy usulda olingan biofaol moddalardan tabletka dori turini yaratish, tayyor mahsulotning miqdoriy tahlil usulini ishlab chiqish, ularni biofarmatsevtik nuqtai nazaridan baholash farmatsevtik texnologiyaning ustuvor yo‘nalishlaridandir.

Biofarmatsiyaning asosiy vazifasi dorilarning biosamaradorligini oshirish, shu bilan birga ularning zaharliligini va qo‘shimcha ta’sirini kamaytirishdir. Dorilarning biosamaradorligiga fiziologik, biokimyoviy va farmatsevtik omillar ta’sir ko‘rsatadi. Ulardan biz uchun eng muhimi farmatsevtik omillardir. Ularga dorishunos bevosita ta’sir ko‘rsata olishi mumkin. Hozirgi vaqtda biofarmatsevtik tadqiqotlar bir necha yo‘nalishda olib boriladi. Ular farmatsevtik omillarning ta’sirini, dorilarning so‘rilishini va harakatlanishini, biotransformatsiyasini, faol substansiyalarining organizmda taqsimlanishini va ajralib chiqishini, preparatlarni biologik

o‘zlashtirish imkoniyatlarini va ularni aniqlash usullarini ishlab chiqishni, hamda preparatlarning farmakokinetikasini, ya’ni qonda yoki boshqa suyuqliklardagi miqdorini aniqlash usullarini o‘rganadi.

“Farmatsevtik omillar” tushunchasi preparatlarni tayyorlashdagi barcha jarayonlarni o‘z ichiga olmasdan, faqat faol substansiyaning terapevtik faolligiga ta’siri aniqlangan omillarnigina o‘z ichiga oladi. Farmatsevtik omillar orasida yordamchi moddalar, ularning tabiati va miqdori, faol substansiyaga ko‘rsatadigan ta’sirining murakkabligi va muhimligi jihatidan qolgan barcha omillardan ajralib turadi. Deyarli barcha preaparatlarning tarkibida yordamchi moddalarning mavjudligi, ularning naqadar muhimligidan dalolatdir. Yordamchi moddalar biofaol moddalarning o‘ziga xos tarkibiy qismi bo‘lib, u bilan doim aloqada bo‘ladi. Preparatlarning qo‘llanilishida yordamchi moddalar faol substansiya – organizm tizimiga o‘z ta’sirini ko‘rsatadi. Ular faol substansiya ta’sirini pasaytirishi, susaytirishi yoki turli sabablarga ko‘ra uni o‘zgartirishi mumkin. Masalan, amfetaminning tabletkasi, draje, granula, suspenziya yoki qiyomini tayyorlashda yordamchi modda sifatida karboksimetilsellyuloza qo‘llanilsa preparatning so‘rilishi butunlay yo‘qoladi. Shunday hodisani yordamchi modda sifatida tarkibiga jelatin qo‘shilgan sulfadimezin tabletkasida ham ko‘rish mumkin.

Bularning hammasi yordamchi modda turi, miqdori, kiritish usuli faol substansiyaning faollik darajasi va biosamaradorligiga ta’sir etishini ko‘rsatadi. Yordamchi moddalarning biofaol moddalar so‘rilishiga ta’siri nafaqat tabletkalarda, shuningdek turli farmakologik guruhlarga mansub faol substansiya saqlovchi shamcha, surtma va eritmalarda ham o‘rganilgan.

Demak, har bir faol substansiya uchun ishlatiladigan yordamchi modda biofarmatsevtik nuqtai nazaridan baholangan bo‘lmog‘i lozim.

Biofaol moddalarning fizik-kimyoviy xossalari nafaqat texnologik, shuningdek biofarmatsevtik nuqtai nazardan ham katta ahamiyatga ega. Masalan, sulfadimetoksin, digoksin va atsetilsalitsil kislota kukuni zarrachalarining maydalanib borishi bilan, ularning shamcha va tabletkalardan so‘rilish darajasi va tezligini oshirib boradi. Sulfadimezin kukunida esa o‘lchami 10 mkm dan kichik bo‘lmagan zarrachalarning mavjudligi uning so‘rilishiga salbiy ta’sir qiladi.

Dori turini tayyorlashdagi texnologik jarayonlar ham dorilarning turg‘unligi, sifati va biosamaradorligiga sezilarli ta’sir ko‘rsatadi. Nam donadorlash usuli qo‘llanilganda ayrim dorilar faolligining pasayishi tajribalar asosida isbotlangan. Masalan, rauvolfiya alkaloidini donadorlashda spirt va suv bilan namlanganda alkaloidni miqdori kamaygan. Tritritsin va neomitsinni donadorlashda NaKMS eritmasi ishlatilsa, ularning terapevtik unumdorligi ancha pasayadi va hakozo. To‘g‘ridan-to‘g‘ri presslab olingan tabletkalardagi faol substansiyalarning so‘rilish tezligi ko‘pincha donadorlash orqali olinganga nisbatan yuqori ekanligi amaliyotda tasdiqlangan.

Shunday qilib, farmatsevtik omillarni o‘rganish amaliy ahamiyatga ega, chunki me’yoriy texnik hujjat va adabiyotlarda keltirilgan tarkib va texnologiyaning to‘g‘riligi, biofarmatsevtik nuqtai nazardan baholanishi keltirilmagan. Ular to‘liq samara bermay, nobioekvivalentlikka sabab bo‘lishi mumkin.

Tayyor dori turlarining texnologiyasini ishlab chiqishda biofarmatsevtik tadqiqotlar alohida muhim ahamiyat kasb etadi. Chunki, ma’lum farmakologik ta’sirga ega bo‘lgan faol moddadan u yoki bu dori turini tayyorlashda avvalam bor o‘zlarining kimyoviy jihatdan kelib chiqishi turlicha bo‘lgan yordamchi moddalar majmuasi qo‘llaniladi. Qolaversa, texnologik jarayonlarni amalga oshirishda “faol modda – yordamchi modda” kompleksiga turli fizikaviy, fizik-kimyoviy va kimyoviy omillar ta’sir ko‘rsatishi mumkin. Bu esa o‘z navbatida ta’sir etuvchi va yordamchi moddalar o‘rtasida muhit pHining o‘zgarishi, fizikaviy yoki kimyoviy modifikatsiyalarga o‘tishi, kompleks birikmalar hosil qilishi, eruvchanlikni o‘zgarishi, sorbsiya hodisasi, shu jumladan adsorbsiya, absorbsiya, xemosorbsiya va boshqa hodisalar sababli yuzaga kelishi mumkin bo‘lgan holatda tayyor dori turining terapevtik samaradorligini u yoki bu tarafga o‘zgartirishi mumkin.

Yuqoridagilarni inobatga olgan holda o‘rganilayotgan tabletka dori turlarining ta’sir samaradorligini baholashda muhim o‘rin tutuvchi biofarmatsevtik tadqiqotlar amalga oshirildi.

Ma’lumki tabletka dori turlarida biofarmatsevtik tadqiqotlar 2 xil usulda: in vitro va in vivo tajribalarida amalga oshiriladi.

In vitro tajribalari bajarilishi nuqtai nazaridan oddiy, kam xarajat va kam vaqt talab etadigan, ayni vaqtda dori vositasining terapevtik samaradorligi to‘g‘risida yetarlicha ma’lumot bera oladigan tajriba usullaridan hisoblanadi. Shu bilan birga in vitro tajribalar har doim ham dori vositasining tirik organizmdagi ta’sirini to‘laqonli ifodalamasligi mumkin. Shu sababli taklif etiladigan in vitro usuli in vivo sharoitida olingan tajribalar natijalari bilan taqqoslanib, ular o‘rtasidagi korrelyasion bog‘liqlik hisoblab topiladi va bu bog‘liqlik ishonarli darajada bo‘lgan taqdirda qo‘llanilgan in vitro tajriba usuli keyinchalik dori vositasini sifat nazoratini amalga oshirish uchun tavsiya etiladi.

In vivo tajriba usullari laboratoriya tajriba hayvonlarida yoki o‘zi istak bildirgan odamlarda olib boriladi. In vivo tajribalari farmakokinetik usul – qon, boshqa biologik suyuqliklar va alohida a’zolarga so‘rilib o‘tgan ta’sir etuvchi modda konsentratsiyasini o‘lchash bo‘yicha yoki farmakodinamik usul – dori vositasini organizmga so‘rilib o‘tgandan keyin namoyon bo‘ladigan ta’sir kuchini o‘rganish bo‘yicha amalga oshirilishi mumkin. Farmakokinetik usullarda tadqiqotlar o‘tkazilganda faol modda konsentratsiyasi asosan kimyoviy va fizik kimyoviy, alohida holatlarda mikrobiologik, biokimyoviy va biofizikaviy usullarda amalga oshiriladi. Farmakodinamik usullarda esa dori vositasi terapevtik samaradorligiga baho berish, tirik organizmning dori vositasi ta’sirida ma’lum funksional holatidagi o‘zgarishlarni o‘lchash bo‘yicha amalga oshiriladi.

Bugungi kunda nisbatan qattiq, dozalangan, og‘iz orqali qabul qilinadigan dori vositalarini biofarmatsevtik ko‘rsatkichlarini in vitro sharoitlarida o‘rganish uchun 200 ga yaqin usullar va asbob-uskunalar taklif etilgan. Shulardan dori vositalarini eruvchanlik testini aniqlash bo‘yicha taklif etilgan “Aylanuvchan kajava” usuli qator e’tirof etilgan xalqaro farmakopeyalarga (NF, USP, BP, EuP va boshqalarga) kiritilgandir. Bu usul bizning respublikamizda ham rasmiy usul hisoblanadi. “Aylanuvchan kajava” usulining bu darajada keng qo‘llanilishining asosiy sabablari, olingan tadqiqot natijalarining ko‘p holatlarda in vivo tajriba natijalari bilan yuqori korrelyasion bog‘liqlikka egaligi, usulning oddiyligi, amalga oshirilishini qulay va kam xarajatliligi kabilardir.

Ayrim tabletkalar uchun In vitro va in vivo sharoitlarida amalga oshirilgan tajriba natijalari o‘rtasidagi korrelyasion bog‘liqlik hisoblab chiqildi va olingan natijalar asosida korrelyasion bog‘liqlik yuqori darajada ifodalangan “erish testi” ni amalga oshirish sharoitlari belgilandi.

Korrelyasiya koeffitsienti qanchalik birga yaqin bo‘lsa, olingan natija shunchalik ijobiy hisoblanadi va bunday holatda korxona sharoitida ishlab chiqarilgan tabletkaning biosamaradorligi in vitro usuli bilan baholansa yetarli bo‘ladi.

Korxona sharoitida in vivo tajribalari o‘rniga in vitro tajribalarini ishlatish imkoniyati borligini ilmiy jihatdan asoslash uchun, ularning korrelyasion koeffitsientini hisoblash lozim. Agar korrelyasion koeffitsient 0,60 va undan katta bo‘lsa, korxona sharoitida biosamaradorlikni in vitro usulida aniqlash kifoya qiladi.

Farmakokinetik tahlil farmakoterapevtik va farmatsevtik omillarni to‘g‘ri tanlashga imkoniyat beradi. Biosamaradorlik testi tirik organizmlarda olib boriladi va aniqligi bilan ajralib turadi, ammo ular murakkab va uzoq vaqt talab qilganligi uchun ishlab chiqarishda kam qo‘llaniladi.

In vivo va in vitro tajribalari asosida olingan ko‘rsatkichlarning bir-biriga mos kelishini bilish uchun ularning korrelyasiya koeffitsientini aniqlash lozim bo‘ladi. Markaziy Osiyoda, shu jumladan O‘zbekiston Respublikasida ham, temir tanqisligi bilan bog‘liq anemiya bilan kasallangan bemorlar sonining yildan yilga ortib borishi kuzatilmoqda. Ekologiyaning yomonlashishi, vaqtida ovqatlanmaslik va haddan tashqari asabiylashish ushbu kasallikning rivojlanishini chaqiruvchi asosiy sabablarga kiradi. Temir tanqisligi bilan bog‘liq anemiya ayniqsa bolalar va emizuvchi ayollar orasida keng tarqalgandir.

Ushbu kasallikni davolash uchun asosan organik va noorganik tabiatga ega bo‘lgan temir

preparatlari qo‘llaniladi. Adabiyotlarda keltirilgan ma’lumotlarga ko‘ra, organik tabiatga ega bo‘lgan temir preparatlari noorganik tabiatga ega bo‘lgan temir preparatlaridan ko‘ra yumshoqroq ta’sir qiladi, to‘liqroq so‘riladi va kamroq zaharli ta’sir namoyon etadi. Farmakologik tadqiqotlarning dastlabki natijalariga ko‘ra, tarkibida muayyan miqdoriy nisbatlarda feramid va mumiyo-asilni saqlovchi “Mumifer” substansiyalar aralashmasi hamda feramid, koamid, askorbin va fol kislotalarini saqlovchi “Feraskofol” substansiyalar aralashmasi ma’lum bir dozalarda antianemik faollikka ega. Dorivor moddalar va ularning aralashmalaridan yuqori samarador, turg‘un, iqtisodiy jihatdan foydali va murakkab tarkibli dori turlarini ishlab chiqish esa farmatsevtik texnologiyaning dolzarb vazifalaridan biri hisoblanadi.

Korrelyasiya regressiya tenglamasi yordamida korrelyasiya koeffitsientini (K_{kor}) hisoblash orqali isbotlandi:

$$K_{kop} = \frac{\sum((x-\bar{x})\cdot(y-\bar{y}))}{\sqrt{\sum(x-\bar{x})^2 \cdot \sum(y-\bar{y})^2}}, \qquad (1)$$

bu erda K_{kor} – korrelyasiya koeffitsienti;

x – so‘rilgan modda (temir) miqdori, AUC mkg/100ml·soat;

$\bar{x}$ – so‘rilgan modda (temir) miqdorining o‘rtacha qiymati, AUC mkg/100ml·soat;

y – vaqtning muayyan intervalida ajralib chiqqan modda (temir) miqdori, dozaga nisbatan %;

$\bar{y}$ – vaqtning muayyan intervalida ajralib chiqqan modda (temir) miqdorining o‘rtacha qiymati, dozaga nisbatan %.

Erish vaqtini ma’lum bir dorivor moddani bir necha seriyalar yoki bir necha dori turlaridan ajralib chiqishi va so‘rilishini o‘rgangandagina tanlash mumkin.

14 - Ma’ruza

Dori vositalarining bioekvivalentligini baholashda “Bioveer” uslubi

Reja:

1. Biologik samaradorlikni aniqlashda “Bioveer” uslubi ni tutgan o‘rni.
2. In vitro va in vivo tajribalari orasidagi umumiylik
3. Korellyasion koeffitsientni aniqlashdan maqsad
4. Korellyasion koeffitsientni hisoblash va tahlil qilish

Asosiy matn

Markaziy Osiyo Respublikalarida XX asrning ikkinchi yarmidan boshlab, ekologik muvozanatning buzila boshlashi, qolaversa Orol fojeasi, qishloq xo‘jaligining turli sohalarida, uzoq yillar davomida zaharli, kimyoviy moddalarni nazoratsiz foydalanish ayrim kasalliklarni keskin ko‘payishiga olib keldi. Xususan qandli diabet, allergiya, bo‘qoq, jigar, buyrak va kamqonlik kabi kasalliklar bilan kasallangan bemorlarning soni ko‘payib, dori darmonga bo‘lgan ehtiyoj yil sayin oshib ketdi. Respublikada dori ta’minotini yaxshilash usullaridan biri, shu sohadagi mutaxassislarning ilmiy tadqiqot ishlarini jadallashtirish, ularni aniq maqsad sari yo‘naltirish, dorishunos, farmakolog va kimyogarlarning o‘zaro hamkorligini kengaytirishdir. Bu muammoni hal qilishning yana bir yo‘li, mahalliy xom ashyolardan oqilona foydalanib, yangi dori turlarini yaratish va amaliyotga tatbiq etishdir. O‘zbekiston Markaziy Osiyo davlatlari orasida dorivor giyohlarga boy mintaqa hisoblanadi. Bu giyohlar zaxirasini asrab avaylagan holda foydalanish, ulardan biofaol moddalarni ajratib olib o‘rganish va amaliyotga tatbiq qilish mutaxassislar oldida turgan jiddiy masalalardan hisoblanadi. Shulardan kelib chiqqan holda mahalliy dorivor o‘simlik xom ashyolaridan olingan quruq ekstraktlar va sun’iy usulda olingan biofaol moddalardan tabletka dori turini yaratish, tayyor mahsulotning miqdoriy tahlil usulini

ishlab chiqish, ularni biofarmatsevtik nuqtai nazaridan baholash farmatsevtik texnologiyaning ustuvor yo‘nalishlaridandir.

Biofarmatsiyaning asosiy vazifasi dorilarning biosamaradorligini oshirish, shu bilan birga ularning zaharliligini va qo‘shimcha ta’sirini kamaytirishdir. Dorilarning biosamaradorligiga fiziologik, biokimyoviy va farmatsevtik omillar ta’sir ko‘rsatadi. Ulardan biz uchun eng muhimi farmatsevtik omillardir. Ularga dorishunos bevosita ta’sir ko‘rsata olishi mumkin. Hozirgi vaqtda biofarmatsevtik tadqiqotlar bir necha yo‘nalishda olib boriladi. Ular farmatsevtik omillarning ta’sirini, dorilarning so‘rilishini va harakatlanishini, biotransformatsiyasini, faol substansiyalarining organizmda taqsimlanishini va ajralib chiqishini, preparatlarni biologik o‘zlashtirish imkoniyatlarini va ularni aniqlash usullarini ishlab chiqishni, hamda preparatlarning farmakokinetikasini, ya’ni qonda yoki boshqa suyuqliklardagi miqdorini aniqlash usullarini o‘rganadi.

“Farmatsevtik omillar” tushunchasi preparatlarni tayyorlashdagi barcha jarayonlarni o‘z ichiga olmasdan, faqat faol substansiyaning terapevtik faolligiga ta’siri aniqlangan omillarnigina o‘z ichiga oladi. Farmatsevtik omillar orasida yordamchi moddalar, ularning tabiati va miqdori, faol substansiyaga ko‘rsatadigan ta’sirining murakkabligi va muhimligi jihatidan qolgan barcha omillardan ajralib turadi. Deyarli barcha preaparatlarning tarkibida yordamchi moddalarning mavjudligi, ularning naqadar muhimligidan dalolatdir. Yordamchi moddalar biofaol moddalarning o‘ziga xos tarkibiy qismi bo‘lib, u bilan doim aloqada bo‘ladi. Preparatlarning qo‘llanilishida yordamchi moddalar faol substansiya – organizm tizimiga o‘z ta’sirini ko‘rsatadi. Ular faol substansiya ta’sirini pasaytirishi, susaytirishi yoki turli sabablarga ko‘ra uni o‘zgartirishi mumkin. Masalan, amfetaminning tabletkasi, draje, granula, suspenziya yoki qiyomini tayyorlashda yordamchi modda sifatida karboksimetilsellyuloza qo‘llanilsa preparatning so‘rilishi butunlay yo‘qoladi. Shunday hodisani yordamchi modda sifatida tarkibiga jelatin qo‘shilgan sulfadimezin tabletkasida ham ko‘rish mumkin.

Bularning hammasi yordamchi modda turi, miqdori, kiritish usuli faol substansiyaning faollik darajasi va biosamaradorligiga ta’sir etishini ko‘rsatadi. Yordamchi moddalarning biofaol moddalar so‘rilishiga ta’siri nafaqat tabletkalarda, shuningdek turli farmakologik guruhlarga mansub faol substansiya saqlovchi shamcha, surtma va eritmalarda ham o‘rganilgan.

Demak, har bir faol substansiya uchun ishlatiladigan yordamchi modda biofarmatsevtik nuqtai nazaridan baholangan bo‘lmog‘i lozim.

Biofaol moddalarning fizik-kimyoviy xossalari nafaqat texnologik, shuningdek biofarmatsevtik nuqtai nazardan ham katta ahamiyatga ega. Masalan, sulfadimetoksin, digoksin va atsetilsalitsil kislota kukuni zarrachalarining maydalanib borishi bilan, ularning shamcha va tabletkalardan so‘rilish darajasi va tezligini oshirib boradi. Sulfadimezin kukunida esa o‘lchami 10 mkm dan kichik bo‘lmagan zarrachalarning mavjudligi uning so‘rilishiga salbiy ta’sir qiladi.

Dori turini tayyorlashdagi texnologik jarayonlar ham dorilarning turg‘unligi, sifati va biosamaradorligiga sezilarli ta’sir ko‘rsatadi. Nam donadorlash usuli qo‘llanilganda ayrim dorilar faolligining pasayishi tajribalar asosida isbotlangan. Masalan, rauvolfiya alkaloidini donadorlashda spirt va suv bilan namlanganda alkaloidni miqdori kamaygan. Tritritsin va neomitsinni donadorlashda NaKMS eritmasi ishlatilsa, ularning terapevtik unumdorligi ancha pasayadi va hakozo. To‘g‘ridan-to‘g‘ri presslab olingan tabletkalardagi faol substansiyalarning so‘rilish tezligi ko‘pincha donadorlash orqali olinganga nisbatan yuqori ekanligi amaliyotda tasdiqlangan.

Shunday qilib, farmatsevtik omillarni o‘rganish amaliy ahamiyatga ega, chunki me’yoriy texnik hujjat va adabiyotlarda keltirilgan tarkib va texnologiyaning to‘g‘riligi, biofarmatsevtik nuqtai nazardan baholanishi keltirilmagan. Ular to‘liq samara bermay, nobioekvivalentlikka sabab bo‘lishi mumkin.

Tayyor dori turlarining texnologiyasini ishlab chiqishda biofarmatsevtik tadqiqotlar alohida muhim ahamiyat kasb etadi. Chunki, ma’lum farmakologik ta’sirga ega bo‘lgan faol moddadan u yoki bu dori turini tayyorlashda avvalam bor o‘zlarining kimyoviy jihatdan kelib chiqishi turlicha bo‘lgan yordamchi moddalar majmuasi qo‘llaniladi. Qolaversa, texnologik

jarayonlarni amalga oshirishda “faol modda – yordamchi modda” kompleksiga turli fizikaviy, fizik-kimyoviy va kimyoviy omillar ta’sir ko‘rsatishi mumkin. Bu esa o‘z navbatida ta’sir etuvchi va yordamchi moddalar o‘rtasida muhit pHining o‘zgarishi, fizikaviy yoki kimyoviy modifikatsiyalarga o‘tishi, kompleks birikmalar hosil qilishi, eruvchanlikni o‘zgarishi, sorbsiya hodisasi, shu jumladan adsorbsiya, absorbsiya, xemosorbsiya va boshqa hodisalar sababli yuzaga kelishi mumkin bo‘lgan holatda tayyor dori turining terapevtik samaradorligini u yoki bu tarafga o‘zgartirishi mumkin.

Yuqoridagilarni inobatga olgan holda o‘rganilayotgan tabletka dori turlarining ta’sir samaradorligini baholashda muhim o‘rin tutuvchi biofarmatsevtik tadqiqotlar amalga oshirildi.

Ma’lumki tabletka dori turlarida biofarmatsevtik tadqiqotlar 2 xil usulda: in vitro va in vivo tajribalarida amalga oshiriladi.

In vitro tajribalari bajarilishi nuqtai nazaridan oddiy, kam xarajat va kam vaqt talab etadigan, ayni vaqtda dori vositasining terapevtik samaradorligi to‘g‘risida yetarlicha ma’lumot bera oladigan tajriba usullaridan hisoblanadi. Shu bilan birga in vitro tajribalar har doim ham dori vositasining tirik organizmdagi ta’sirini to‘laqonli ifodalamasligi mumkin. Shu sababli taklif etiladigan in vitro usuli in vivo sharoitida olingan tajribalar natijalari bilan taqqoslanib, ular o‘rtasidagi korrelyasion bog‘liqlik hisoblab topiladi va bu bog‘liqlik ishonarli darajada bo‘lgan taqdirda qo‘llanilgan in vitro tajriba usuli keyinchalik dori vositasini sifat nazoratini amalga oshirish uchun tavsiya etiladi.

In vivo tajriba usullari laboratoriya tajriba hayvonlarida yoki o‘zi istak bildirgan odamlarda olib boriladi. In vivo tajribalari farmakokinetik usul – qon, boshqa biologik suyuqliklar va alohida a’zolarga so‘rilib o‘tgan ta’sir etuvchi modda konsentratsiyasini o‘lchash bo‘yicha yoki farmakodinamik usul – dori vositasini organizmga so‘rilib o‘tgandan keyin namoyon bo‘ladigan ta’sir kuchini o‘rganish bo‘yicha amalga oshirilishi mumkin. Farmakokinetik usullarda tadqiqotlar o‘tkazilganda faol modda konsentratsiyasi asosan kimyoviy va fizik kimyoviy, alohida holatlarda mikrobiologik, biokimyoviy va biofizikaviy usullarda amalga oshiriladi. Farmakodinamik usullarda esa dori vositasi terapevtik samaradorligiga baho berish, tirik organizmning dori vositasi ta’sirida ma’lum funksional holatidagi o‘zgarishlarni o‘lchash bo‘yicha amalga oshiriladi.

Bugungi kunda nisbatan qattiq, dozalangan, og‘iz orqali qabul qilinadigan dori vositalarini biofarmatsevtik ko‘rsatkichlarini in vitro sharoitlarida o‘rganish uchun 200 ga yaqin usullar va asbob-uskunalar taklif etilgan. Shulardan dori vositalarini eruvchanlik testini aniqlash bo‘yicha taklif etilgan “Aylanuvchan kajava” usuli qator e’tirof etilgan xalqaro farmakopeyalarga (NF, USP, BP, EuP va boshqalarga) kiritilgandir. Bu usul bizning respublikamizda ham rasmiy usul hisoblanadi. “Aylanuvchan kajava” usulining bu darajada keng qo‘llanilishining asosiy sabablari, olingan tadqiqot natijalarining ko‘p holatlarda in vivo tajriba natijalari bilan yuqori korrelyasion bog‘liqlikka egaligi, usulning oddiyligi, amalga oshirilishini qulay va kam xarajatliligi kabilardir.

Ayrim tabletkalar uchun In vitro va in vivo sharoitlarida amalga oshirilgan tajriba natijalari o‘rtasidagi korrelyasion bog‘liqlik hisoblab chiqildi va olingan natijalar asosida korrelyasion bog‘liqlik yuqori darajada ifodalangan “erish testi” ni amalga oshirish sharoitlari belgilandi.

Korrelyasiya koeffitsienti qanchalik birga yaqin bo‘lsa, olingan natija shunchalik ijobiy hisoblanadi va bunday holatda korxona sharoitida ishlab chiqarilgan tabletkaning biosamaradorligi in vitro usuli bilan baholansa yetarli bo‘ladi.

Korxona sharoitida in vivo tajribalari o‘rniga in vitro tajribalarini ishlatish imkoniyati borligini ilmiy jihatdan asoslash uchun, ularning korrelyasion koeffitsientini hisoblash lozim. Agar korrelyasion koeffitsient 0,60 va undan katta bo‘lsa, korxona sharoitida biosamaradorlikni in vitro usulida aniqlash kifoya qiladi.

Farmakokinetik tahlil farmakoterapevtik va farmatsevtik omillarni to‘g‘ri tanlashga imkoniyat beradi. Biosamaradorlik testi tirik organizmlarda olib boriladi va aniqligi bilan ajralib turadi, ammo ular murakkab va uzoq vaqt talab qilganligi uchun ishlab chiqarishda kam

qo‘llaniladi. In vivo va in vitro tajribalari asosida olingan ko‘rsatkichlarning bir-biriga mos kelishini bilish uchun ularning korrelyasiya koeffitsientini aniqlash lozim bo‘ladi.

15- Ma’ruza

Qattiq dori shakllari erishi va parchalanishi haqidagа tushuncha

Reja:

1. Dori vositalarining bioekvivalentligini “Erish testi” bo‘yicha biosamaradorlikni aniqlash
2. Erish jarayoniga ta’sir etuvchi omillar
3. Erish tezligini aniqlash usullarining tasnifi
4. Usullar va qurilmalar

Asosiy matn

Nisbiy molekulyar og‘irligi 300 dan kichik bo‘lgan dori moddalari odatda peshob orqali chiqib ketishi olimlar tomonidan aniqlangan. Molekulyar og‘irligi 300 dan yuqori bo‘lgan dori moddalari esa, o‘t orqali ajralib chiqadi.

Uchuvchan moddalar so‘lak va o‘pka orqali chiqib ketadi Dori moddasining ajralish tezligiga uning va peshobning pHi ham ta’sir ko‘rsatadi. Kislotali xossani namoyon qiluvchi moddalar peshob pHi kislotali bo‘lganda tez ajraladi (morfin gdroxlorid, kodein fosfat, xinin sulfat, novokain).

Kuchsiz asos xossasini namoyon qiluvchi moddalar peshob pHi ishqoriy bo‘lganda tez ajraladi (barbituratlar, salitsilatlar, sulfanilamid preparatlari Grafik osti yuzasi (AUC - inglizcha ***area under curve***) preparatni biologik suyuqlikdagi umumiy miqdorini ko‘rsatsa-da, biologik ta’sir darajasi to‘g‘risida to‘liq xulosa bera olmaydi. Grafikda ko‘rsatilgandek, uchchala yuza ham umumiy ko‘rinishda bir-biriga teng. Ammo grafiklarga yetibor bilan qaralganda, shu narsa yaqqol ko‘rinib turibdiki, S dori shakli yuborilsa, dori preparatini konsentratsiyasi minimal terapevtik konsentratsiyaga ham etmaydi. Demak, bu dori shakli qo‘llanilganda kasalni davolash xususiyati bo‘lmaydi.

Grafik osti yuzasini trapetsiya formulasi bo‘yicha aniqlash.

$$AUC_{(c)} = t * \left(\frac{X_1 + X_{24}}{2} + X_2 + X_3 + \cdots X_{23}\right)$$

Bir martalik doza bilan o‘tkaziladigan tajriba

Biologik ta’sir darajasi dorini bir marta yuborilgandan so‘ng uni qondagi miqdorini aniqlash yo‘li bilan olib boriladi. Bu usulni afzalliklaridan biri shuki, sog‘lom tanaga dorini ta’siri minimal darajada bo‘ladi. Dori konsentratsiyasini aniqlash davri dorini uch karra yarim parchalanish vaqtiga to‘g‘ri kelishi kerak. Dori venaga yuborilmay boshqa yo‘llar bilan yuborilganda esa, uning konsentratsiyasi ko‘tarilishida 3 nuqta va pasayishida 3 nuqta aniqlanishi kerak. Shuning uchun ko‘p qon sarflanadi, bu esa albatta tajribada qatnashayotgan odamlarga noqulayliklar tug‘diradi.

In vivo usulida biologik samaradorlikni aniqlash

Efedrin tabletkasi biosamaradorligiga optik izomeriyani (L, D) ta’sirini o‘rganish.

11ta 19-25 yoshli erkaklar tajribada ishtirok etdilar. Ular 50mg efedrin saqlovchi tabletkalarni og‘iz orqali qabul qildilar. Standart sifatida 5%li L- efedrin steril eritmasi yuborildi. Har 1 soatda qon olinib, undagi dori modda miqdori aniqlandi (24 soat davomida). Olingan natijalar jadvalga kiritildi.

Вакт, соат	Концентрация, мг/мл		
	Инъекцион эр-ма	*L*-эфедрин таблеткаси	d -эфедрин таблеткаси
1, 2	**870,** 460	212 303	235 342
3, 4	392 290	295 271	328 301
5 6	230 182	236 187	**362** 174
7 8	150 120	143 120	159 133
9 10	95 80	35 72	94.5 80
11 12	62.9 50	61 53	87 46
13 14	42.4 33.7	36.6 24.3	43 40.7
15 16	27.2	21	27

Qon plazmasi tarkibidagi efedrin miqdorini vaqt bo‘yicha o‘zgarish grafigi chizildi. Grafik osti yuzasini trapetsiya formulasiga qo‘yib aniqlandi.

$$AUC_{(c)} = t * (\frac{X_1 + X_{24}}{2} + X_2 + X_3 + \cdots X_{23})$$

- AUCct=1·((870+2.5) :2+ +460+392+290+182+.....3.6)= 2726 mg/ml.soat
- AUC_L= 2036 mg/ml soat
- AUC_d= 2232,5 mg/ml soat
- BSD $_{(L)}$ =(2036: 2726) · 100=76,5%
- BSD $_{(d)}$ =(2232,5: 2726) · 100=83,7%

Takror dozalarni yuborish orqali o‘tkaziladigan tajriba

Bu tajriba surunkali foydalaniladigan dori preparatlarini biologik ta’sir darajasini aniqlashda o‘tkaziladi. Bu usul shifoxona sharoitida kasallarni davolash bilan birga olib boriladi. Dorining ta’sir darajasi esa uni biologik suyuqlikdagi konsentratsiyasi orqali aniqlanadi. Tahlil uchun namunalar dori konsentratsiyasi ma’lum bir turg‘un miqdorga yetgandan so‘ng olinadi.

Ko‘pincha dori 5 -10 marta yuborilgandan so‘ng uning konsentratsiyasi turg‘unlashadi. Dorini qondagi konsentratsiyasi turg‘unlashgandan so‘ng, uni maksimal konsentratsiyaga yetish vaqti bir xil bo‘ladi.

Preparatning peshob orqali chiqishini tekshirish orqali biologik ta’sir darajasini aniqlash

Bu usulda dorini biologik ta’sir darajasini aniqlash uchun quyidagi shartlar bajarilishi kerak:

- preparatning hamma qismi yoki ma’lum bir qismi o‘zgarmay peshob orqali chiqishi;
- har bir analiz olinganda siydik qopchig‘i to‘la bo‘shatilishi;
- analiz olish vaqti va soni qatiy belgilangan bo‘lishi shart;

Asosan preparatning tanada yarim parchalanish davriga teng vaqt ichida 7 –10 marotaba analiz olinadi. Bu vaqt ichida preparatni 99,9% gacha organizmdan chiqariladi.

Tahlil soni ko‘p bo‘lgani maqsadga muvofiq hisoblanadi. Chunki, preparatning organizmdagi konsentratsiyasining o‘zgarishi aniq belgilanadi. Siydik qopchig‘ining to‘la bo‘shatilganligini kuzatib borishning qiyinligi bu usulning kamchiligi hisoblanadi

In vivo usulida shamchalarda biologik samaradorlikni aniqlash

Efedrin gidroxlorid shamchasi misolida biosamaradorlikni aniqlashni ko‘rib chiqamiz. Shamchalarni kakao moyi, lazupol, paxta moyi gidrogenizati kabi 3 xil asosida bir xil miqdordagi efedrin gidroxlorid bilan aralashtirib tayyorlanadi. Tajribalar katetrlangan kamida 10 kg og‘irlikdagi itlarda o‘tkaziladi.

Shamchalar yuborilgandan so‘ng, tajriba boshlangan vaqt belgilanadi. Har 5 daqiqada 25 daqiqa davomida tahlil uchun peshob olinadi.

Buzovskiy usulida peshobdagi efedrin gidroxlorid miqdorini aniqlash

5 ml miqdordagi suyuqlik ekstraksiya maqsadida ajratish voronkasiga solinadi. Eritmaga 10 % li ammiak eritmasi solib ishqoriy sharoit hosil qilinadi (pH 8,4 – 8,5). Sharoit ishqoriyligini esa universal indikator qog‘ozi yoki pH metr orqali o‘lchanadi. So‘ngra, eritmaga 25 ml xloroform solinib, asta –sekinlik bilan 3 - 5 daqiqa chayqatiladi. 10 daqiqadan so‘ng, xloroform qismi suv qismidan ajratilib, chinni idishga quyiladi.

Ekstraksiya shu usulda yana bir marta qaytariladi. Xloroformli ajratma qum hammomida 40^0C haroratda bug‘lantiriladi. Qolgan qoldiqni 5 ml 0,1M xlorid kislotada eritib, filtrlanadi. Parallel ravishda tajriba tarkibida efedrin gidroxlorid bo‘lmagan peshob bilan ham olib boriladi. Ikkala suyuqlik spektrofotometrda 254 nm to‘lqin uzunligida tekshiriladi. Efedrin gidroxloridning 1 ml siydikdagi mkg miqdori quyidagi formula orqali aniqlanadi:

$$X = \frac{Д_0 * A * B * 1000}{Д_{cm} * C * l * 10}$$

- Do – Tekshiriladigan eritmani optik zichligi.
- D_{ST} – Standart suyuqlikning optik zichligi.
- A – 1 ml standart eritmadagi efedrinning miqdori, g.
- S – Ekstraksiya uchun olingan siydikning miqdori, ml.
- V – Siydikni umumiy miqdori, ml.
- l – Kyuvetani qalinligi, sm.

Bir seriyadagi shamchani tekshirish uchun kamida 2 ta it ishlatiladi. Tekshirish, hamda hisoblash natijalari jadvalga tushiriladi, efedrin gidroxloridni peshobdagi miqdor o‘zgarishiga qarab, so‘rilish tezligini asos tabiatiga bog‘liqligi to‘g‘risida xulosa qilinadi.

In vivo tajribalarining kamchiliklari:

- odamlarda BS aniqlash qiyinligi;
- ishlab chiqarish sharoitlarida preparatlar sifatini ommaviy baholash uchun qo‘llash mumkin emasligi;
- iqtisodiy jihatdan qimmatga tushishi

“Erish testi” bo‘yicha biosamaradorlikni aniqlash

“Erish testi” ilk bor 1970 y. AQSH farmakopeyasining XVIII nashriga 7 preparat, milliy formulyarga 5 preparat uchun kiritilgan.

1975 yilga kelib 20 ta preparatni, 1981 y. - 71 preparatni, 1983 yilga kelib 203 ta preparatni, 1985 yilga kelib XXI AQSH farmakopeyasida 700 preparatni erish testi keltirilgan.

- Erish testi 1982 yili Yaponiya farmakopeyasiga;
- 1978 yili Evropa farmakopeyasiga;
- 1977 yili JSST ga a’zo bo‘lgan davlatlar uchun Kompendium medicamentorum ga kiritildi.

1985 yili Sobiq Ittifoq (SSSR)da erish testi uchun VFM (VFS) tasdiqlandi, keyinchalik bu asbob va usul XI DF ga kiritildi

Erish testi

Dori sifatini tekshirish uslublarini topish yo‘lidagi izlanishlar dorilar orasidagi terapevtik tengsizliklardan holi bo‘lgan metodlar sifatida dori moddasini erish tezligini aniqlash metodlariga katta ahamiyat berilishini taqazo etadi. Dori moddasini erish tezligini aniqlash dori shaklini parchalanishini aniqlaydigan asboblarda olib borilishi mumkin.

Ma’lum vaqt ichida erigan moddani miqdori aniqlanib, jadval tuziladi va shu erigan moddani umumiy miqdoriga nisbatan protsentlarda aniqlanadi. Ma’lum vaqtda erigan moddani protsentdagi miqdori erish grafigini ko‘rsatadi

Erish jarayoniga ta’sir etuvchi omillar

- harorat;
- erituvching miqdori;
- tabiati;
- aralashtirish tezligi;
- qo‘llanilgan asbob turi va x.k.

Erish testi bo‘yicha dorilar sifatini belgilashning kamchiliklari

- Uzoq vaqt talab etiladi. AQSH XIX farmakopeyasi bo‘yicha to‘liq xarakteristika olish uchun har dori turidan kamida 6 tasini erish vaqti aniqlanishi kerak.
- Agar shu seriyadagi 6 ta natija talabga javob bersagina, bu preparatlar qabul qilinadi. Mabodo, 1 yoki 2 tabletka erish vaqti talabiga javob bermasa, yana 6 ta tabletka qaytadan tekshirilishi shart.
- 12 tabletkadan kamida 10 tasini erish vaqti qo‘yilgan talabga javob bersagina, bu seriya (turkum) qabul qilinadi

Usullar va qurilmalar

Erish tezligini aniqlash uchun ko‘p usul va qurilmalar ishlab chiqilgan. ***Qurilmalar quyidagi shartlarga javob berishi kerak:***

- qurilma har bir qismining tashqi ko‘rinishi o‘lchovini aniq bilish kerak;
- qurilma oddiy, ishlatishda qulay, tajriba paytidagi sharoit o‘zgarishlariga moslashuvchan bo‘lishi kerak, xuddi shu natijalarni chiqarib berishi kerak;
- qurilmadagi erish jarayoni in vivo absorsiya jarayoni bilan mos kelishi kerak;
- qurilma boshqariladigan bo‘lishi kerak, tezlikni o‘zgartira olishi kerak, bir tekis noturbulent aralashtirishni ta’minlashi kerak;
- qurilmaning konstruksiyasi shunday tuzilgan bo‘lsinki, u ishlab turgan holida ham namunalarni erituvchining ichiga solish mumkin bo‘lsin.
- eritish uchun ishlatiladigan idish yopiq va erish jarayonini kuzatish uchun shaffof bo‘lishi kerak. Erituvchi standart tarkibli bo‘lishi kerak;
- qurilma parchalanadigan, parchalanmaydigan flotatsion va maydalangan qattiq dori shakllari uchun mos bo‘lishi kerak.

16- Ma'ruza

Peroral dori shakllarining biologik samaradorligi

Reja:

1. Peroral dori shakllari -suspenziyalar
2. Peroral dori shakllari-emulsiyalar
3. Peroral dori shakllari-yuqori molekulyar birikmalar

Asosiy matn

Suspenziyalar. Agarda eritmalar tayyorlash texnologiyasida asosiy ko‘rsatkich dori

moddasining erishi bo‘lsa, suspenziyalar texnologiyasida – ***termodinamik turg‘unlik*** hisoblanadi.

Suspenziyalarning turg‘unligini nazariy va amaliy o‘rganish dori moddasining absorbsiya jarayoniga bog‘liq. Bu izlanish bir qator parametrlarni olish imkoniyatini beradi, ya’ni faqatgina dori moddasini yuzasini emas,balki uning solishtirma yuzasini, zarrachalari kattaligini va teshiklari bormi yo‘qligini xarakterlaydi.

Bu muammo asosan gidrofob moddalardan suspenziya tayyorlashda alohida e’tiborga ega bo‘ladi. Chunki ular yuzasini gidrofilizatsiyalash maqsadga muvofiq bo‘ladi. Bu absolyut namlanish kattaligini pasaytiruvchi YUFM yordamida amalga oshiriladi.

Suspenziyalar turg‘unligini oshirishning birinchi bosqichi yordamchi moddalar- YUMB va YUFM larni tanlash hisoblanadi. Ikkinchi bosqich esa qo‘llash va saqlashdagi resuspendirlash va turg‘unlikni skriningi hisoblanadi.

YUMB miqdori maxsus usullar yordamida aniqlanadi. Bu usullarning ba’zilari bir qator ko‘p qirrali tajribalar asosida topiladi. Bu usullarning barchasi suspenziyalarda yordamchi moddalar turg‘unlikni ta’minlash ta’siriga ega ekanligini xarakterlaydi. Ammo nazariy jihatdan stabilizatorlarni tanlash mumkin emas.

Dori moddalarining suspenziyalardan ajralib chiqishi va rezorbsiyasi YUFM konsentratsiyasi orqali belgilanadi. Bunda quyidagi prinsip: qancha ko‘p bo‘lsa, shuncha yaxshi – ko‘pincha o‘zini oqlamaydi. Masalan, norsulfazolning suspenziyadan ajralib chiqishi va rezorbsiyasi 0,001% saxarpoza monolaurat bilan bu YUFMning konsentratsiyasi oshirilgan suspenziyasiga nisbatan yaxshiroq bo‘ladi. Shuning uchun YUFM miqdorini eksperimental izlash qiziqarli bo‘ladi, shuningdek, yuza tarangligini va ultratovush yutish qobiliyatini qo‘llab yordamchi moddalar miqdori tanlansa yanada maqsadga muvofiq bo‘ladi.

Suspenziyalar turg‘unligini oshirishda bir qator yordamchi moddalani qo‘llash ikkita muammoni yechimini topish imkoniyatini beradi:

-birinchidan, suspenziyalar turg‘unligini oshiradi,

-ikkinchidan esa, dori turining muayyan turg‘unligida dori moddasining biofaolligini oshiradi yoki saqlab qoladi.

Masalan, polivinil spirti (PVS) yoki polivinilpirrolidonni (PVP) tvin-80 bilan kompleksida YUMB bilan tayyorlanmaganiga ko‘ra qonda yuqori miqdorda saqlanuvchi sulfadimetoksin suspenziyasini olish mumkin.

Suspenziyalar turg‘unligini saqlovchi omillardan yana biri yopishqoqlikni turli moddalar: YUMB, YUFM, aerosil, bentonit va boshqa bir qator moddalar bilan oshirish mumkin. Bu yeda ularning turg‘unlikni oshirish mexanizmi turlicha bo‘ladi. Shu sababli har bir suspenziyaga qo‘shilayotgan yordamchi moddalar va dori moddasining xossalari o‘rganilib, solishtirilib olib borilgan tadqiqotlar natijasidagina tarkib tanlanadi.

Kompleks holda stabilizatorlardan foydalanilganda yuza sirti tarangligi bo‘lib strukturani o‘zgarishi hisoblanishi mumkin.

YUMBlarning ko‘pligini e’tiborga olib, ularni tanlashda eng kam nojo‘ya ta’sir ko‘rsatishi mumkinligi tanlanadi va miqdori belgilanadi, chunki bilamizki barcha qo‘shilayotgan yordamchi moddalar u yoki bu tomondan doim ham qo‘shimcha hisoblanadi.

YUMB miqdorini tanlash suspenziyani qo‘llash usuliga bog‘liq bo‘ladi. Agarda in’eksiya uchun mo‘ljallansa, shprits ignasidan o‘tadigan 0,018-0,020 Pa·s, ichga ichishga va tashqi maqsadlarda ishlatishga mo‘ljallangan bo‘lsa, nisbiy yopishqoqlik 5-6 birlikdan oshmasligi talab etiladi.

YUMB eritmalarining yuza tarangligi va yopishqoqligi va ularning YUFM bilan mosligi (A.I.Bondarenko bo‘yicha)

YUMB va uning YUFMlar bilan mos kelishi	**Eritmalar konsentratsiyasi ,%**	**Yuza tarangligi, mN/m**	**Yopishqoqlik, 10^{-3} Pa·s**
Bentonit	0,5	66,50	1,48

Oksipropilmetilsellyuloza (OPMS)	0,1 0,2 0,3 0,5	65,27±0 64,50±0,62 64,82±0,72 64,59±0,64	1,52 (nis.) 2,02 (nis.) 3,38 (nis.) 5,19 (nis.)
Oksipropilmetilsellyulozaning tvin-80 bilan 0,5% eritmasi	0,1 0,2 0,4 0,6	49,91±1,29 43,96±1,44 42,83±1,25 41,24±1,44	 5,38 (nis.)
Oksipropilmetilsellyulozaning natriy laurilsul-fat bilan 0,5% eritmasi	0,0125 0,025 0,05 0,1 0,2	58,35±2,79 53,30±1,41 38,75±0,01 37,53±0,71 37,89±1,48	 8,39 (nis.)
Gemodez 0,1% tvin – 80 bilan	0,1	46,67±1,02	
5% polivinilpirrolidon tvin-80 bilan	0,2	42,15±0,74	
Metilsellyuloza (MS)	0,2 0,3	 72,75±0,05	
Metilsellyuloza 0,2% eritma	0,2 0,1	48,90 48,90	2,18(nis.)
Natriy – karboksimetilsellyuloza	0,25 0,5	 52,52	6 8,46
Abrikos shillig‘i	0,5	74,75	0,80
Kartoshka kraxmali	0,5	70,20	5,72
0,3%Natriykarboksimetilselyulloza eritmasi tvin-80 bilan	0,2		1,65 (nis) 1,66 (nis.)
Poliglyukin tvin-80 bilan	0,1 0,2 0,4 0,5 0,6	48,90±1,21 48,50±0,67 40,70±0,86 38,07±1,31 38,01±1,27	 2,18 (nis.)

YUMB va uning YUFMlar bilan mos kelishi	**Eritmalar konsentratsiyasi, %**	**Yuza tarangligi, mN/m**	**Yopishqoqlik, 10^{-3} Pa·s**
2% Polivinil spirti tvin-80 bilan	0,2	48,50	3,32
Kollagen (Ivanova L.A.1983)	0,5 1,0 1,5 2,0		3,0±0,5 40,50±5,0 150±30 230±50
Glitseram	0,1	39,09	1,9
Natriy alginat	0,5 1		4,44 9-26
Ammoniy alginat	0,5		4,54
Jelatin	0,5	74,20	3,24
Natriy laurilsulfat	0,0125 0,020 0,05 0,1	64,35 62,96 56,26 38,29	

	0,2	37,01	
Natriy laurilsulfat 5% PVP bilan	0,0125 0,02 0,1 0,2	56,77 49,67 41,47 39,97	

Dori moddasini so‘rilishini sekinlashtirmaydigan yopishqoqlik muayyan yopishqoqlik deyiladi**.** Bunday yopishqoqlikni metilsellyulozaning 0,06% eritmalari, natriy karboksimetilsellyulozaning 0,03% eritmalari, polivinil spirtining 1%, glitsiramning 0,1% eritmalari namoyon qiladi. Suspenziyalarda vena ichiga va tashqi maqsadda ishlatilganda yopishqoqlik darajasi kuchli ravishda o‘zgarib turadi.

Suspenziyalar turg‘unligiga erishish muammolarida farmatsevtik texnologiyada ishlatiladigan yangi parametrlar – cho‘kish kritik konsentratsiyasi, kritik yuza tarangligi, kritik namlanish ko‘rsatkichi, kritik turg‘unlik konsentratsiyasi kabi savollarga javob berish kerak bo‘ladi.

Suspenziyalar yopishqoqligiga ba’zi misollar

Suspenziya va uning konsentratsiyasi	**Qo‘llanilgan yordamchi modda**	**Yopishqoqlik, 10-^{3} Pa·s**
Propilyodonning 50% suvli suspenziyasi	Suvli asos: 0,4% tvin 80+5% PVS	3-9
Sulfademizinning 2% suspenziyasi	0,2% tvin 80+2% PVS 0,2% tvin 80+2% PVP 0,2% tvin 80+0,3% MS 0,2% tvin 80+0,3% NaKMS	3,20; 3,32 (nis.) 1,84; 1,53 (nis.) 3,18; 2,18 (nis.) 5,02; 1,66 (nis.)
5% salazopiridazin suspenziyasi	0,1% tvin 80+0,5% OPMS 0,2% tvin 80+6% PVS	5,3 (nis.) Katta yopishqoq-likka ega, ishla-tishdan oldin isitiladi
Bariy sulfatning 50% suspenziyasi	0,5% natriy alginat 0,3% MS	8,4 2,86-6,45
Gidrokortizon atsetat-ning 2,5% suspenziyasi	1% PVP+20% propilenglikol	1,85-1,9
Sulfademizin, sulfomonometoksin va salazodimetoksinlarning suspenziyasi	5% PVP 1% PVS 0,03% NaKMS 0,03% MS 0,3% NaKMS+0,2% tvin-80 0,1g glitserin+0,05g tvin-80+80,0g sharbat +suv 95,0g gacha 100g adipinat sharbatiga 72,9g qand sharbati	1,85-1,9 -“- -“- -“- 1,66 (nis.) 7,39 (nis.) 6,40 (nis.)
Flamin suspenziyasi	0,5% olma pektini	2,67-3,23
Dezoksikortikosteron tri-metilatsetatning 2,5% li in’eksiya uchun suspenziyasi	Zaytun moyi	4,18
Trimekain suspenziyasi	Zaytun moyi	80,80
Insulin-protamin in’eksiya uchun suspenziyasi	1,5% glitserin	1,02 (otn.)

Sink – kortikotropin suspenziyasi	2% glitserin+0,1% PVP	1,1 (nis.)

Cho‘kishning kritik konsentratsiyasi erituvchining konsentratsiyasiga mos bo‘ladi, past bo‘lganda dori moddaning eritmadan kristallizatsiyasi – cho‘kishi jarayoni yuz beradi.

Kritik yuza tarangligi konsentratsiyasi kritik namlanish konsentratsiyasiga teng bo‘lgan YUFM eritmasining yuza tarangligiga mos keladi.

Namlanishning kritik konsentratsiyasi YUFMning dori moddasini namlash qobiliyatini xarakterlaydi.

Turg‘unlikning kritik konsentratsiyasi (TKK) suspenziyaning turg‘unligi qobiliyatini xarakterlaydi va quyidagi formula bilan hisoblanadi:

$$TKK=(\rho-\rho)/\eta$$

Bu erda

ρ – qattiq dispers fazaning zichligi;

ρ – suyuq dispers muhitning zichligi;

η – dispers muhitning yopishqoqligi.

Doimiy konsentratsiya – *turg‘unlikning kritik konsentratsiyasi- suspenziyaning* maksimal turg‘unligiga, yopishqoqligiga minimal ko‘rsatkichini va YUFMlarning yuza tarangligiga javob beradi.

Yuqorida keltirilgan bu to‘rt parametr boshqa usullar bilan birgalikda farmatsevtik suvspenziyalar turg‘unligini ta’minlashga xizmat qiladi.

Shunday qilib, suspenziyalar tarkibini va texnologiyasini tanlashda sistemali yondoshish talab etiladi. Oldindan har bir yordamchi moddalarning miqdori dorivor moddaning gidrofil yoki gidrofob xossaga egaligini hisobga olinib tanlanadi. YUFMlarning turidan kelib chiqib dori moddalarining xarakterini o‘zgarishini va yutish xossasini bilish lozim bo‘ladi.

Emulsiyalar. Emulsiyalarning fizik, kimyoviy va mikrobiologik turg‘unligi muammolari bu dori turi texnologiyasida asosiy hisoblanadi. Emulsiyalar turg‘unligi emulgatorlarning tabiatiga, dispers muhitga va moyli fazaga, moy, suv va emulgator nisbatiga, tayyorlash texnologiyasiga, uni ishlatish usuliga, emulgatorlarni (YUFM,YUMB va boshq.) bog‘liq bo‘ladi. Qo‘yilgan maqsadlardan kelib chiqib, emulsiyalar tarkibidan dori moddasi tez va to‘liq ajralish qobiliyatiga ega bo‘lishi yoki ta’siri uzaytirilgan bo‘lishi lozim. Yuqoridagi bu omillar emulsiyalar tarkibini va texnologiyasini ishlab chiqishda hisobga olinishi zarur. Bunda YUFMlarning va erituvchilarning dorilarning biosamaradorligiga ta’siri bo‘lishi mumkinligini unutmaslik lozim. Masalan, propilenkglikol, polietilenoksid (PEO), dimetilsulfoksid, glitserin membrananing struktura holatiga va ichki to‘qima suviga ta’sir ko‘rsatadi. Glyukokortikoidli retseptorlar eritmaning ionli kuchiga, kalsiy va magniy ionlari konsentratsiyasiga, xelat moddalarga, glitseringa sezgir bo‘lishadi. Ya’ni yordamchi moddalarni qo‘shish so‘rilishni va terapevtik ta’sirni kuchaytirishi yoki pasaytirishi mumkin.

Emulsiyalarni YUFMlarning alohida guruhlari bilan turg‘unligi oshirilganda emulsiyalarning dispersligi, turg‘unligi, solishtirma elektr o‘tkazuvchanligi m/s va s/m emulgatorlarini gidrofil-lipofil balansiga bog‘liq ekanligi aniqlangan. Gidrofil-lipofil balansli emulgatorlar nomenklaturasi juda kam. Shunga qaramasdan emulsiyalar tarkibini kritik gidrofil-lipofil balansi asosida aniqlash eng asosiy va ko‘p qo‘llaniladigan usullar qatoriga kiradi.

Emulsiyalarning muayyan tarkibini ishlab chiqishda triangulyar diagramma usuli ham qo‘llaniladi. Ammo, bu uslub ko‘p qirrali izlanishlar natijalari bo‘lib, ko‘p axborot bersa ham, uni bajarish qiyinligi bu usulni qo‘llashni chegaralab qo‘yadi.

Emulsiyalar tarkibini tanlashning eng istiqbolli usullaridan biri inversiya fazasining haroratini aniqlash asosidagi usul hisoblanadi. Fazalar hajm, haroratga bog‘liq bo‘lib, Bankroft qonuniga bo‘ysunadi. Qattiq emulgatorlar bilan stabilizatsiya qilingan emulsiyalarda inversiya fazasi muomilasi zarrachalarning namlanishining ikki faza oralig‘idagi nisbatiga bog‘liq bo‘ladi.

Ba’zi bir adabiyotlarda emulsiyalarning turg‘unligi unga ikki xil m/s va s/m emulgatorlarini qo‘shish hisobiga oshirish mumkinligi keltirilgan. Bunda emulgatorlar orqali

tartibli uchinchi faza yuzaga keladi. Bu fazalar elektron mikroskopiya va strukturaviy rengten tahlillari bilan o‘rganilgan. Moddalarning suyuqkristallik (mezomorf) holati deb, suyuqlik va qattiqlik xossalari orasidagi struktura holati tushiniladi. Bunda krisstallarda molekulalar tartibli joylashgan bo‘ladi. Suyuq kristallarda esa, molekulalarga mo‘ljal tartibli bo‘ladi, ammo ularning joylashishida korrelyasiya bo‘lmaydi. Bunda molekulalar o‘zaro aralashib ketishi mumkin, lekin mezofazalarda turli yo‘nalishlardagi fizik xossalarni tavsiflovchi anizotropiya saqlanadi.

Liotrop suyuq kristallar ikki yoki undan ko‘p komponentli sistemalar bo‘ladi. Ular YUFM larning difil molekulalarini suvda yoki boshqa polyar erituvchilarda erigan eritmalarida hosil bo‘ladi. Ular o‘z navbatida suv bilan aralashadi. Suyuq kristallar turli holatda (mezofazada) uchrashi mumkin. YUFMlar turidan va qo‘shilgan suv miqdoridan kelib chiqib liotrop fazalar turli strukturalar hosil qilishi mumkin.

Sferik mitsellalardan farqli o‘laroq suyuq liotrop kristallar ko‘proq YUFM molekulasini zich qadoqlash qobiliyatiga ega bo‘ladi va ko‘proq anizotropiya holati kuzatiladi. Natijada bu holatlar sfera ko‘rinishisiz shaklga ega bo‘ladi va o‘zaro bo‘shliq orqali to‘r hosil qiladi.

Shunday qilib, emulsiya texnologiyasini ishlab chiqishda quyidagi masalalarni yechish talab etiladi: muayyan tarkib tanlash, tayyorlash texnologiyasi jarayonini aniqlash, muayyan dispergirlash usulini qo‘llash va kerakli dastgohlar bilan ta’minlash.

Muayyan tarkib tanlash bilan texnologiyani soddalashtirish mumkin bo‘ladi. Masalan, kritik gidrofil-lipofil balansi saqlanganda o‘zi emulgirlash xossasiga ega bo‘ladi va natijada gomogenizatorlarni qo‘llash kerak bo‘lmay qoladi.

Texnologik jarayonni to‘g‘ri tanlashga harorat rejimi, emulgatorlarni asosga kiritish va ularni birlamchi lokalizatsiya qilish, emulsiyalarni qaytmas fazalarda olish va boshqalar kiradi. Bir qator hollarda bu emulsiyalarning xossalariga ta’sir ko‘rsatishi mumkin, ammo emulgirlashda energetik sarfni kamaytirib dispergirlash effektini oshiradi

. *Dispergirlash usulini va dastgohlarni tanlash* , shuningdek uni qo‘llash ko‘pgina adabiyotlarda keltirilgan.

17- Ma'ruza

Surtmalardan dori moddasini ajralib chiqishini aniqlash

Reja:

1. Yumshoq dorilar haqida tushuncha
2. Rektal jori shakllaridan dori moddasini ajralib chiqishini aniqlash usuli
3. Shilliq qavatlar va teriga qo‘yiladigan va yumshoq dori shakllari

Asosiy matn

Yumshoq dori turlari, xususan rektal dori shakllari alohida va sistemali ta’sir ko‘rsatishi mumkinligi biofarmatsevtik nuqtai nazardan ahamiyatli hisoblanadi. Rektal yo‘l bilan suppozitoriylardan tashqari surtmalar, klizmalar, turli tamponlar, ko‘piklar, kapsulalar va boshqalar organizmga yuboriladi. To‘g‘ri ichak shillig‘i muhitining pH ko‘rsatkichi 7,6-7,9 ga teng. Shamollash davrida esa bu ko‘rsatkich 6,3-6,6 ga teng bo‘ladi. Shu sababli dori vositasi bu yerga tushganida muhitni o‘zgartirib yuborishi mumkinligini unutmaslik lozim bo‘ladi. Yuqoridagi hollarda dori vositasining to‘g‘ri taqsimlanishi va so‘rilishini boshqarish uchun kerakli choralar ko‘rilishi talab etiladi. Rektal dori preparatlari tarkibiga kirgan YUFMlar ichak shilliq suyuqligi bilan o‘zaro ta’sirga uchrab yuza tarangligini pasaytiradi va bu bilan ichakdagi to‘qimalar o‘tkazuvchanligini oshiradi.

Rektal dori preparatlarining absorbsiyasi asosan to‘g‘ri ichakning yuqorigi qismi hisoblanadi va bu o‘z navbatida dori moddasining qon oqimiga tushishini va bir qismi jigardan

o‘tishini bildiradi. Rektal dori preparatining absorbsiyasi natijasida birinchi fazada jigarga atigi 20% tushadi. Peroral dori preparatlari esa bu fazada 100% jigarga kelib tushadi. Rektal dori turlari tarkibiga emulgatorlarning qo‘shilishi bilan absorbsiyalanuvchi vositalar miqdori 45% gacha ortishi mumkin.

Barcha dori preparatlari kabi rektal dori preparatlarida ham absorbsiya jarayoniga dori moddasining eruvchanligi, uning molekulasining o‘lchami, zarrachalar o‘lchami, dori vositalarining asos bilan o‘zaro ta’siri kabilar ta’sir ko‘rsatadi. Agarda asos suvda erimasa undagi dori vositasi diffuziya orqali absorbsiyaga uchraydi. Agarda asos suvda erisa, absorbsiya erish tezligiga bog‘liq bo‘ladi.

Rektal dori preparatlarini biologik samaradorligini asoslash qiyin bo‘lishiga qaramasdan, asosga qarab shularni aytish mumkin: agar dori vositasi suvda qancha yaxshi erisa uning so‘rilishi shuncha tez bo‘ladi. Rektal dorilar so‘rilishida rektal suyuqlik konsentratsiyasi alohida ahamiyat kasb etadi. Konsentratsiya qancha yuqori bo‘lsa membrana orqali dori vositasining o‘tishi shuncha tez bo‘ladi.

Suppozitoriylar muayyan tarkibini tanlashda asos miqdori va tabiati, yordamchi moddalar va dori vositasi xususiyatlari, texnologik jarayon kabilar ahamiyatli hisoblanadi. Asosning strukturaviy – mexanik xossalarini yaxshilash maqsadida asosga alyuminiy stearat, magniy stearat va boshqa moyli kislotalarning tuzlari qo‘shiladi.

Yumshoq dori turlaridan linimentlar, surtmalar, kremlar,gellar va pastalar inson organizmi yuzasiga qo‘yiladigan dori turlariga kiradi. Ma’lumki ular asos va yordamchi moddalardan tashkil topgan bo‘ladi.

- yumshoq asos-tashuvchilar (vazelin, lanolin)
- suyuqlanish harorati va yopishqoqlikni oshiruvchilar
- gidrofob erituvchilar
- emulgatorlar
- gel hosil qiluvchilar
- antimikrob xususiyatli konservantlar
- antioksidantlar
- solyubilizatorlar
- muzlatuvchilar
- pH muhitni normallashtiruvchilar

Liniment, surtma va kremlarda eruvchan dori moddasining asosiy omillardan biri uning dissotsiatsiya ko‘rsatkichi hisoblanadi. Esdan chiqarmaslik kerakki, biomembranalardan faqat dissotsiyalanmagan molekulagina o‘ta oladi. Dorivor moddaning diffuziya koeffitsienti muhit va uning molekulasining kattaligiga bog‘liq bo‘ladi. Surtmalarda dori vositaning absorbsiyasi to‘g‘ridan-to‘g‘ri ularda erigan moddaning konsentratsiyasiga bog‘liq bo‘ladi.

Yumshoq dori turlarida dori vositalarining ajralib chiqish tezligi va biologik samaradorligiga solyubilizatsiya usuli va asosning yopishqoqligi ta’sir ko‘rsatadi. Dori vositasining surtmalardan so‘rilishiga ular tarkibidagi faollashtiruvchilarning ta’siri katta bo‘ladi. Surtmalarni tayyorlash texnologiyasi ham biologik samaradorlikka o‘z ta’sirini ko‘rsatadi.

Rektal dori shakllaridan dori moddasining ajralib chiqishi

Dori moddasining rektal dori turlaridan ajralib chiqish tezligini asosning dori moddasini ajratib chiqarish qobiliyati bilan baholanadi. Rektal dori turlaridan dori moddasining ajralishini o‘rganadigan asosan ikkita usul mavjud: instrumental (in vitro) va biologik (in vivo). Solishtirma tadqiqotlarda fizik-kimyoviy va mikrobiologik usllarga tayanadigan in vitro usuli qo‘llaniladi. Agarli plastinka usuli keng tarqalgan usul bo‘lib, surtmalar usulidan suppozitoriya massasini agarli gel surtish bilan farqlanadi.

Retseptor faza bilan yaxshi kontaktda bo‘lishi uchun suppozitoryalar yumshatiladi (isitiladi). Diffuziya darajasi bo‘yalgan qismning qotishi bilan aniqlanadi. Agar ta’sir etuvchi modda antiseptik yoki bakteritsid xossaga ega bo‘lsa, ***mikrobiologik test*** qo‘llaniladi. Suppozitoriylar uchun:

- to‘g‘ri diffuziya usuli
- membrana orqali diffuziya
- xromatografiya usuli kabilarni ham ishlatish mumkin

Sobiq SSSRning XI davlat farmakopeyasi ***Kruvchinskiy*** usulini tavsiya etadi. Bu usul tabiiy yoki sun’iy materiallardan tayyorlangan yarimo‘tkazgich membranadan dori moddasining dializiga asoslangan.

Rivojlangan davlatlar AQSH, Germaniya, Yaponiya kabilarda boshqa usullarga ko‘proq tayanishadi. Ular suppozitoriylar uchun *parchalanish* va *eruvchanlikni* o‘rganish yetarli ekanini aytishadi. Parchalanishni ma’lum vaqtda o‘rganish *rektal* yoki *vaginal* dorilarning eksperimental sharoitda suyuq muhitda yumshaydimi yoki parchalanadimini o‘rganadi.

Namunalar parchalandi deb quyidagi hollarda hisoblanadi:

a) to‘liq eriganligi kuzatilsa;

b) suppozitoriya komponentlari bo‘lgan yog‘li moddalar suyuqlik yuzasida yig‘ilsa, erimagan zarrachalar esa cho‘ksa, eruvchan zarrachalar esa erib ketsa;

v)yumshagan namunalar komponentlari to‘liq ajraladigan yoki suppozitoriyaning qattiq yadrosi yo‘qoladigan o‘zgarib turuvchi shaklga o‘tsa.

Usul. Uchta suppozitoriya o‘rganiladi. Har bir namuna moslamaning quyi diskiga joylashtiriladi va moslama uskunaning silindriga joylashtiriladi va qattiqlanadi. Uskuna suvli rezervuarga tushiriladi va tadqiqot boshlanadi.

Asbob har 10 daqiqada aylantiriladi. Umumiy yoki xususiy maqolada keltirilgan vaqt o‘tgach namunalar o‘rganiladi. Agarda barcha namunalar parchalangan bo‘lsa, preparat talabga javob beradi. Shamchalar parchalanishini aniqlovchi PTS WO asbobi oddiy eritish hammomida ishlaydi. Uning yacheykasi eritish uchun oddiy idishga solinadi aralashtirgich gorizontal aylanuvchi dializ yacheykasi bilan ulanadi. Ta’sir etuvchi membrana yacheykasi orqali diffuziyalanadi. Eruvchanlikni Ukraina DFsi bo‘yicha suppozitoriylarni eruvchanligi tekshirilganda qattiq dori turlariga mo‘ljallangan o‘tkazuvchi asbob qo‘llanilishi tavsiya etiladi. Ammo maxsus kyuveta ishlatilishi kerak bo‘ladi. Namuna olish va olingan natijalarni baholash. Namuna olingan miqdor bilan bir qatorda erish muhitiga kompensatsiya qilish maqsadida erituvchi (olingan namuna miqdorida) solib turiladi yoki kerakli hisob kitob qilinishi talab etiladi. Olingan namuna inert filtrdan foydalanib filtrlanadi. Bunda filtr teshiklariga alohida e’tibor beriladi. Filtr teshigi biofaol moddani absorbsiya qilmasligi kerak.

18- Ma'ruza

Shilliq qavat va teriga surtish uchun mo‘ljallangan dori vositalari

Reja:

1. Yumshoq dorilar haqida tushuncha
2. Shilliq qavat va teriga surtish uchun mo‘ljallangan dori vositalari

Asosiy matn

Yumshoq dori turlaridan linimentlar, surtmalar, kremlar,gellar va pastalar inson ***organizmi yuzasiga*** qo‘yiladigan dori turlariga kiradi

Yumshoq dori turlari, xususan rektal dori shakllari alohida va sistemali ta’sir ko‘rsatishi mumkinligi biofarmatsevtik nuqtai nazardan ahamiyatli hisoblanadi. Rektal yo‘l bilan suppozitoriylardan tashqari surtmalar, klizmalar, turli tamponlar, ko‘piklar, kapsulalar va boshqalar organizmga yuboriladi. To‘g‘ri ichak shillig‘i muhitining pH ko‘rsatkichi 7,6-7,9 ga teng. Shamollash davrida esa bu ko‘rsatkich 6,3-6,6 ga teng bo‘ladi. Shu sababli dori vositasi bu yerga tushganida muhitni o‘zgartirib yuborishi mumkinligini unutmaslik lozim bo‘ladi. Yuqoridagi hollarda dori vositasining to‘g‘ri taqsimlanishi va so‘rilishini boshqarish uchun kerakli choralar ko‘rilishi talab etiladi. Rektal dori preparatlari tarkibiga kirgan YUFMlar ichak shilliq suyuqligi bilan o‘zaro ta’sirga uchrab yuza tarangligini pasaytiradi va bu bilan ichakdagi

to‘qimalar o‘tkazuvchanligini oshiradi.

Ma’lumki ular asos va yordamchi moddalardan tashkil topgan bo‘ladi.

Yordamchi moddalar o‘zlarining funksional vazifalari bo‘yicha quyidagilarga bo‘linadi:

- yumshoq asos-tashuvchilar (vazelin, lanolin)
- suyuqlanish harorati va yopish
- qoqlikni oshiruvchilar
- gidrofob erituvchilar
- suv va gidrofil erituvchilar mulgatorlar
- gel hosil qiluvchilar
- antimikrob xususiyatli konservantlar
- antioksidantlar
- solyubilizatorlar
- muzlatuvchilar
- pH muhitni normallashtiruvchilar.

Liniment, surtma va kremlarda eruvchan dori moddasining asosiy omillardan biri uning ***dissotsiatsiya ko‘rsatkichi*** hisoblanadi. Esdan chiqarmaslik kerakki, biomembranalardan faqat ***dissotsiyalanmagan*** molekulagina o‘ta oladi.

Dorivor moddaning diffuziya koeffitsienti muhit va uning molekulasining kattaligiga bog‘liq bo‘ladi. Surtmalarda dori vositaning absorbsiyasi to‘g‘ridan-to‘g‘ri ularda erigan moddaning konsentratsiyasiga bog‘liq bo‘ladi. Yumshoq dori turlarida dori vositalarining ajralib chiqish tezligi va **biologik samaradorligiga *solyubilizatsiya usuli*** va ***asosning yopishqoqligi*** ta’sir ko‘rsatadi.

Dori vositasining surtmalardan so‘rilishiga ular tarkibidagi ***faollashtiruvchilarning ta’siri*** katta bo‘ladi. Surtmalarni tayyorlash ***texnologiyasi*** ham biologik samaradorlikka o‘z ta’sirini ko‘rsatadi.

Surtmalarning biosamaradorligini in vitro usulida aniqlash

In vitro usulida surtmalardan ta’sir etuvchi moddalarni ajralib chiqish tezligi baholanadi.

1-usul: agar-agarga to‘g‘ri diffuziya usuli. Agar-agarga ta’sir etuvchi moddaga mos keluvchi reaktiv solinadi. Ta’sir etuvchi moddani agar-agarga diffuziya tezligi uning turli xil rangga bo‘yalganligiga qarab o‘lchanadi.

2-usul: dori moddalarni membranalar orqali o‘tishiga asoslangan (Kruvchinskiy usuli). Dorivor moddalarni surtmalardan ajralib chiqish tezligini aniqlash uchun belgilangan vaqt oralig‘ida muhitdan namunalar olinib, maxsus formula orqali dori moddani necha foizi yoki gramm miqdori muhitga o‘tgani aniqlanadi va maxsus chizmalar yoki jadvallar tuziladi. Membrana sifatida sellofan plyonkasi qo‘llanilishi mumkin.

Surtmalarning biosamaradorligini in vivo usulida baholash in vitro usullari yordamida surtmalarning biosamaradorligini to‘liq baholanishi imkoniyatini bermaydi. Shuning uchun in vivo usullari qo‘llaniladi. Ularning bir necha turlari ishlatiladi.

So‘rilgan dori moddalarni miqdorini aniqlash

Odamning yoki hayvonlarning terisiga belgilangan miqdorda surtma surtiladi va shu joyga bosim (100 mm simob ust) ta’siri ko‘rsatiladi.

Teri ostiga so‘rilgan moddalarning miqdori surtma namunalarining qoldig‘i bo‘yicha aniqlanadi (ya’ni teriga surtilgan surtmani namunasini va so‘rilmagan qoldig‘ining ayirmasi bo‘yicha). Gistologik tekshirishlar bo‘yicha.

Agar-agar geliga diffuziya usulining mohiyati. 1. Surtma dori shaklining biosamaradorligini 2% agar-agar geliga to‘g‘ri diffuziya usuli bilan aniqlash. Buning uchun 5 % salitsil kislotasi surtmasi turli xil asoslarda tayyorlanadi:

1.Vazelin

2.Vazelin-lanolin (1:1)

3.Emulsion asos

Aniqlanishi: avval 30 ml 2% agar-agar geli tayyorlanadi. Buning uchun idishga 0,6 g agar-agar solinib, ustiga xona haroratidagi tozalangan suv quyiladi va 30 daqiqaga bo‘kish uchun qoldiriladi. So‘ng 1-2 daqiqa qaynatib, suv bilan hajmi 30 mlgacha yyetkaziladi. Sovutilgan agar geliga 1 ml 5 % temir (III) xlorid indikatori solinadi, aralashtiriladi va Petri idishi yoki bir xil diametrli probirkalarga iliq holda quyiladi. So‘ng muzlatgichga 10-15 daqiqaga qo‘yiladi va turli asoslardagi 5% salitsil kislotasi saqlagandan kremdan 2 gdan probirkadagi 2% agar geli ustiga solinadi va 0,5; 1; 2 soat mobaynida salitsil kislotaning diffuziya tezligi millimetrli shkala yordamida binafsha rangga bo‘yalgan maydonini o‘lchash yordamida aniqlanadi.

Petri idishiga 3-5 mm qalinlikda 2% agar geli quyiladi va sovuganidan keyin bir xil chuqurcha hosil qilib 2 gdan 5% salitsil kislotasining kremi solinadi va 0,5, 1, 2 soatdan so‘ng bo‘yalgan maydon hajmi o‘lchanadi. Olingan natija bo‘yicha chizma chiziladi va diffuziya koeffitsenti (K) quyidagi tenglama orqali hisoblanadi:

$$K = \frac{U}{X};$$

Bunda : U - diffuziya chuqurligi mm,
X - diffuziya vaqti,soat,
K - diffuziya koeffitsenti

Ikki xil aniqlash usullari orqali olingan natijalar solishtiriladi. Ushbu usul dori moddalarni indikatorlar bilan rang hosil qilishiga asoslangan.

2. Dorivor moddaning 10% borat kislota surtmasidan ajralib chiqish dinamikasiga yordamchi moddalar - asosning ta’sirini o‘rganish (Kruvchinskiy usuli bilan). Kruvchinskiy usulini qo‘llab borat kislotani 10% surtmasidan ajralib chiqish tezligiga asos ta’sirini o‘rganish. Olingan natijalar bo‘yicha jadvalni to‘ldirish va chizma chizib, xulosa chiqarish.

10% borat kislotasining surtmasi vazelin, vazelin-lanolin, emulsion asoslarda tayyorlanadi. Dori moddaning umumiy miqdori 5% dan yuqori bo‘lganligi sababli, borat kislotasini maydalash uchun 1/2 qism eritilgan asos bilan 2 daqiqa davomida maydalanadi. So‘ng asosning qolgan qismi qo‘shiladi.[2]

Aniqlash mohiyati: borat kislotasining ajralib chiqishi naychali dializ usulida yarim o‘tkazuvchan (sellofan) membranadan tozalangan suvga o‘tishi o‘rganiladi. Turli asoslarda tayyorlangan surtmalar 5,0 gdan tekis qilib sellofanga surtiladi va dializ nayiga mahkamlanadi. Dializ nayining va muhitining harorati 37±0,5 C, dializ muhitining hajmi esa 25 ml. Kimyoviy shisha idishga dializ muhiti solinib, unga nay 2 mm tushib turadigan qilib joylashtiriladi. Asbob 37±0,5 C haroratli termostatga qo‘yiladi va har 0,5; 1; 1,5 soatda 5 ml dializatdan namunalar olinadi. Dializatning hajmi o‘zgarmasligi uchun olingan namunaga teng miqdorda suv quyilib turiladi. Namunaga 10 ml oldindan fenolftalein bo‘yicha neytrallashtirilgan glitserin qo‘shiladi va 0,01 M natriy gidroksid eritmasi bilan pushti rang hosil bo‘lguncha titrlanadi. So‘ng eritmaga 5 ml neytrallashtirilgan glitserin qo‘shiladi va rangi o‘chib ketsa, titrlash davom etadi. Shu tartibda ohirgi 5 ml glitserin rangini o‘zgartirmaguncha titrlanadi. 1 ml 0,01 M natriy gidroksid 0,0006183 borat kislotasiga teng.

Olingan natija bo‘yicha chizma chiziladi va asosning dorivor moddani surtmadan ajralib chiqish tezligiga ta’siri o‘rganiladi.[3]

19 - Ma’ruza

Rektal dori vositalaridan dori moddasini ajralib chiqishini aniqlash

Reja:

1. Rektal dori shakllarini erishi

2. Rektal dori vositalaridan dori moddasini ajralib chiqishini aniqlash

Asosiy matn

Rektal dori turlari alohida va sistemali ta’sir ko‘rsatishi mumkinligi biofarmatsevtik nuqtai nazardan ahamiyatli hisoblanadi Rektal yo‘l bilan suppozitoriylardan tashqari surtmalar, klizmalar, turli tamponlar, ko‘piklar, kapsulalar va boshqalar organizmga yuboriladi. To‘g‘ri ichak shillig‘i muhitining pH ko‘rsatkichi 7,6-7,9 ga teng. Shamollash davrida esa bu ko‘rsatkich 6,3-6,6 ga teng bo‘ladi. Shu sababli dori vositasi bu yerga tushganida muhitni o‘zgartirib yuborishi mumkinligini unutmaslik lozim bo‘ladi. Yuqoridagi hollarda dori vositasining to‘g‘ri taqsimlanishi va so‘rilishini boshqarish uchun kerakli choralar ko‘rilishi talab etiladi. Rektal dori preparatlari tarkibiga kirgan YUFMlar ichak shilliq suyuqligi bilan o‘zaro ta’sirga uchrab yuza tarangligini pasaytiradi va bu bilan ichakdagi to‘qimalar o‘tkazuvchanligini oshiradi Rektal dori preparatlarining absorbsiyasi asosan to‘g‘ri ichakning yuqorigi qismi hisoblanadi va bu o‘z navbatida dori moddasining qon oqimiga tushishini va bir qismi jigardan o‘tishini bildiradi.

Rektal dori preparatining absorbsiyasi natijasida birinchi fazada jigarga atigi 20% tushadi. Peroral dori preparatlari esa bu fazada 100% jigarga kelib tushadi. Rektal dori turlari tarkibiga emulgatorlarning qo‘shilishi bilan absorbsiyalanuvchi vositalar miqdori 45% gacha ortishi mumkin. Barcha dori preparatlari kabi rektal dori preparatlarida ham absorbsiya jarayoniga dori moddasining eruvchanligi, uning molekulasining o‘lchami, zarrachalar o‘lchami, dori vositalarining asos bilan o‘zaro ta’siri kabilar ta’sir ko‘rsatadi. Agarda asos suvda erimasa undagi dori vositasi diffuziya orqali absorbsiyaga uchraydi. Agarda asos suvda erisa, absorbsiya erish tezligiga bog‘liq bo‘ladi. Rektal dori preparatlarini biologik samaradorligini asoslash qiyin bo‘lishiga qaramasdan, asosga qarab shularni aytish mumkin: agar dori vositasi suvda qancha yaxshi erisa uning so‘rilishi shuncha tez bo‘ladi. Rektal dorilar so‘rilishida rektal suyuqlik konsentrasiyasi alohida ahamiyat kasb etadi. Konsentratsiya qancha yuqori bo‘lsa membrana orqali dori vositasining o‘tishi shuncha tez bo‘ladi. Suppozitoriylar muayyan tarkibini tanlashda asos miqdori va tabiati, yordamchi moddalar va dori vositasi xususiyatlari, texnologik jarayon kabilar ahamiyatli hisoblanadi. Asosning strukturaviy – mexanik xossalarini yaxshilash maqsadida asosga alyuminiy stearat, magniy stearat va boshqa moyli kislotalarning tuzlari qo‘shiladi

Shamcha dori turlari alohida va sistemali ta’sir ko‘rsatishi mumkinligi biofarmatsevtik nuqtai nazardan ahamiyatli hisoblanadi. Rektal yo‘l bilan suppozitoriylardan tashqari surtmalar, klizmalar, turli tamponlar, ko‘piklar, kapsulalar va boshqalar organizmga yuboriladi. To‘g‘ri ichak shillig‘i muhitining pH ko‘rsatkichi 7,6-7,9 ga teng. Shamollash davrida esa bu ko‘rsatkich 6,3-6,6 ga teng bo‘ladi. Shu sababli dori vositasi bu yerga tushganida muhitni o‘zgartirib yuborishi mumkinligini unutmaslik lozim bo‘ladi. Yuqoridagi hollarda dori vositasining to‘g‘ri taqsimlanishi va so‘rilishini boshqarish uchun kerakli choralar ko‘rilishi talab etiladi.

Shamcha dori vositalari tarkibiga kirgan dorivor moddalar ichak shilliq suyuqligi bilan o‘zaro ta’sirga uchrab yuza tarangligini pasaytiradi va bu bilan ichakdagi to‘qimalar o‘tkazuvchanligini oshiradi. Shamcha dori vositalarining absorbsiyasi asosan to‘g‘ri ichakning yuqorigi qismi hisoblanadi va bu o‘z navbatida dori moddasining qon oqimiga tushishini va bir qismi jigardan o‘tishini bildiradi. Shamcha dori preparatining absorbsiyasi natijasida birinchi fazada jigarga atigi 20% tushadi. Shamcha dori turlari tarkibiga emulgatorlarning qo‘shilishi bilan absorbsiyalanuvchi vositalar miqdori 45% gacha ortishi mumkin. Barcha dori preparatlari kabi shamcha dori preparatlarida ham absorbsiya jarayoniga dori moddasining eruvchanligi, uning molekulasining o‘lchami, zarrachalar o‘lchami, dori vositalarining asos bilan o‘zaro ta’siri kabilar ta’sir ko‘rsatadi.

Agarda asos suvda erimasa undagi dori vositasi diffuziya orqali absorbsiyaga uchraydi. Agarda asos suvda erisa, absorbsiya erish tezligiga bog‘liq bo‘ladi. Shamcha dori preparatlarini biologik samaradorligini asoslash qiyin bo‘lishiga qaramasdan, asosga qarab shularni aytish mumkin: agar dori vositasi suvda qancha yaxshi erisa uning so‘rilishi shuncha tez bo‘ladi. Shamcha dorilar so‘rilishida rektal suyuqlik konsentratsiyasi alohida ahamiyat kasb etadi.

Konsentratsiya qancha yuqori bo‘lsa membrana orqali dori vositasining o‘tishi shuncha tez bo‘ladi. Shamchalar muayyan tarkibini tanlashda asos miqdori va tabiati, yordamchi moddalar va dori vositasi xususiyatlari, texnologik jarayon kabilar ahamiyatli hisoblanadi. Asosning strukturaviy – mexanik xossalarini yaxshilash maqsadida asosga alyuminiy stearat, magniy stearat va boshqa moyli kislotalarning tuzlari qo‘shiladi

Shamchalar bu – uy haroratida qattiq, tana haroratida eriydigan, dozalargan bo‘lingan, tanadagi har-xil tabiiy yoki biror kasallik natijasida sodir bo‘lgan bo‘shliqlarga qo‘yiladigan dori shaklidir.

Ishlatilishi va tayyorlanishiga ko‘ra shamchalar quyidagilarga bo‘linadi:

1. Rektal– suppositoria rectalia (to‘g‘ri ichakka mo‘ljalangan)

2.Vaginal – suppositoria vaginalia (ayollarning tanosil a’zolariga qo‘yishga mo‘ljallangan)

3.Tayoqchalar - suppositoria bacilli (siydik yo‘llariga, eshitish yo‘llari naylariga, bachadon kanaliga qo‘yish uchun mo‘ljallangan)

Rektal shamchalar - konussimon, uchi uchli silindrsimon yoki torpedasimon ko‘rinishda bo‘lib, ularning uzunligi - 2,5 dan 4 sm gacha, diametri 1,5 sm, massasi -1,0 dan 4,0 g gacha, bolalar uchun esa - 0,5 dan 1,5 g gacha bo‘lish ruxsat etilgan.

Agarda retseptda rektal shamchaning og‘irligi ko‘rsatilmagan bo‘lsa, unda 3,0 gdan tayyorlanadi. Bolalarga mo‘ljallangan shamchalarning og‘irligi retseptda ko‘rsatilishi shart.

Vaginal shamchalar - sharsimon (globuli), tuxumsimon (ovula) va uchi yumaloqlangan yassi (pessaria) ko‘rinishda bo‘lib, massasi – 1,5 dan 6,0 g gacha bo‘ladi.

Agar retseptda ularning og‘irligi ko‘rsatilmagan bo‘lsa 4,0 gdan tayyorlanadi.

Tayoqchalar – odatda uchli silindr shaklida bo‘lib, yo‘g‘onligi va uzunligi retseptda ko‘rsatilishi shart. XI DF bo‘yicha ularning diametri - 1 smdan oshmasligi, uzunligi - 10 smdan oshmasligi kerak, massasi esa – 0,5 dan 1,0 g gacha bo‘ladi.

Shamchalarning turlari va yuborish yo‘llari turli xil bo‘lishiga qaramay, ular bitta umumiy xarakterga ega: xona haroratida qattiq, tana bo‘shliqlariga yuborilganda esa suyuqlikka aylanadi.

Shamchalarga qo‘yiladigan talablar

1. Shamchalarning tashqi ko‘rinishi va massasidan qat’iy nazar, ularning og‘irlikdan chetlanishi ±5 dan oshmasligi kerak;
2. Tarkibidagi dori moddalarining miqdori aniq dozalarga bo‘lishi kerak;
3. Retseptda ko‘rsatilgan asosning miqdori va og‘irligi, vrachning ruxsatisiz kamaytirilishi kerak emas;
4. Tayyor shamcha to‘g‘ri va bir xil shaklga ega bo‘lgan, ta’sir etuvchi moddasi bir xilda tarqalgan, ma’lum qattiqlikka ega va tana haroratida erishi, g‘ovaklarsiz va yaltirab turishi kerak;

Asoslarga qo‘yiladigan talablar

- Xona haroratida deyarli qattiq va 37^{o}C dan yuqori bo‘lmagan haroratda erishi, ya’ni asos qattiq holatdan suyuq holatga tezda o‘ta olishi, qovushqoq, hidsiz, dori moddani shilliq qavat orqali so‘rilishini ta’minlay olishi kerak;
- Kimyoviy va farmakologik tomondan indefferent bo‘lishi, shilliq qavatni qitiqlamasligi va tashqi omillar (issiqlik, namlik, nur, havodagi kislorod va mikroorganizmlar) ta’sirida o‘zgarmasligi kerak;
- Ko‘p miqdordagi dori moddalari bilan oson aralashishi va kerakli shaklga oson o‘tishi, ular bilan ta’sirlashmasligi va saqlanish vaqtida o‘z shaklini yo‘qotmasligi kerak;
- Undan dori moddasini oson ajralib chiqishi va farmakologik ta’sirini tezda ko‘rsatishi kerak. Asoslarning sifati MTX asosida tekshiriladi.

Hozirgi paytda shamchalarni tayyorlash uchun juda katta assortimentli asoslar ishlatiladi. Ularni fizik-kimyoviy xossalariga qarab 2 guruhga bo‘linadi: gidrofob va gidrofil tabiatli asoslarga.

Gidrofob asoslar

Gidrofob asoslar sifatida tibbiyotda ishlatishga ruxsat etilgan quyidagi asoslar kiradi: bu kakao moyi, gidrogenizirlangan o‘simlik va hayvon yog‘lari, butirol, subvinol, yog‘larning parafin va mum bilan aralashmalari, yog‘ va yog‘simon moddalar, ularning emulgatorlar bilan qotishmalari, qattiq yog‘ va qattiq parafin kiradi.

Agar retseptda asos ko‘rsatilmagan bo‘lsa, unda XI DF talabiga ko‘ra kakao moyi ishlatiladi.

Gidrofil asoslar

Gidrofil asos sifatida asosan jelatin-glitserinli va sovun-glitserinli asoslar keng ishlatiladi. Ushbu asoslar bilan shamcha, sharcha va tayyoqchalar faqat quyish usuli bilan tayyorlanadi.

Jelatin-glitserinli asos (Massa gelatinosa)-

1 qism - jelatin

2 qism –suv

5 qism –glitserindan iborat

Sovun-glitserinli asos (Massa sapo-glycerinata) –ushbu asos sovun eritmasi va glitserindan iborat bo‘lib, X DF da 20 ta shamcha uchun tarkibi quyidagichadir:

60 gramm – glitserin

2,6 gramm – natriy karbonat (kristtal tuzlisi)

5,0 g – stearin kislotasi

20 - Ma’ruza

Suyuq dori shakllari sifat ko‘rsatkichlari va ularning biologik samaradorligini aniqlash

Reja:

1. Suyuq dori shakllari
2. Eritmalarda yordamchi moddalar va ularning biologik samaradorlikka ta’siri

Asosiy matn

Eritmalar, emulsiyalar, suspenziyalar va turli dozalangan dori turlari (tabletkalar, granulalar, kapsulalar, pilyular va boshqalar) peroral qabul qilinadi. Ularning tarkibidagi dori vositasi oshqozon-ichak traktining turli qismlarida so‘rilishi mumkin, chunki uning membranasi shunga moslashgan bo‘ladi. Ammo, asosiy absorbsion organ bo‘lib ingichka ichakning yuqorigi bo‘limi hisoblanadi. Ma’lum bir darajada dorilar kislotali muhitda eriganda va muayyan tarqalish koeffitsientiga ega bo‘lganda absorbsion xususiyati namoyon bo‘lishi mumkin. Oshqozon-ichak traktining (OIT) peroral qabul qilingan dori vositasining absorbsiyasida zarur bo‘lgan bu ikki qismining anatomik va fiziologik xossasi fiziologiya va farmakologiya kurslarida bayon etilgan.

Suyuq dori shakllari

Eritmalar. Eritmalar biofarmatsevtik nuqtai nazardan qaralganda, boshqa dori turlariga qaraganda ko‘proq fiziologik va ta’sirli hisoblanadi. Eritma holida qabul qilingan dori vositalari yaxshi biologik samaradorlikka ega bo‘ladi, ya’ni tezroq so‘riladi va ta’siri tez boshlanadi. Bunga sabab dori vositasining dori turiga eritib qo‘shilganida deb hisorblanadi. Shuning uchun tayyorlanayotgan suyuq dori turida asosiy shart – uning *eruvchanlik parametri* hisoblanadi.

Eruvchanlik parametri har xil erituvchida dori vositasining farmakologik faolligi va ma’lum konsentratsiya oralig‘idagi ta’sirini aniqlash bilan belgilanadi.

Eruvchanlik moddaning kimyoviy strukturasi va uning erituvchi muhit bilan o‘zaro bog‘liqligi bilan bog‘liqdir. Dorilar texnologiyasida u dori vositasini dori preparatiga qo‘shish holatini belgilaydi. Absorbsiyaga eritmalarda dori moddasining eruvchanligidan tashqari, erituvchi tarkibi, uning pH muhiti, yopishqoqligi, yuza tarangligi kabi xossalari ham ta’sir etadi.

Ma’lumki, tozalangan suv va boshqa erituvchilar chegaralanggan eritish qobiliyatiga ega. Ko‘pincha eritmalar tayyorlashda erituvchi sifatida suv yoki suvga ko‘p moddalarning eruvchanligini yaxshilovchi etil spirti, glitserin, propilenglikol va boshqalar qo‘shib qo‘llaniladi. Shuningdek eruvchanlikni yaxshilash maqsadida kompleks hosil qiluvchilar, solyubilizatorlar, qo‘shimcha erituvchilar (mochevina, polivinilpirrolidon, polietilenglikol, dimetilsulfoksid) ishlatiladi. Bu moddalarning hammasi dori turining biosamaradorligiga o‘z ta’sirini ko‘rsatadi. Eruvchanlikni yaxshilagan holda ularning absorbsiyasini oshiradi, bu bilan ularning biosamaradorligini ham oshiradi. Ammo dori vositalari bilan komplekslar hosil qilib uni yomonlashtirishi ham mumkin.

Eruvchanlik va absorbsiya dori turlarini turg‘unligini boshqarib turuvchi o‘tkazuvchining pH muhitiga (masalan, kislotali pH muhiti alkaloid tuzlari uchun) ham bog‘liq. Yopishqoqlikni oshiruvchi moddalar absorbsiyani sekinlashtiradi, chunki yuqori yopishqoqlikka ega suyuqliklar OIT da sekin tashiladi.

Yordamchi moddalar eritmalarda va ularning biologik samaradorlikka ta’siri

Yordamchi modda	**Ta’sir mexanizmi**	**Biologik samaradorlikka (BS) ta’siri**
Erituvchilar etil spirti propilenglikol glitserin makrogel	Eruvchanlikning oshishi	Eruvchanlikning oshishi hisobiga BS ni yaxshilanishi
Solyubilizatorlar va kompleks hosil qiluvchilar tvinlar mochevina benzilbenzoat benzil spirti dimetilsulfoksid proteinlar siklodekstrinlar	Gilrofob moddalarning suvda eruvchanligi oshadi; Disperslik oshadi Komplekslar hosil bo‘ladi Eruvchanlik yuqori darajaga yetadi; Qo‘shimcha birikmalar hosil bo‘ladi	Yuqori disperslik natijasida dori vositalari tez va to‘liq so‘riladi va ularning farmakologik ta’siri kuchayadi Komplekslar va birikmalar hosil bo‘lishi bilan ularning absorsiyasi yo tezlashadi yoki sekinlashadi. Kam dozadagi qiyin eruvchi preparatlarning BS va turg‘unligi oshadi
Bufer komplekslar fosfatlar sitratlar atsetatlar	pH muhit boshqarib turiladi	Dissotsiyalangan moddalar eruvchanligi pH muhitga bog‘liq bo‘ladi
Maza va hidni yaxshilovchi korrigentlar saxaroza sorbit glyukoza mentol efir moylari va boshq.	Dori preparatining hidi va mazasi yaxshilanadi	Antibiotiklar va sulfanilamidlarning absorbsiyasini pasaytiradi
Antioksidantlar va konservantlar	Dori preparatlarida kontaminatsiyani va	Kompleks hosil bo‘lishi hisobiga absorbsiya pasayadi

natriy sulfit butiloksitoluol etilgallat benzalkoniy xlorid kaliy sorbat timol va boshq.	mikroorganizmlarni o‘sishini to‘xtatadi va turg‘unlikni oshiradi.	
Stabilizatorlar alginatlar bentonitlar polivinil spirti (PVS) polivinilpirrolidon (PVP) va boshq.	Turg‘unlik oshadi	Kompleks hosil bo‘lishi hisobiga absorbsiya pasayadi
Bo‘yovchi moddalar aramant tropeolin 00 indigokarmin kislotali qizil ruberozum va boshq.	Dori preparatining tashqi ko‘rinishi yaxshilanadi	Kompleks hosil bo‘lishi hisobiga absorbsiya pasayadi
Prolongatorlar Metilsellyuloza (MS) NaKMS Aubazidan va boshq.	Dori preparatining yopishqoqligini oshishi hisobiga ta’siri uzayadi	Yuqori yopishqoqlik absorbsiyaning pasayishiga olib keladi

Muayyan xossalarga ega bo‘ladigan suyuq dorilarni yaratishda dori vositalarining quyidagi fizik-kimyoviy xossalarini yetarli o‘rganish lozim bo‘ladi: zichlik, eruvchanlik, ho‘llanish, hajmiy ko‘rsatkichlar, shuningdek ularning eritma tayyorlash texnologik jarayonida organik bog‘lar hosil qilishi.

Dori vositalarining eritmalarda qo‘llaniladigan asosiy xarakteristikalaridan biri hajm oshishi koeffitsienti (HOK) hisoblanadi.

Analitik kattalik sifatida HOK M.B.Revzin, R.I.Alasheva, N.A.Kudakova va A.I.Bondarenko taklif etgan turli usullar bilan topilishi mumkin.

Bugungi kunda eksperimental tadqiqotlar natijasida bir qator o‘quv va ilmiy adabiyotlarda turli dori vositalarining suvli, spirtli va moyli eritmalardagi HOK ko‘rsatkichi keltirilgan.

Shuni ham esdan chiqarmaslik kerakki, dori vositasining kimyoviy strukturasi ularning dispers muhit bilan turli o‘zaro ta’sirini aniqlaydi va HOK ko‘rsatkichiga ta’sir ko‘rsatadi. Ma’lumki, noorganik tabiatli dori vositalarining suvdagi HOK ko‘rsatkichi, organik tabiatligiga qaraganda sezilarli darajada kam. Noorganik molekulalar kompakt va erituvchi strukturasi bilan oson qo‘shilib ketadi. Bir zaryadli kation saqlagan tuzlardan faqat ammoniy xloridni HOK ko‘rsatkichi bo‘yicha organik tabiatlilarga yaqinlashtirish mumkin. Bu o‘z navbatida uning molekulasining hajmi bilan tushuntiriladi.

Tarkibida kristallizatsion suv saqlagan noorganik dori vositalari soni kam emas. Kristallogidratlarda suvsizlantirilgan preparatlar bilan solishtirganda HOK ko‘rsatkichi kattaligi bo‘yicha yuqori va suv massasiga yaqin.

HOKga kimyoviy guruhlarning ta’siri ham juda qiziq. Ya’ni, aminogruppa tarkibidagi vodorodni metil gruppasiga almashtirish dori vositasining gidrofobligini sezilarli darajada oshishiga olib keladi va mos holda HOK ham oshadi. Masalan, natriy salitsilatda para holida joylashgan aminogruppa hisobiga HOK ko‘rsatkichi natriy aminosalitsilatdan 9,2% ga farqlanadi. Benzol halqasida gidroksil gruppalar sonining ortishi gidrofillikni oshiradi, ya’ni HOK kamayadi. U fenolga nisbatan rezorsinda u 11,9, gidroxinonda 15,9, taninda 20,7% past bo‘ladi. Polyarlikning kamayishi HOKning oshishiga olib keladi (masalan, aminokapron kislotasi organik kislotalar bilan solishtirilsa).

Eriydigan sulfanilamidlar guruhida HOKga ta’sirni tiazol gruppasi bilan solishtirilganda

faqat tiodiazol gruppasida (etazol-natriy) kuzatiladi.

Agarda dori preparati kompleks hisoblansa, unda HOK kattaligi o‘sha, ya’ni preparat tarkibida ko‘proq miqdorda bo‘lgan komponentga to‘g‘ridan-to‘g‘ri bog‘liq bo‘ladi. Masalan, quruq ekstraktlar tarkibida suyultiruvchi sifatida sut qandi bo‘ladi. Shuning uchun HOK ko‘rsatkichi, ekstragent moddalar hisobiga bir muncha pasaygan, mana shu sut qandiga bog‘liq bo‘ladi.

HOKning moddalar strukturasiga bog‘liqligi holati kuzatiladigan boshqa erituvchilarda (spirtli, moyli) ham kuzatiladi.

Shunday qilib, turli dori vositalari turli HOK ko‘rsatkichiga ega bo‘lib, suyuq dori preparatlari tayyorlanganda hisobga olinishi kerak. HOK ko‘rsatkichlari bo‘yicha funksional gruppalar inkrementini va kukunsimon dori vositalar eritmasining zichligini hisoblash mumkin. Ayniqsa, HOK ko‘rsatkichlaridan dorixona sharoitida og‘irlik hajm usulida murakkab suyuq dori turlari tayyorlanganda keng foydalaniladi.

Eritmalarning asosiy hajmiy xarakteristikalari bo‘lib quyidagilar hisoblanadi:

- erigan moddaning molyar hajmidek;
- parsional ortiqcha hajmlar;
- parsional to‘yingan molyar hajmlar.

Molyar hajmdek ko‘rinadigan kattaliklar dori vositasining kimyoviy strukturasiga, eritma zichligiga va HOKga bog‘liq.

Turli erituvchilar bilan olingan molyar hajmdek ko‘ringan hajmlar, dori vositasining eruvchanlik mexanizmini guvohi bo‘lishlari mumkin. Bu esa o‘z navbatida eritmalarning muayyan texnologiyasini ishlab chiqilayotganda asosiy jarayonlardan biri hisoblanadi.

Shunday qilib, eritmalarning muayyan tarkibi va texnologiyasini ishlab chiqish jarayonini tezlatish maqsadida oddiy (isitish, maydalash, aralashtirish) yoki murakkab (qo‘shimcha erituvchilar, kompleks hosil qiluvchilar, solyubilizatorlar va boshqalardan foydalanish) texnologik jarayonlarga qo‘llaniladi. Bular o‘z navbatida tayyor mahsulotning biologik samaradorligini oshirishni va sifatini ta’minlaydi.

Suyuq geterogen dispers sistemalar. Emulsiya va suspenziya holida qo‘llaniladigan dorivor vositalar absorbsiyasi asosan ingichka ichakning yuqorigi qismida boradi, chunki oshqozonda ular suvda yetarli eruvchanlikni namoyon qilmaydilar. Bunday preparatlarning suyuq holati ularning absorbsiya joyida tez o‘tishiga, oshqozon ichak traktining sekretsiyasining ko‘tarilishiga va peristaltikani qo‘zg‘alishiga ta’sir ko‘rsatadi. Dori vosistasining oshqozondan ichakka o‘tish tezligiga emulsiyalarning tarkibidagi lipidlar va yopishqoqlik to‘siq bo‘ladi, shuningdek suspenzion sistemalarda ham. Bu dori turlari tarkibidagi yordamchi moddalar ichak membranasi bilan o‘zaro ta’sirga kirib dori vositalarining membrana orqali o‘tishini yaxshilaydi.

Yopishqoqlik. Moyli muhitda emulsiyalarda quyidagi holatlarda yopishqoqlik oshishi kuzatiladi:

- yopishqoqligi juda katta moy ishlatilsa;
- moyda yuqori moyli spirtlar va kislotalarni , emulgator T-2 va monoglitsiridlarni eritganda;
- moyli muhitning molekulyar massasini oshirganda.

Suvli muhitda m/s emulsiyasi tarkibiga gel hosil qiluvchi yordamchi moddalar: sellyuloza va algin kislota hosilalari, turli polisaxaridlar qo‘shilganda yopishqoqlik oshadi.

Dispers muhitning yuqori yopishqoqligi evaziga dorivor moddalarning diffuziyasi sekinlashadi va o‘z navbatida absorbsiyasi sekinlashadi. Bu holda dorivor moddaning qondagi maksimal konsentratsiyasi birlamchi kattaligiga nisbatan kechroq bo‘ladi va bunda to‘la bo‘lmagan absorbsiya yuz berishi mumkin. Biologik samaradorlikning yaqqol pasayishi holati natriy salitsilat, nitrofurantoin va salitsil kislota va boshqalar misollarida isbotlangan. Bu misolga qarama-qarshi tiamin va riboflavin bunday holatlarda yaxshi absorbsiyalanishi kuzatilgan, ya’ni ularning absorbsiyasi mexanizmida faol element diffuziyaga nisbatan kuchli ta’sir ko‘rsatgan.

Biologik samaradorlikka yopishqoqlikning ta’sirini maxsuslashtirish noto‘g‘ri xulosa beradi, yana shuni ham unutmaslik lozimki, yopishqoqlik OIT peristaltikasiga ham ta’sir ko‘rsatadi va bundan tashqari, yopishqoqlikni yuzaga keltirayotgan moddalar suyuq muhitning

pH, dielektrik tavsifnomasini va osmatik bosimini boshqa moddalar bilan kompleklar yoki cho‘kmalar hosil qilib o‘zgartiradi.

Sirt-faol moddalar(SFM). Sirt-faol moddalarning absorbsiyaga ta’siri quyidagilarda namoyon bo‘ladi: ular membranadan o‘tkazuvchanlikni o‘zgartiradi, yuzani namlanishini yaxshilaydi, eruvchanlik tezligini oshiradi.

Ko‘pgina gidrofob moddalarni erishini tezlashtirishga va yuzani yaxshi namlanishiga oz miqdor SFM ishlatib erishish mumkin. Sirt-faol moddalar molekulyasi bilan faol modda asssiatsiyasida absorbsiya joyiga yaqinlashadi va natijada bu omil kuchayadi. Bu mexanizm bir qator dori vositalarida isbotlangan (fenatsetin, xolesterol, spironolakton...).

SFMlar fosfolipidlarni eritib va ajratib membranaga ta’sir ko‘rsatadi va bu bilan membrana strukturasini o‘zgartiradi, ya’ni bunda membrananing o‘tkazuvchanlik xossasi ortadi. SFMlarning absorbsiyaga ta’siri faqat uning yuzani namlanishini yaxshilashi va membrananing absorbsion xossasini o‘zgartirishi bilan emas, balki gidrofob moddalarni soyubilizatsiya qilish qobiliyati bilan ham tushuntiriladi. Buning natijasida kam eruvchan modda eritmada o‘tishi kuchayadi, uning BS oshadi, boshqa tomondan esa modda mitsellalarga kiradi va uning diffuziyasini absorbsiya joyida qiyinlashtiradi. Bu holat SFMlarning konsentratsiyasini mitsella hosil qiluvchilarning kritik konsentratsiyasi oshganida yuz beradi. Bunda mitsellalar solyubilizatsiya qilingan moddada yig‘ilib kolloid faza hosil qiladi.Natijada absorbsiya sekinlashadi, chunki mitsellalar qandaydir stansionar sharoitda ajralib chiqadigan faol moddalarni yig‘ilishiga olib keladi. Bu holat masalan, salitsil kislotasi uchun haqiqat, ammo etanol uchun bunday emas. Chunki u mitsellalada yig‘ilmaydi.

Ingredientlarning dispers muhitda eruvchanligi qobiliyati. Suyuq geterogen sistemalarda disperslik darajasini yaxshilashda ko‘p hollarda texnologik qarash nuqtai nazaridan qaralganda etanol, sorbitol, glitserin, propilenglikol, dimeksid va boshqalar qo‘shiladi. Bu moddalar absorbsiyani tezlashtiradi va kattalashtiradi. Ya’ni birinchidan, suspendirlangan moddalarning eruvchanligi hisobiga, ikkinchidan esa, o‘zining katta lipofilligi hisobiga dori moddasini membranadan o‘tishini osonlashtiradi.

Yuza kattaligi. Suspenziyalarda yuza kattaligi dispers zarrachalarga kattaligiga bog‘liq bo‘ladi. Absorbsiya nuqtai nazaridan qaralsa, suspenziyalar eritmalar va tabletkalar orasida turadi, chunki dorivor modda suspenziyalarda to‘liq erimagan holatda bo‘ladi, ammo ajralib chiqish muhiti (parchalanishi) va namlanish holatlari mavjud emas.

Suspendirlangan dorivor moddalar zarrachalarining yuzadagi kattaligi ularning erishida va absorbsiyasida hal qiluvchi omil hisoblanadi. Zarrachalarni maydalash yo‘li bilan ularning eruvchanligi sezilarligi darajada yaxshilanmaydi, eritish tezligi esa sezilarli ortadi. Eritishning tezlashishi uning diffuziya qonunlari asosida amalga oshsa ham absobsiyasini tezlatishga olib keladi.

Zarrchalarning o‘lchamlari kattaligining kamaytirilish u nafaqat texnologik nuqtai nazardan, balki, BS nuqtai nazardan ham o‘ziga xos chegaraga ega bo‘ladi. Masalan, zarrachalarining kattaligi 12 va 6 nm bo‘lgan trimeoprimsulfametoksazolni qabul qilinganda ularning farqi kuzatilmagan, shu bilan birga 5 va 3 nm u umuman mavjud bo‘lmagan. Bunga sabab dori moddasining juda kuchsiz namlanish qobiliyatiga egaligidir.

Yuqori BS ta’minlash uchun zarracha kattaligi emas, balki zarrachalar o‘lchami va dispers muhitning sirt tarangligi yuzasining o‘zaro ta’siriga bog‘liq faol yuza hal etuvchi hisoblanadi. Bu holat tarkibida ko‘p miqdorda shilliq moddalar saqlagan dori absorbsiyasi nima uchun tabletkalarga nisbatan sekinroq amalga oshishini tushuntiradi.

Emulsiyalar dispergirlangan fazasining katta yuzaga egaligi bilan xarakterlanadi. Ammo bu afzallik sezilarli darajada dori moddasining membranaga (diffuziya) qarab juda sekin transportirovkasiga sabab bo‘ladi.

Emulsiyalarning avzalligi, ularda dori moddasi ichki fazada oshqozon shirasi ta’siriga uchramaydi. Shu bilan birga, moyli dori moddasi, limfa orqali tizimli sirkulyasiya oqimiga o‘tadi. Masalan, A vitaminining yog‘li sistemadan absorbsiyasi. Suv/moy (s/m) sistemasida insulinning va yuqori molekulyar birikmalarning (YUMB) absolyut absorbsiyasiga erishilgan.

Faqatgina limfatik yo‘l bilan o‘tadigan absorbsiya, ko‘rinib turgan aralash egri plazmatik konsentratsiyada namoyon bo‘ladi va ba’zi bir moyli fazaning yengil hazm bo‘ladigan yog‘lardan tashkil topgan emulsiyalarda ham namoyon bo‘lishi mumkin.

Dorivor modda moyning suvdagi sistemasidan diffuziya jarayonida ajralib chiqadi, uning tezligiga diffuziya yuzasini o‘zgarishi yaqqol ta’sir ko‘rsatadi. Dorivor moddaning suvli va moyli fazada tarqalish koeffitsienti diffuziya tezligini baholaydigan yo‘nalish hisoblanadi.

Sulfadiazinni, indoksolni yoki grizeofulvinni absorbsiyaon xossalarini o‘rganish emulsiyalardagi dori moddasining BSligini boshqa oral dori turlaridan yaxshi ekanligini isbotladi. Emulsiyalardagi dori moddasining absorbsiyasida hal etuvchi omil sifatida suvli fazadagi dori moddasining konsentratsiyasini ko‘rish mumkin. Agarda dori moddasi suvda qiyin erisa har ikkala fazadagi dori modda konsentratsiyasi buni hal etadi.

Komplekslar hosil qilish. Boshqa dori turlari kabi suspenziya va emulsiyalarda ham BS pasaytiruvchi komplekslar hosil bo‘lishi mumkin. Bu konservantlarning, korrigentlarning, bo‘yovchi moddalarning, shuningdek, ovqat komponentlarining bir vaqtda qabul qilingan dori preparatlari bilan o‘zaro ta’siri natijasida yuz beradi.

21 - Ma’ruza

Oftalmologik dori vositalarining biosamaradorligi

Reja:

1. Oftalmologik dori vositalari
2. Ko‘z tomchilari, surtmalar va ko‘z tomchilari biosamaradorligi

Asosiy matn

Oftalmologiyada ishlatiladigan dori preparatlari boshqa dori preparatlaridan tubdan farqlanadi. Bu dori preparatlari uchun tabiiy muhit bo‘lib ko‘z yoshi hisoblanadi. Bu dori preparatlari – steril suyuq, yumshoq yoki qattiq dori preparatlari bo‘lib, ko‘z olmachasiga, kon’yuktivga yoki kon’yuktiv qopcha orqali yuboriladi.

Ular quyidagi guruhlarga bo‘linadi:

-ko‘z tomchilari

-ko‘zni yuvish suyuqliklari (primochka)

- ko‘z spreylari

- yumshoq ko‘z dorilari

- ko‘zga qo‘yiladigan boshqa dori preparatlari. Ko‘z dorilari ko‘z to‘qimalariga borishi uchun ikkita bar’erdan o‘tishi kerak bo‘ladi.

Bular:

- qon- suvli namlik

- qon- to‘r.

Ko‘z ichki suyuqligi absorbsiyaga to‘g‘ridan-to‘g‘ri o‘z ta’sirini ko‘rsatadi. Oftalmologiyada qo‘llaniladigan dori shakllari ishlatishning spetsifikasiga ko‘ra alohida o‘rinni egallab, o‘ziga xos tayyorlash texnologiyasiga ega. Ko‘zning dori shimiladigan qismi shox pardasi bo‘lib, u qalinligi 1 mm bo‘lgan lipoid barer hisoblanadi. Ayniqsa, shox parda orqali yog‘da eriydigan moddalar yaxshi so‘riladi. Lipoid barer orqasida esa suvli kamera joylashgan. Oftalmologiya amaliyotida ko‘z dori shakllari har xil maqsadlarni ko‘zlab qo‘llaniladi:

1 - diagnostika maqsadida (ko‘z qorachig‘ini kengaytirish, toraytirish).

2 - davolash maqsadida (infeksiya tushganda, og‘riqlarda, shamollashda).

3 – ko‘zga yopishqoq to‘qimalarga farmakologik ta’sir ko‘rsatish maqsadida;

Ko‘z dori shakllariga: Ko‘z tomchilari, namlamalar, ko‘zni yuvish uchun ishlatiladigan eritmalar, surtmalar va ko‘z plenkalari kiradi.

Ko‘z tomchilari: guttae ophtalmicae. Ko‘z tomchilari tomchilab dozalanuvchi (qo‘llaniladigan) suvli, moyli eritmalar, emulsiya yoxud suspenziya holidagi suyuq dori

shaklidir.

Suvli eritmalar .Suvli eritmalar eng nozik, sezgir va ayni vaqtda kasallangan organga ishlatilganligi sababli qator talablarga javob berishi kerak: sterillik, turg‘unlik, mexanik qo‘shilmalarning bo‘lmasligi, qulaylik (PH ko‘rsatkichining optimalligi va izotoniklik) va uzaytirilgan ta’sirga ega bo‘lishlik.

Sterillik: Ko‘z tomchilari steril bo‘lishi lozim. Sog‘lom ko‘z o‘zini yaxshi himoya qila oladi, chunki ko‘z suyuqligi lizotsim moddasini saqlab, u mikrorganizmlarni eritib yuborish xossasiga ega. Kasallangan ko‘z suyuqligida lizotsim miqdori kamayib ketadi. Shu sababli ko‘z himoyalanmay qoladi. Nosteril ko‘z tomchisi ko‘zga infeksiya tushishiga sabab bo‘lib, bu ba’zan og‘ir oqibatlarini keltirib chiqaradi (ko‘z ko‘r bo‘lib qolishi ham mumkin). Ko‘z tomchilari aseptik sharoitda tayyorlanib sterillanadi. Lekin birinchi ishlatishdayoq sterillik yo‘qoladi. Shuning uchun ko‘z tomchilarini tayyorlashda konservantlar qo‘shiladi. Agar ko‘z tomchisi termostabil modda eritmasi bo‘lsa 120^oC da 8 daqiqa sterillab tayyorlanadi. Haroratga chidamsizroq modda eritmalari esa 100^oC da 30 daqiqa bug‘ oqimida sterillanadi. Termik sterillashga chidamsiz dori modda eritmalari (protargol, kollargol, lidaza, ximopsin, tripsin, penitsillin va hokazolar) aseptik sharoitda steril erituvchida eritib tayyorlanadi. Korxona sharoitida termolabil modda eritmalari bakterial filtrlardan o‘tkazilib sterillikka erishiladi. Qaysi usulda sterillashdan qat’iy nazar ko‘z tomchilari aseptik sharoitda tayyorlanadi. Ko‘z tomchilari tayyorlashda quyidagi konservantlar qo‘llaniladi: natriy mertiolat 0,005% konsentratsiyali, xlor butanolgidrat – 0,5%, benzalkoniy xlorid - 0,01%, setilpiridiniy xlorid - 0,01%, nipagin, nipazol – 0,15% gacha, levomitsetin 0,2% 2% li borat kislotasi bilan birgalikda va hokazolar.

Izotoniklik: Ko‘z tomchilari izotonik bo‘lishi shart (kollargol, protargol eritmalari bundan mustasno). Ba’zi davlatlar farmakopeyasi (AQSH) agar dorivor modda miqdori 3% gacha bo‘lsa natriy xloridning izotonik eritmasida ko‘z tomchisini tayyorlashga ruxsat beradi.

Izogidriklik: Adabiyotlarda agar eritma pHi 7,3 - 9,7 orasida bo‘lsa og‘riq sezish bo‘lmasligini ko‘rsatadi. Ba’zi mualliflar esa 5,6 -11,4 oraliqni talabga javob beradi, deb hisoblaydilar.

Turg‘unlik: Turg‘unlashtiruvchi moddalarga: konservantlar, muhit PHini boshqaruvchi moddalar va antioksidantlar kiradi.

Ko‘z tomchilari tayyorlashda ishlatiladigan dorivor moddalar 3 guruhga bo‘linadi:

1 - Kislotali muhitda turg‘un bo‘lgan alkaloid va sintetik azot asoslari tuzlari va hokazolar. Ular borat kislotasining 1,9 – 2% li eritmalari bilan turg‘unlashtiriladi (atropin sulfat, pilokarpin gidroxlorid, skopolamin gidrobromid, dikain, novokain bundan mustasno).

2 - Neytral va kuchsiz kislotali muhitda turg‘un bo‘lgan moddalar: benzilpenitsillin, streptomitsin, levomitsetin va hokazo.Bunday sistemalarni stabillash uchun bufer aralashmalar, sitrat natriy va boshqalar qo‘llaniladi.

3 - Ishqoriy sharoitda turg‘un bo‘lgan moddalar: sulfatsil natriy, norsulfazol natriy va boshqalar. Ularni natriy gidroksid, natriy gidrokarbonat, natriy tetraborat va PH ko‘rsatkichi ishqoriy bo‘lgan bufer aralashmalar yordamida turg‘unlashtiriladi.

Tez oksidlanuvchi moddalarni antioksidantlar – sulfit natriy, metabisulfit natriy yordamida turg‘unlashtiriladi. Masalan: 30% li sulfatsil natriy eritmasi 0,5% li metabisulfit natriy bilan, 1% li etilmorfin gidroxlorid – 0,1 % li metabisulfit natriy bilan turg‘unlashtiriladi.

Ta’sirini uzaytirish: Ko‘z tomchisi sifatida ishlatiladigan aksariyat dori preparatlarining kamchiligi ularning terapevtik ta’sirining qisqaligidir. Masalan, glaukomada ishlatiladigan pilokarpin gidroxloridni gipotenziv ta’siri 2 soat davomida saqlanib turadi. Demak, kasal 1 sutkada 6 marta ko‘zga dori tomizishi kerak. Bu o‘z navbatida tarkibida lizotsim moddasini saqlovchi ko‘z suyuqligini yuvilib ketishiga hamda infeksiya tushishi uchun qulay sharoit yaratilishiga sabab bo‘ladi. Bu holat olimlarni ko‘z tomchilari ta’sirini uzaytiruvchi moddalar ustida izlanishlar olib borishga undadi va shunday modda sifatida YUMBlar (PVS, MS, Na – KMS) ishlatish mumkinligi aniqlandi. YUMBlar ko‘z tomchisining qovushqoqligini oshiradi va dorini ko‘z shilliq qavati bilan kontaktini yaxshilaydi. PVS va Na-KMS ning 1,5 % li eritmalari, MS ning 0,5 % li eritmasi yaxshi sterillanadi va muzlatkichda saqlanganda tiniqligini saqlab

qoladi. 2%li Na-KMS qo‘shib tayyorlangan pilokarpin gidroxlorid eritmasi sutkasiga 6 mahal emas - 3 mahal tomizilsa kifoya qilishi aniqlandi. Prolongatorlar ko‘z tomchilariga vrach ko‘rsatmasi bo‘yicha qo‘shiladi. Ko‘z tomchisining optimal qovushqoqligi 5 – 15 sP oralig‘ida bo‘lib, bu ko‘rsatkich 40 - 50 sP dan oshib ketmasligi kerak.

Tiniqlik: Ko‘z tomchilari mexanik zarrachalardan holi bo‘lishi kerak. Buning uchun ular yuqori navli filtr qog‘ozlar yoki 3 chi nomerli shisha filtr orqali filtrlanadi. Iloji bo‘lsa ularni tayyorlashda konsentratlardan foydalanish lozim.

Ko‘z tomchisining osmotik bosimi ko‘z suyuqligi yoki 0,9 ± 0,2 % li natriy xlorid eritmasi osmotik bosimiga teng bo‘lishi lozim.

Ko‘z tomchisini izotonik qilish uchun qo‘shiladigan yordamchi modda dorivor modda bilan mos kelish-kelmasligiga qarab tanlanadi. Ba’zi hollarda giper yoki gipotonik eritmalarni qo‘llash ruxsat etiladi va bu haqda xususiy maqolada ko‘rsatilgan bo‘ladi.

Ko‘z tomchilarini tayyorlashda steril erituvchilar: tozalangan suv, izotonik bufer eritmalar, moylar va hokazolar ishlatiladi. Erituvchi va yordamchi moddalar tibbiyotda qo‘llashga ruxsat etilgan hamda xususiy maqolada ko‘rsatilgan bo‘lishi shart. Ko‘z tomchilarini sterillash xususiy maqolada keltirilgan usulda olib boriladi.

Ko‘z tomchisining jihozlanishi ularni saqlash va tashish vaqtida turg‘unligi va sterilligini ta’minlay olishi kerak.

Saqlanishi: Salqin, quyosh nuri tushmaydigan joyda.

Ko‘z tomchilarini 120^0C da 8 daqiqa, ba’zi hollarda (atropin sulfat, novokain eritmasi va h.k.) 100^0C haroratda 30 daqiqa sterillanadi. Tarkibida kollargol, rezorsin, adrenalin gidroxlorid, sitral kabi termik sterillashga chidamsiz moddalar saqlagan ko‘z tomchilari aseptik sharoitda tayyorlanadi.

Ba’zi adabiyotlarda ko‘z tomchilarini turg‘unlashtirishda dorivor moddalar 3 guruhga bo‘lingan.

1. chi guruhga kislotali muhitda gidroliz va oksidlanishga turg‘un bo‘lgan alkaloid va sintetik azot asoslari tuzlari kiradi. Ular ishtirokida ko‘z tomchilari tayyorlash uchun borat kislotasining izotonik eritmasi (ko‘pincha konservant sifatida levomitsetin qo‘shib) hamda har xil bufer eritmalar qo‘llaniladi.
2. chi guruhga sulfatsil - natriy, norsulfazol - natriy kabi ishqoriy muhitda turg‘un (barqaror) bo‘lgan moddalar kiradi. Ular eritmalarini barqarorlash uchun natriy ishqori, natriy gidrokarbonat, natriy tetraborat va ishqoriy PH ko‘rsatgichli bufer aralashmalar qo‘llaniladi.
3. guruhga tez oksidlanuvchi moddalar kirib, ularga antioksidantlar qo‘shib ko‘z tomchilari tayyorlanadi. Antioksidantlarga natriy metabisulfit, natriy sulfit, tiosulfat natriy, trilon B kabi moddalar misol bo‘ladi.

Oftalmologik amaliyotida ishlatiladigan zamonaviy preparatlar assortimenti

Hozirgi kunda ferment terapiyasi bilan foydalanish dolzarb hisoblanadi. Fermentni ko‘z to‘qimalariga ta’sir etishini ta’minlovchi ko‘z surtma va konyuktiv ostiga in’eksiyalar ma’lum. Dorilarning har xil yo‘llar bilan ishlatilishi fermentlar, antibiotik va boshqa preparatlarni kombinirlangan ta’sirini qo‘llash mumkinligini ko‘rsatadi. Keng qo‘llaniladigan fermentlardan proteolitik yoki proteazalar ma’lum. Asosan oftalmologik amaliyotida tripsin, ximotripsin va papain qo‘llaniladi. Tripsin oq yoki g‘ovak liofillangan poroshok, hidsiz, suvda oson eriydi. Lekin eritmalari turg‘un bo‘lmaganligi sababli ishlatishdan avval tayyorlanadi (PHi 7,0-7,4 ga teng). Erituvchi sifatida 0,5% novokain eritmasida tripsinning ta’siri oshadi. Ximotripsin ta’siri bo‘yicha tripsinga yaqin, ikkalasi ham ko‘z operatsiyasidan keyingi yara shishini, gematomalarni kamayishiga yordam beradi. Proteolitik ferment papain 1937 yilda Corica papaya daraxtidan olingan. Ko‘zdagi yaralarni tez bitishida, assosan gerpetik keratitni davolashda 1-2 % eritmasi ishlatiladi. Proteolitik fermentlarni har xil ko‘zning shamollashiga qarshi qo‘llanilishida ahamiyati katta. Oftalmologiya amaliyotida ferment lizotsim eritma, in’eksiya, tabletka, surtma, shamcha va aerozol dori turlarida ishlatilishi

ma’lum. Ayniqsa lizotsimning antibiotiklar (penitsillin,streptomitsin,neomitsin) va gidrokortizonlar bilan ishlatilganda uning sinergetik ta’siri maqsadga muvofiqdir. Trombolitik fermentlardan fibrinozin-qonning fermenti-trombozlarda qo‘llaniladi. AQSHda fibrinolitik fermentlar qatoriga orenzim, ximoral, parenzimlar qo‘shilgan. Gialuronidaz ta’sirli fermentlarga lidaza va ronidaza kiradi. Ular liofillangan poroshoklar bo‘lib, ko‘z traxomasi, konyuktivitlarda ishlatiladi. Tibbiyotda keng ko‘lamda immobillangan fermentlar qo‘llanilmoqda. Immobillangan fermentlarning ta’siri uzaytirilgan va uzoq vaqt davomida saqlash mumkin. Misol qilib ”Tritsellim” ni keltirish mumkin. U tripsinni “sellyuloza matritsasiga tikilgan” immobillangan preparat.

Oftalmologiyada virusga qarshi preparatlar ham istiqbolli bo‘lib, ularga misol 0,1% florenal ko‘z tomchisi 1% li poliakrilamid eritmasida ishlatiladi.

Florenal ko‘z tomchisining ta’siri uzaytirilgan, chunki polimer asosda, shuning uchun dori moddaning konsentratsiyasi kamaytirilgan, demak nojo‘ya ta’siri yo‘q va davolash muddati 3 marta qisqartirilgan.

Virusga qarshi bonafton ko‘z tabletkasini qo‘llanilganda davolanish muddati 11 kunni tashkil etgan.

Xelepin-virusga qarshi o‘simlik xom ashyosidan olingan va uni 1% emulsiyasi va suvli eritmasi oftalmologik gerpeslarda yuqori samarasini namoyon etgan.

Antigistamin preparat fenkarol tabletka shaklida ishlatilganda ko‘zning allergik kasalliklarini tuzatgan.

Oxirgi yillarda keng miqyosida interferon virusli infeksiyaga qarshi ishlatilishi ma’lum bo‘lgan.

Ko‘zning yiringlash infeksiyasida antistafilakokk gamma-globulin ishlatish maqsadga muvofiq, ayniqsa kasallikni qo‘zg‘atuvchi sulfanilamid va antibiotiklarga qarshilik ko‘rsatsa. Ko‘zning yallig‘lanishi , allergiya va toksinlarga qarshi ta’sirli gormonlardan kortizon, gidrokortizon,dezoksikortikosteronlar qo‘llanilmoqda. Ular qatorida sulfanilamidlar ham ishlatish maqsadga to‘g‘ri keladi.

Yuqorilardan shu narsa ko‘rinib turibdiki, yangi preparatlarning samaradorligiga ularning qo‘llash usulini tanlash asosiy omildir.

KO‘Z SURTMALARI

Ko‘z surtmalari dezinfeksiya, og‘riqni qoldirish, ko‘z qorachig‘ini kengaytirish yoki toraytirish, shamollashga qarshi yoki ko‘z ichki bosimini pasaytirish maqsadida ishlatiladi.

Boshqa surtmalardan farqli o‘laroq ularga qo‘shimcha talablar ham qo‘yiladi: sterillik, qirrasi o‘tkir, qattiq zarrachalarning bo‘lmasligi, ko‘zga qitiqlovchi ta’sir ko‘rsatmasligi, ko‘zning nam shilliq qavatida yaxshi tarqalishi kabi talablarga javob berishi kerak.

Ko‘z surtmalari aseptik sharoitda tayyorlanadi. MTH (me’yoriy texnik hujjat) bo‘yicha tayyorlanmasa hamda shifokor ko‘rsatmasi bo‘lmasa asos sifatida 10 qism suvsiz lanolin va 90 qism qaytaruvchilar saqlamaydigan vazelin (Ko‘z surtmasi uchun navi) dan tashkil topgan asos qo‘llaniladi. Asos chinni kosachada suv hammomida suvsiz lanolin va “Ko‘z surtmasi uchun” navli vazelinni eritib olinadi. Eritilgan asos bir necha qavatli dokadan suzilib, quruq sterillangan bankalarga joylashtiriladi. Pergament qog‘oz bilan usti berkitilib quritish shkaflarida 180^0 C da 30-40 daqiqa yoki 200^0C da 15-20 daqiqa sterillanadi.

Dorixona sharoitida “Ko‘z surtmasi uchun ” navli vazelinni tayyorlash mumkin. Buning uchun vazelin 150^0C da 1-2 soat faollashgan ko‘mir (1-2% miqdorida) ishtirokida qizdiriladi.

Bunda uchuvchan moddalar uchib ketadi, bo‘yovchi moddalar adsorbsiyalanadi. Nihoyat aralashma filtr qog‘ozdan issiq filtrlashga moslashgan voronka orqali filtrlanadi.

Rp: Unguenti Sulfacyli-natrii 30%-30,0

M.D.S. Ko‘z surtmasi.

30%li sulfatsil natriy surtmasi quyidagi tarkib bo‘yicha tayyorlanadi:

Sulfatsil natriy 30,0 g

Tozalangan suv 20 ml

Suvsiz lanolin 20,0 g

Vazelin moyi 15,0 g

Vazelin (“Ko‘z surtma dorilari uchun”) 15,0 g.

9 g sulfatsil natriy sterillangan 6 ml issiq suvda eritiladi. Eritma sovigandan keyin 6 g suvsiz lanolin bilan aralashtiriladi. 4,5 g vazelin 4,5 g suyuq parafin (vazelin moyi) bilan aralashtirilib, uni sulfatsil natriyning lanolin bilan tayyorlangan aralashmasiga qo‘shib, bir xil surtma hosil bo‘lguncha aralashtiriladi. Tayyor surtma dori steril idishga solinib, kerakli yorliq yopishtiriladi.

22 - Ma’ruza

Nazal va quloqqa ishlatiladigan dori vositalarining biosamaradorligi

Reja:

1. Nazal va quloqqa ishlatiladigan dori vositaari
2. Eritmalarda yordamchi moddalar va ularning biologik samaradorlikka ta’siri

Asosiy matn

Nazal dori preparatlari bular: suyuq, yumshoq yoki qattiq dori preparatlari bo‘lib, burunga yuboriladi. Bularga: tomchilar,suyuq aerozollar, nazal qalamchalar, nazal yumshoq dorilar kabilar kiradi.

Quloq dori preparatlari- suyuq, yumshoq yoki qattiq dori shakllari bo‘lib, tomchilab ishlatishga, changlatishga, puflashga yoki qo‘yishga mo‘ljallangan bo‘ladi

Hozirgi kunda ferment terapiyasi bilan foydalanish dolzarb hisoblanadi. Fermentni ko‘z to‘qimalariga ta’sir etishini ta’minlovchi ko‘z surtma va konyuktiv ostiga in’eksiyalar ma’lum. Dorilarning har xil yo‘llar bilan ishlatilishi fermentlar, antibiotik va boshqa preparatlarni kombinirlangan ta’sirini qo‘llash mumkinligini ko‘rsatadi. Keng qo‘llaniladigan fermentlardan proteolitik yoki proteazalar ma’lum. Asosan oftalmologik amaliyotida tripsin, ximotripsin va papain qo‘llaniladi. Tripsin oq yoki g‘ovak liofillangan poroshok, hidsiz, suvda oson eriydi. Lekin eritmalari turg‘un bo‘lmaganligi sababli ishlatishdan avval tayyorlanadi (PHi 7,0-7,4 ga teng). Erituvchi sifatida 0,5% novokain eritmasida tripsinning ta’siri oshadi. Ximotripsin ta’siri bo‘yicha tripsinga yaqin, ikkalasi ham ko‘z operatsiyasidan keyingi yara shishini, gematomalarni kamayishiga yordam beradi. Proteolitik ferment papain 1937 yilda Corica papaya daraxtidan olingan. Ko‘zdagi yaralarni tez bitishida, assosan gerpetik keratitni davolashda 1-2 % eritmasi ishlatiladi. Proteolitik fermentlarni har xil ko‘zning shamollashiga qarshi qo‘llanilishida ahamiyati katta. Oftalmologiya amaliyotida ferment lizotsim eritma, in’eksiya, tabletka, surtma, shamcha va aerozol dori turlarida ishlatilishi ma’lum.Ayniqsa lizotsimning antibiotiklar (penitsillin,streptomitsin,neomitsin) va gidrokortizonlar bilan ishlatilganda uning sinergetik ta’siri maqsadga muvofiqdir.

23 - Ma’ruza

Nanozarracha asosida dori vositalarining biosamaradorligi

Reja:

1. Nanotexnologiya haqida tushuncha

2. Nanobiotexnologiya va nanotibbiyotning rivojlanishning asosiy omillari

Asosiy matn

Nanotexnologiya tushunchasi bugungi kundagi hayotimizga keng kirib kelmoqda. Oldindan bu aerokosmik, avtomobil va elektronika sanoati uchun deb hisoblangan. Ammo keyingi yillarda nanotexnologiyalar tibbiyotga hamda dorilar texnologiyasiga keng kirib kelmoqda. Buning sababi, shundaki zamonaviy texnologiyalar moddalar bilan juda kichik bo`lgan masshtablarda ishlashga imkoniyat beradi. Bu razmerlar esa aynan hujayralarning asosiy biologik tuzilmalari, va molekulalarga mos keladi. Shunday qilib bugungi kunda nanotibbiyot degan tushuncha paydo bo`ldi. Nanotexnologiyalar farmatsiyada oxirgi 10-15 yil ichida keng rivojlanib kelmoqda.

«Nano» degan so‘z «pakana» (karlik) deb tarjima qilinadi. 1 nanometr 10-9 m ga tengdir. Nanotexnologiyalarni tibbiyot diagnostikasiga kiritish quyidagi amaliy natijalarni olishga yordam beradi: Kasalliklarni boshlang‘ich davrida diagnostikani sezuvchan va ekspress tahlil usullari yordamida aniqlash. Bu esa yaqin vaqt ichida onkologik, endokrin, yurak-qon tomir kassaliklari hamda virusli va bakterial infeksiyalarni aniqlashda ishlatilishi mumkin; Diagnostika qilishda ishning unumdorligini oshirish, hamda har bir kasalga uni davolash va kasallikni oldini olishda individual yondoshish mumkin. Nanobiotexnologiya va nanotibbiyotning rivojlanishning asosiy prioritetlari quyidagilar bo‘lishi mumkin:

- Somatik va infeksion kasalliklarni hamda juda zararli bo‘lgan infeksiya va toksinlarni diagnostika qilish uchun biologik nanochiplar;
- nanozarrachalar – yangi avlod dori vositalari yoki hujayra-mishenlarga dorilarni yetkazish uchun konteynerlar sifatida;
- nanojarroxlik yo`li bilan kasal organizmda defektlarni yo`qotish uchun tibbiyot nanorobotlari;
- organizmning ichki muhitini tahlil qiladigan nanomoslamalar;
- keng qamrovli bionanomateriallar (shu qatorda sun‘iy organlar, antimikrob, antivirusli va yallig‘lanishga qarshi yangi turdagi bog‘lov materiallari).

Nanozarrachalar dorilarni aynan kasallangan joyga yetkazib beradi. Bunda dorining samaradorligi oshib, uning nojo`ya ta‘sirlari kamayadi. Nanozarrachalar kichik bo`lgani uchun ingichka kapillyarlardan hujayralar ichiga o`tishi mumkin.Kasallikning yuqori sezuvchan diagnostikasi uchun hamda dorilarni mo`ljallangan joyga yetkazib berishda magnitli nanozarrachalar katta rol o`ynaydi. Farmatsevtika amaliyotida dorivor moddalarning nanozarrachalaridan tashkil topgan turlar katta ahamiyatga ega. Ular kasalliklar bilan kurashib, hujayra ichida aniqlashga yordam beradi. Nanotashuvchilar terapevtik sistemalarning bir turi hisoblanadi. Ular yordamida dorivor moddani organ-mishen yoki to`qima-mishenlarga yetkazib beriladi va nazoratli ajralib chiqish texnologiyaning asosiy elementlaridan biri hisoblanadi. Nanotashuvchilarni qonda uzoq vaqt ichida sirkulyasiya bo`lishi ulardagi dorivor moddalarni inaktivatsiyadan saqlab, ta‘sirini uzaytiradi.

24 - Ma’ruza

Magnit orqali boshqariladigan tizimlar (sistemalar) biosamaradorligi

Reja:

1. Magnit orqali boshqariladigan tizimlar (sistemalar) haqida tushuncha
2. Magnit orqali boshqariladigan tizimlar (sistemalar) biosamaradorligi

Asosiy matn

Hozirgi paytda dorilarni samaradorligini oshirishda magnit maydonini o‘rni oshib bormoqda. Qator ilmiy-tadqiqod izlanishlar natijalari magnit maydoni va uning yordamida boshqariladigan magnitli dorilarni samaradorligi yuqori bo‘lishi, salbiy reaksiyalarni darajasi kamayishi, terapiyaning unumdorligi (iqtisodiy tarafdan), yo‘naltirilganligi tasdiqlamoqda va ―magnitofarmakologiya‖ yoki «magnitoterapiya»larni shakllanishiga asos bo‘ldi.

Ilmiy tadqiqotlar natijalariga ko‘ra magnit maydoni quyidagi ijobiy biotrop xususiyatlarga ega ekanligi aniqlandi:

- magnit maydoni yallig’lanish jarayonini kamaytiradi;
- sedativ, gipotenziv, og’riq pasaytiruvchi xususiyatlarga ega;
- magnit maydonning antimikrob ta‘siri mikroorganizmlarning ferment sistemasini ishdan chiqarish bilan bog’liq;
- magnit maydoni turli asab kasalliklarni (vegetativ polinevritlar, umurtqa pog’onasi osteoxondrozlari) davolashda qo‘llaniladi;
- pereferik tomirlarda qon va limfa aylanishiga ijobiy ta‘sir ko‘rsatadi;
- magnit maydonining ta‘siri natijasida to‘qimalarning trofikasi (oziqlanishi) va mikrotsirkulyasiya, regeneratsiya jarayonlari faollashadi;
- magnit maydoni immun sistemasiga ham ijobiy ta‘sir ko‘rsatadi.

Magnitli dori turini yaratishda qator muhim masalalar echilish lozim:

- mo‘’tadil magnitli to‘ldiruvchilarni tanlash;
- magnit maydoni manbasini qo‘llash;
- dorivor modda uchun mo‘’tadil dori shaklini yaratish;
- dori modda bilan magnitli to‘ldiruvchilarni mos kelishini o‘rganish;
- yaratilgan magnitli dori turini magnitli xususiyatlarini, turg’unligini, biosamaradorligini baholash.

Magnitli to‘ldiruvchilar (materiallar) Umuman olganda magnitli materiallar, ularning magnitli xosalariga ko‘ra, quyidagi guruhlarga tasniflanadi:

- ferromagnetiklar;
- antiferromagnetiklar;
- ferrimagnetiklar.

Ferromagnetiklar Ferromagnetiklarga temir, nikel, kobalt elementlari va metallarning turli xil qotishmalari kiradi (masalan intermetallik brikmalar –$SmCo_5$, $SmCo_{17}$ - kobalt samariy qotishmalari) Eng keng tarqalgan ferromagnit materiallarga temir oksidi birikmalarititanomagnetit, maggemit (g-Fe_2O_3); sulfidli minerallardan- pirrotin.

Antiferromagnetiklar Ularga sulfidlar: alabandin (MnS), troilit (FeS) va karbonatlar: siderit ($FeCO_3$) kiradi.

Ferrimagnetiklar Bularga ferritlar, granatlar va qator qotishmalar (yerda kam uchraydigan elementlar saqlovchi). Ularning keng qo‘llaniladigan vakillari magnetit – temir ferriti (Fe_2O_3 FeO) yoki (Fe_3O_4). Magnetit - eng ko‘p ishlatiladigan magnit to‘ldiruvchi va kimyoviy usulda reaksiya natijasida olinadi:

$$2\ FeCl_3 + FeCl_2 + 8\ NaOH \rightarrow Fe_3O_4\downarrow + 8\ NaCl + 4\ H_2O$$

Lekin magnetit tabiatda ham uchraydi. Ayrim bakterialarni magnetitni sintez qilish qobiliyati bor. Undan tashqari odamning tanasida ham magnetit uchrar ekan. Magnetitning mutlaqo organizmga bezarar ekanligi aniqlangan (endogen modda). Undan tashqari magnetit o‘zi bakteriostatik, bakteritsid xususiyatga ega ekanligi ko‘rsatilgan. Nisbatan arzon modda. Shu guruhdagi moddalarga yana bariy geksaferriti kiradi. Uning kimyoviy formulasi: VaO $6Fe_2O_3$. Magnit maydoni manbalari Magnitoterapiyada doimiy (DMM) va o‘zgaruvchan (O‘MM) magnit maydonlari qo‘llaniladi. Shunga qarab turli magnit maydoni manbalari qo‘llaniladi.

DMM manbalari sifatida ferrit bariy (VaO $6Fe_2O_3$), stronsiy va boshqa metallar

keramikalaridan tayyorlanadi. NPO ―Ferritda (Sankt-Peterburg) turli xil tibbiyot magnitlar ishlab chiqariladi: ―MKM2-1-magnit kolsevoy meditsinskiy dvupolyusnoy; ―MDM2-1-magnit diskoviy meditsinskiy dvupolyusnoy; ―MPM2-1 magnit plastinchatiy meditsinskiy dvupolyusnoy; Oxirgi yillada DMM manbalari sifatida elastik magnitlar taklif etilgan

O‘MM magnit maydonlari sifatida ―Polyus –1, ―Polyus-2, ―Polyus-101, ―Magniter, ―Mag-30, ―Gradient-1, ―PDMP01, ―Polemig, ―Alimp-1‖apparatlari qo‘llaniladi.

Elastik magnitlar (EM). 1980 yillardan boshlab elastik magnitlar -EM ishlab chiqariladi. EMlar bu murakkab tarkibli materiallar. Ular tabiiy yoki siloksan kauchuk, vinilpirrolidon va har xil magnitli to‘ldiruvchilardan tashkil topgan bo‘ladi. Asosan ularning tarkibiga bariyli ferrit - Ba $Fe_{12}O_{19}$ yoki kobaltsamariy qotishmalari - $SmCo_5$ kiritiladi. EMlar yuqori elastik xususiyatlarga ega bo‘lib, toksik reaksiyalardan holis bo‘lganligi uchun ular sirtga va odamning tanasiga kiritish uchun ham ishlatiladi. Sirtga qo‘llaniladigan EMlar applikator sifatida bo‘lib parda, uzuk, marjon, bilakuzuk, kamar va shu shakllarida bo‘lish mumkin va tananing kerakli joyiga o‘rnatiladi.

Magnit maydonining ijobiy biotrop xususiyatlari aniqlangandan so‘ng uni yordamida qator xastaliklarni davolashni samaradorligi oshdi. Hozirgi paytda magnitli tashuvchilar yordamida dorilarni tanada transportlash imkoniyati tug’iladi. Magnitli moddalar magnitli dori turlari tarkibiga to‘ldiruvchi yoki tashuvchi sifatida kiritilish mumkin. Agar magnitli modda magnitli dori turiga ― toza‖ holda, ya‘ni polimerlar, oqsillar bilan bog’lanmagan holda kiritilsa unda u magnitli tashuvchi (nositel) vazifasini bajaradi. Masalan shu yo‘l bilan adriablastinning magnitli suspenziyasi olingan (magnetit va karbonil temir magnitli materiallar asosida). Yuqori dispers temir yordamida tanada tiroksinni transportlash taklif etilgan. Ko‘pincha magnitli materiallar turli polimerlar yoki oqsillar bilan bog’langan holda qo‘llaniladi. Polimerlar sifatida gidroksipropilsellyuloza, dekstran, dekstrin, PAA, poliglutaraldegid, poliakril kislotaning natriyli tuzi, oqsilar sifatida esa-albumin qo‘llaniladi. Masalan albumin yordamida monomitsin S saqlovchi ferromagnitli mikrosferalar olingan. Hozirgi paytda farmatsiya amaliyotida har xil magnitli dori turlari taklif qilingan: suyuq, yumshoq, qattiq. Ularni quyidagicha tasniflash mumkin:

1. Magnitli suyuqliklar: eritmalar, magnitoreologik osilmalar va emulsiyalar;
2. Magnitli yumshoq dori turlari: magnitli surtmalar, shamchalar, kapsulalar, plastirlar;
3. Magnitli mikrokapsulalar;
4. Magnitli liposomalar.

Magnitli tuldiruvchilar yordamida qator samaradorli magnitli dorilar yaratilmoqda:

- magnitli surtmalar (metiluratsil va dioksidin saqlovchi) magnetit yordamida vazelinlanolin , kollagen, metilsellyuloza asoslarida;
- magnitli rektal dori turlari (metiluratsil, parmidin, novokain saqlovchi) ferrit bariy yordamida vitepsol, kakao moyi, PE asoslarida; magnitli suyuqliklar (rentgenokontrast magnitli suyuqlik magnetit yordamida olingan). Masalan, maxsus rentgenologik ferromagnit suyuqligini yaratishda uning tarkibiga 15% magnetit, 9,9% olein kislotasi, 37,5% yodolipol (yodlangan kungaboqar moyi) va 37,5% zaytun moyi kiritilgan. Magnitli suyuqlikning texnologiyasi

1. Ferrofazani kolloid zarrachalarini hosil qilish:$FeCL_3$ va $FeSO_4$ alohida suvda (150 ml suvda) eritish;
2. Eritmalarni bir biri bilan aralashtirish va NH_4OH qo‘shish;
3. Hosil bo‘lgan Fe_3O_4 cho‘kmasini, 1 soat o‘tgach, suv bilan yuvish va SFM-olein kislotasi qo‘shib, aralashtirish;
4. Hosil bo‘lgan aralashmaga yodolipol qo‘shib, suv hammomida 30 daqiqa davomida qizitish;
5. Suvli fazadan tozalash va 100^0C gacha isitib, zaytun moyi qo‘shish va aralashtirish;
6. Ultra tovush yordamida ishlov berish

Magnitli dori turlarini ahamiyati onkologiya sohasida qo‘llaniladigan preparatlarni samaradorligini oshirishda yanada oshadi. Bunga sabab- sitostatik preparatlarni asosiy qismini shish zonasida lokallashtirish imkoniyati bo‘ladi. P.A.Gersen nomidagi Moskva onkologiya ilmiy-tekshirish institutida sitostatik preparatlarni yo‘naltirilgan ravishda shish atrofiga yetkazish

uchun magnitli dorilarni yaratish usuli taklif etilgan. Bunda dori modda yuzasi juda ham yupqa temirli parda bilan qoplanadi (vakuum plazmokimyoviy moslamasida). Olingan magnitli preparatlar qon orqali shish yoniga bog'langan magnitli povyazka yordamida lokallashtiriladi. Shishga qarshi qo'llaniladigan doksorubitsin antibiotikini samaradorligini oshirib uni toksik reaksiyalarni 10 marta kamaytirish uchun uning magnitli shakli yaratildi. Buning uchun maxsus «Sefesorb-2» nomli magnitli sorbentga antibiotik sorbsiya qilingan. Sorbent 44% temir, 55% uglerod, 1% boshqa qo'shimchalardan iborat va zarrachalarning katta-kichikligi 0,6-1 mkm bo'lib ular gidrozol shaklida yaratilgan. Rossiyalik olim N.A.Brusensov tomonidan magnit orqali boshqariladigan preparat- – dekstranferrit yaratilgan bo'lib, u qator onkologik kasalliklarni davolashda keng qo'llaniladi. Magnitli dori turlarini yaratish quyidagi masalalarni yechilishiga imkoniyat beradi: 1. rentgenologik tekshirishlarni o'tkazish;

2. mikrotsirkulyasiya va qon aylanish tezligini aniqlash;

3. a'zolarga dorivor moddalarni yo'naltirilgan ravishda yetkazish;

4. shikastlangan a'zo yoki to'qimalar yonida dorivor "depo"larni hosil qilish va dori moddalarni uzaytirilgan ta'sirini ta'minlash;

- peroral magnitli dori turlari yordamida oshqozon-ichak kasalliklarni davolash; -umurtqa pog'onasi osteoxondrozlarini davolashda qo'llaniladi. Magnitli dorilar tarkibiga kiritilgan magnitli to'ldiruvchini tabiatiga ko'ra quyidagicha tasniflanadi:

1. A turdagi preparatlar. Ularni yaratishda yuqori dispersli karbonil temir zarrachalari dispers fazani tashkil etadi. Dispersion muhit sifatida esa –suvli eritmalar, fiziologik eritma, 25% albumin eritmasi, defibrinlangan jonivorlarning qoni qo'llaniladi.

2. B turdagi preparatlar. Ularni yaratishda yuqoridispersli ferritlar qo'llaniladi (magnetit, bariy geksaferriti).

Magnitli dori turlar quyidagi yo'nalishlar bo'yicha rivojlanmoqda:

1. Magnit maydonining odam organizmiga biologik ta'sir mexanizmlarini chuqur o'rganish;

2. Mo'ta'dil magnitli dori turlarini yaratish;

3. Magnitli to'ldiruvchilarni kengaytirish;

4. Magnit maydonining dori moddalarning farmakologik faoliyatiga ta'sirini o'rganish.

25 - Ma'ruza

Transdermal terapevtik tizimlarni (sistemalar) biosamaradorligi

Reja:

1. Polimer dorivor pardalar (PDP) haqida tushuncha
2. Polimer dorivor pardalar (PDP) biosamaradorligi

Asosiy matn

Hozirgi vaqtda dori vositalarini samaradorligini oshirish tibbiyotning va farmatsiyaning asosiy muammolaridan hisoblanadi. Shu maqsadga erishish uchun qo'llanilib kelingan dorivor substansiyalarning mo''tadil, zamonaviy dori shakllarini ishlab chiqish maqsadga muvofiq hisoblanadi. Oxirgi 20-30 yillar davomida ta'siri uzaytirilgan dori shakllari qatorida diqqat e'tiborni applikatsion dori turlari o'ziga jalb qilib bormoqda. Ulardan eng keng tarqalgan polimer dorivor pardalar (PDP) Applikatsion dori turi sifatida polimer dorivor pardalar teri yoki shilliq qavatlarga joylashtirish uchun mo'ljallangan. PDP - dori moddaning ma'lum dozasini saqlagan polimer eritmasidan shakllangan dori turi. PDP tabiati bo'yicha dori moddalarning turli polimerlardagi eritmasi bo'lib, ko'rinishi - turli shakldagi (oval, kvadrat, disk va boshq) va katta-kichiklikdagi yupqa plastinalar. PDPga ko'z, og'iz va burun bo'shlig'i hamda yurak-qon tomir, saraton, va boshqa kasalliklarni davolash uchun mo'ljallangan DM kiritish va dorivor terapiyani samaradorligini oshirish mumkin. PDP yaratilishi va rivojlanishiga, farmatsiya sohasiga zamonaviy polimerlarni keng tatbiq etilishi asos soldi PDP shaklida DM qo'llash afzallik

tomonlari:
• DM ni ta‘sir davomiyligi, turg’unligi va dozasini aniqligi ta‘minlanadi;
• dorini qabul qilish sonini qisqartirilishi va davolovchi kursga sarflanadigan dori moddasi miqdori kamaytirilishi;
• dorini ta‘siri tananing kerakli qismiga yo‘naltirilganligi;
• PDP texnologiyasini qulayligi (murakkab asbob-uskunalar zarur emas);
• qo‘llashni qulayligi (o‘rgatilgan personal va maxsus qurilma zarur emas) va bemorning o‘zi ishlata olish mumkinligi;
• qo‘llashni xavsizligi (kerak vaqtda polimer dorivor pardalarni olib tashlash mumkinligi);
• DM nojo‘ya reaksiyalarini minimal darajada bo‘lishi;
• turli guruhdagi DM kiritish imkoniyati borligi;
• turli holatlarda ishlatish mumkinligi (uzoq vaqtli sayohatlarda, uyquda, xushsiz holatlarda va boshqalar);
• qo‘llash vaqtida, saqlash jarayonida hamda tashishda qulayligi;
• sterilligi (ko‘z pardalari) PDP shaklida DM qo‘llash va ularni ishlab chiqish texnologiyasi oxirgi yillarda, farmatsevtik texnologiyaning maxsus yo‘nalishiga shakllanib bordi.
Applikatsion dori vositalarini qo‘llash sohalari ADV bir turi PDPlar tibbiyotning turli sohalarida qo‘llaniladi: oftalmologiya; stomatologiya; otorinolaringologiya; dermatologiya; ginekologiya va boshqalar. Hozirgi vaqtda polimer dorivor pardalarning quyidagicha tasniflanishi taklif etilgan:
1. Organizmga ta‘sir qilish xususiyati bo‘yicha: umumiy ta‘sir ko‘rsatadigan PDP; mahalliy ta‘sir ko‘rsatish uchun PDP
2. Qo‘llanilishi bo‘yicha: dermatologik; oftalmologik PP, og’iz bo‘shlig’iga o‘rnatiladigan PP, rinologik PP va boshqalar
3. Tarkibi bo‘yicha: birkomponentli; ko‘pkomponentli
4. O‘ziga xos tuzilishi bo‘yicha: monoqavatli PDPlar; biqavatli PDPlar;
5. Patologik joyda o‘zini tutishi bo‘yicha: biodegradatsiyalanadigan PDPlar; bioeriydigan PDPlar. Bu applikatsion dori shakli o‘z navbatida quyidagi talablarga javob berishi kerak:
- yuqori adgezion qobiliyatga ega bo‘lishi;
- terining va shilliq qavatlarning anatomo-fiziologik xususiyatlarini buzmasligi;
-og’riqli sindromlarni bartaraf qilishi va shikastlangan zonani tezroq epitelizatsiya qilishga yordam berishi;
- BFMlarni ta‘sirini uzaytirishi, aniq dozani va vaqt davomida preparat konsentratsiyasini bir me‘yorda bo‘lishini ta‘minlash;
- biodestruksiya jarayonida zaharli mahsulotlarni ajratmasligi;
- qo‘llashda, saqlashda va tashishda qulayligi.
Hozirda PDP shaklida turli farmakologik guruhlarga mansub bo‘lgan DM keng qo‘llaniladi. PDPda qo‘llanilgan polimerlar tabiatiga ko‘ra DMning mahalliy yoki umumiy ta‘siri namoyon bo‘ladi. Polimer dorivor pardalar orasida ko‘p qismini mahalliy ta‘sirga ega bo‘lgan pardalar tashkil etadi. Bu guruh ichidan hammasidan ko‘ra ko‘p tarqalgani va o‘rganilgani bu ko‘z polimer pardalar (KPP). KPPlari ko‘z suyuqligiga dori moddasini yetkazib berish uchun tavsiya qilinadi. KPPlari biologik birlashgan polimerlar asosida ko‘z patologiyasini davolash uchun ishlatiladi. Ular o‘z tarkibida virusga qarshi, shamollashga qarshi, regenerativ va midriatik vositalar saqlab, davolash samarasini oshiradi hamda uni bir marta qabul qilinganida ko‘zning oldingi kamerasi zonasida dori modda terapevtik konsentratsiyasi vujudga keladi. Hozirda apilak, pilokarpin va vitaminlar, atropin, kanamitsin, sulfapiridazin-natriy, fibrinolizin, deksametazon, taufon, emoksipin, dikain, florenal va neomitsin saqlovchi KPPlari yaratilgan.Ular bakteriyali va virusli kon‘yunktivitlarda – ko‘zning oldingi kamerasini turli xil patologik o‘zgarishlarini hamda keratitlarni, iridotsiklitlarni, glaukomani, kon‘yunktivitni, ko‘zning allergik kasalliklarini, travmatik va operatsiyadan keyingi gematomalarni davolashda qo‘llaniladi keng qo‘llaniladi. Ko‘z pardalari ko‘z kon‘yunktivasiga qo‘yilganda, ular ko‘z suyuqligi ta‘sirida 10-15 soniyadan so‘ng elastik holatga o‘tib, 40-60 soniya ichida ko‘z unga o‘rganadi va hech qanday noqulaylik sezilmaydi. Polimer pardaning erish dinamikasi

quyidagicha bo‘ladi: 10-15 daqiqadan so‘ng parda chetlarining shakli o‘zgaradi. 20-30 daqiqadan so‘ng ko‘z suyuqligi bilan moslasha oladigan qovushqoq massa hosil bo‘ladi, lekin 45-50 daqiqadan so‘ng ham ko‘z qorachig’ida parda bo‘lakchalari borligi seziladi. 75-90 daqiqadan keyin polimer parda to‘liq eriydi. Eritma ko‘z olmasining sathini yupqa parda bilan qoplaydi, lekin parda ko‘rishga halaqit bermaydi. Pardaning erishi bir me‘yorda uzoq davom etganligi uchun dorilarning ta‘siri ham uzayadi. Ko‘z dori pardalarni YUMB eritmalari (PVP, natriy-KMS, kollagen va boshqalar) asosida tayyorlanadi. Ko‘z pardasini tayyorlash uchun ko‘z suyuqligida eriydigan, ko‘z to‘qimalari bilan moslasha oladigan, mutlaqo betaraf polimerlar olinadi. Asosan KPPlar tuxumsimon plastinka shaklida bo‘lib, ularning katta kichikligi 9 x 4x 0,3 mm, og’irligi 10-30 mg atrofida bo‘ladi. Ko‘z dori pardalardan tashqari boshqa mahalliy ta‘sir qiluvchi pardalar ham ma‘lum.Ulardan quyidagi pardalarni aytib o‘tish mumkin: burunning shilliq qavatiga qo‘yishga moslashgan rinologik pardalar. Ular burun shilliq qavatlaridagi turli patologik jarayonlarni davolashda qo‘llaniladi.

a) naftizin saqlovchi
b) dimedrol saqlovchi
v) dikain va efedrin gidroxlorid saqlovchi

Efedrin saqlovchi (OPMS va MS asosida); Naftizin tarkibli (2% natriy- KMS asosida); Dimedrol saqlovchi (OPS asosida) AD vositalarini texnologiyasida qo‘llaniladigan yordamchi moddalar ta’rifi, tasnifi PDP texnologiyasida qo‘llaniladigan yordamchi moddalar: polimerlar (parda hosil qiluvchilar); erituvchilar (suv, spirt va boshq); stabilizatorlar (trilon B, aerosil, natriya tiosulfat); plastifikatorlar (glitserin, PEG); Penetrantlar (dimetilsulfoksid); Adgezivlar (polivinilpirrolidon, polivinil spirti); konservantlar (nipazol, nipazol va boshq); sirt faol moddalar PDP yaratilishi va rivojlanishiga, farmatsiya sohasiga zamonaviy polimerlarni keng tatbiq etilishi asos soldi. PDPlarni yaratishda qo‘llaniladigan polimerlar Polimer dorivor pardalarni olish uchun turli xil manbalardan olingan polimerlar qo‘llaniladi.

• Tabiiy: kollagen, jelatin, alginatlar, elastin, xitozan ;
•Yarimsintetik: Metilsellyuloza (MS), natriy–karboksimetilsellyuloza (natriy-KMS), oksipropilmetilsellyuloza (OPMS)
• Sintetik: Polivinil spirti (PVS), Polivinilpirrolidon (PVP), Poliakrilamid (PAA), Karbopol

PDP texnologiyasida qo‘llaniladigan polimerlarga talablar:

• tarkibidagi dori moddani terapevtik ta‘sirini yuzaga chiqarilishini ta‘minlashi lozim;
• ishlatiladigan polimerlar biologik zararsiz va organizm to‘qimalari bilan biomutonosib bo‘lishi hamda allergik va toksik reaksiyalarni chaqirmasligi kerak;
• polimerlar PDP siga kerakli struktur–mexanik va fizik–kimyoviy xususiyatlarni berishi zarur;
• dorivor modda bilan fizik– kimyoviy va kimyoviy tomondan mutanosib bo‘lishi kerak;
• dori turining turg’unligini ta‘minlashi zarur;
• dori shaklining mikrobiologik tozaligiga javob berishi kerak;
• iqtisodiy jihatdan topilishi oson xom ashyolardan olinishi kerak.

Tabiiy yordamchi moddalar sintetiklarga nisbatan o‘zining yuqori biologik xavfsizligi bilan bir muncha ustunlikka ega. Tabiiy yordamchi moddalar

Tibbiyot jelatini - tabiiy polimer bo‘lib, u kazein va kollagenni gidrolizlash yo‘li bilan olinib, suyak, pay, teri tarkibida bo‘ladi.U rangsiz yoki ozgina sarg’ish rangli yaltiroq, qayishqoq bargcha yoki mayda hidsiz plastinkadir.

Kollagen-biriktiruvchi to‘qimaning asosiy oqsili hisoblanadi. Kollagen uch spiralli strukturaga ega makromolekulalardan iborat.Kollagen olishning asosiy manbasi yirik shoxli qoramol terisidir, qaysiki u tarkibida 95% gacha kollagen saqlaydi. Texnologiyasida keng qo‘llanilishiga imkoniyat berdi.

Alginatlar-dengiz suv o‘tlaridan (laminariya) olingan yuqorimolekulyar birikmalardir. Yarimsintetik yordamchi moddalar Bu guruhga sellyuloza unumlari kiradi.

Eruvchanmetilsellyuloza (MS) - sellyulozaning oddiy efiri hisoblanib, u 125-140^{0}C da va 1,0-1,2 mPa da ishqoriy sellyuloza va metilxloridni reaksiyaga kirishishidan hosil bo‘ladi. MS kukunsimon, donador yoki tolasimon hamda oq yoki och sariq rangli modda bo‘lib, hidsiz va

mazasiz, zichligi 1,29-1,31 g/sm^2 . MS sovuq suvda, glitserinda eriydi, ammo issiq suvda erimaydi, lekin bo‘kadi.

Natriy – karboksimetilsellyuloza (natriy-KMS)-sellyuloza oddiy efirining natriyli tuzi va glikol kislotasidan tashkil topgan.Bu oq yoki kulrang hidsiz va mazasiz gigroskopik kukun; sovuq va issiq suvda bo‘kadi, keyin eriydi, molekulyar massasi va konsentratsiyasiga bog’liq holda turli xil yopishqoqlikdagi eritma hosil qiladi..

Sintetik yordamchi moddalar

Polivinilpirrolidon (PVP)-bu vinilpirrolidonni polimerizatsiyalangan mahsuloti. Bu rangsiz va jilosiz gigroskopik kukun bo‘lib, M.m.1000000 ga teng.Asosan M.m. 12600-35000 gacha bo‘lgani keng qo‘llaniladi. PVP suvda, spirtda, glitserinda, xloroformda, dixloretanda, siklogeksanda eriydi, dori moddalar (vitaminlar, antibiotiklar) bilan komplekslar hosil qiladi.

Polivinol (polivinil spirti - PVS)-alifatik qatorli sintetik polimerlar guruhiga kiradi va u o‘z tarkibida gidroksil guruhlarni saqlaydi. PVS molekulyar massasining o‘lchami bo‘yicha 4 ta guruhga bo‘linadi: Bular aligomerlar (4000-10000), past molekulyarlilar (10000-45000), o‘rtacha molekulyarlilar (45000-150000) va yuqori molekulyarlilar (150000-500000).

Poliakrilamid (PAA)-oq rangli, hidsiz,suvda, glitserinda eriydigan polimer. Suvli eritmasi tipik soxta plastik suyuqlikka ega. Eruvchan polimer ko‘z tomchilarini ta‘sirini uzaytirish uchun va ko‘z pardalari texnologiyasida keng qo‘llaniladi. PAAning suvli eritmasi ko‘pgina elektrolitlar, sirt-aktiv moddalar va konservantlar bilan birga qo‘llaniladi. Metiltestosteron saqlovchi PDP olishda qo‘llanilgan.

Yordamchi moddalar faqatgina dori moddasini terapevtik samaradorligiga ta‘sir qilibgina qolmay, balki PDPni saqlash va tayyorlash jarayonlaridagi fizik-kimyoviy xususiyatlariga ham ta‘sir qiladi. Turli xil turg’unlashtiruvchi moddalar qo‘shish bilan PDP tarkibidagi dori moddaning uzoq vaqt davomida yuqori darajada samaradorligini va iqtisodiy tomondan yaroqlilik muddatini oshirishi mumkin. Yuqorida keltirilgan, efedrin gidroxlorid va dikain saqlovchi polimer parda turg’unligini oshirishda natriy tiosulfat qo‘llanilgan, shunda OPMS asosli polimer dori pardalarni 12 oy saqlash davomida sifat ko‘rsatkichlari o‘zgarmasligi aniqlangan.

26 - Ma’ruza

Ta’siri uzaytirilgan dori vositalarining biosamaradorligi

Reja:

1. Ta’siri uzaytirilgan dori vositalari haqida tushuncha
2. Ta’siri uzaytirilgan dori vositalarining biosamaradorligi

Asosiy matn

Faol moddalarni sintetik va tabiiy matritsalarga bog’lash jarayoni immobillash deb ataladi. Immobillash – dori moddaning (DM) terapevtik xususiyatlarini o‘zgartirilmagan holda uning molekulalarini matritsa (tashuvchi polimer) bilan bog’lash jarayoni. Shuning uchun ―immobillangan faol moddani - harakatsizlantirilgan ya‘ni bog’langan deb ifodalash mumkin. Immobillash usullari birinchi bo‘lib 1916y Dj.Nelson va E.Griffin tomonidan ko‘mirda invertazani adsorbsiyalanish yo‘li bilan olishda qo‘llanilgan. Farmatsevtik texnologiyada faol moddalarni sintetik va tabiiy matritsa-polimerlar bilan bog’lash (immobillash): DM ta‘siri uzaytirilgan; DM ta‘siri yo‘naltirilgan; DM salbiy (toksiklik, allergik) ta‘siri pasaytirilgan dori vositalarini yaratishda katta imkoniyatlar ochib berdi. Immobillangan dori vositalarini yaratishda turli tabiatli faol moddalar qo‘llaniladi: fermentlar; gormonlar; albuminlar; gamma-globulin; nuklein kislota; interferon. Yuqorida keltirilgan faol moddalardan immobillash uchun keng qo‘llaniladigani –fermentlar. Fermentlarni tibbiyotda qo‘llashdagi muammolar:

• pH va harorat o‘zgarishida (40-50^{0}C oshiq) fermentlarning inaktivatsiyaga uchrashi;

• fiziologik muhitlarda fermentlarni tez inaktivatsiyaga uchrab ketishi (har xil endogen

proteazalar ta‘sirida);
• tanadan tez chiqib ketishi;
• tanada, begona oqsil sifatida, fermentlarning antigen nospetsifik toksik xususiyatlari namoyon bo‘lishi mumkin.
Yuqoridagi muammolar fermentlarni ko‘p miqdorda sarflanishiga olib keladi va bu etilgan muammolarni yechimi- fermentlarni immobillangan holatga keltirish.
Immobillangan fermentlarning afzalliklari
1. Geterogen katalizator reaksion muhitdan yengil ajratilish mumkin, bu esa reaksiyani kerakli vaqtda to‘xtatish, fermentlarni qayta ishlatish va fermentdan holi mahsulot olish imkoniyatlarini beradi;
2. Fermentlarni modifikatsiyalash maqsadli ularning xossalarini o‘zgartirish, ayniqsa spetsifiklik, denaturatsiya omillariga (pH, harorat) chidamlikni oshirishga imkoniyat beradi;
3. Fermentlarning katalitik faolligini dasturlash (regulirovka), tashuvchi polimerlar xossalarini o‘zgartirish yo‘li bilan.
Faol moddalarni immobillash uchun turli kimyoviy tuzilishiga ega bo‘lgan tabiiy va sintetik polimerlar-matritsalar qo‘llaniladi. Ferment tashuvchilarga talablar:
• yuqori kimyoviy va biologik turg’unlik;
• fermentlar va substratlar uchun yetarli o‘tkazuvchanlik, yuqori govaklik;
• texnologik jihatdan qulay shakllarda olish imkoniyati mavjudligi (granula, membrana va boshq); • yengil faollanishi;
• yuqori gidrofilligi;
• nisbatan arzonligi
Fermentlarni immobillashda tabiiy tashuvchilarning afzalligi: oson topiladi; reaksiyaga kirishadigan funksional guruhlar mavjud; yuqori gidrofillik
Kamchiligi: mikroorganizmlarga chidamligi yuqori emas nisbatan, narxi nisbatan yuqori.
Sintetik polimerli tashuvchilarning afzalligi: kovalent va sorbsion immobilizatsiya uchun qo‘llanilish mumkin; ular makrog’ovaq strukturaga ega; fermentlarni sekin parchalanuvchan shakllarini hosil qiladi, biologik inert; kimyoviy omillarga chidamliligi
Kamchiligi: • Nisbatan uzoq vaqt organizmda qolib ketishi

27 - Ma’ruza

Tayyor dori vositalarining turg‘unligini aniqlashda zamonaviy usullar

Reja:

1. Qattiq dori turlarini turg‘unligini aniqlashning zamonaviy usullar
2. Yumshoq dori turlarini turg‘unligini aniqlashning zamonaviy usullar

Asosiy matn

Dori preparatlarini biokimyoviy turg‘unligini o‘rganish yoki ularning transformatsiyasini yo‘lini aniqlash uchun turli matematik usullar ishlab chiqilgan. Dori moddalarining terapevtik ta’sirini uzoqligi ko‘pgina omillarga bog‘liq bo‘ladi. Jumladan, moddaning plazmadagi sirkulyasiya davomiyligi. Dori moddasining plazma oqsillari bilan bog‘lanishi uning to‘qimalardagi konsentratsiyasini, hamda ta’sirini chegaralaydi. Bunda ularning membranadan o‘tishi qiyinlashadi va o‘z navbatida spetsefik ta’siri yo‘qoladi. Bundan tashqari, terapevtik faollikning uzoqligi o‘zgarib turuvchi farmatsevtik omillarga ham bog‘liq bo‘ladi. Masalan, qiyin eriydigan moddalar susneziya kabi dori turida ta’sirini uzoqlantirilishi mumkin.

Dori preparatlarining organizmdan chiqib ketishiga organizmning turli patologik holatlari ham ta’sir ko‘rsatadi. Farmakokinetik tadqiqotlarda barcha dori moddalari kimyoviy tuzilishiga mos holda shartli ravishda “qattiq” va “yumshoq” dori vositalariga bo‘linadi. “Qattiq” dorilar fermentlar bilan o‘zaro ta’sirga uchrab, ksenobiotiklarni metabolizmida kataliz vazifasini bajaradi. Bu preparatlar bilan ishlash qulay, chunki ular uchun algoritmlar mavjud. Yumshoq

dorilar metabolizmga uchrashga moyil hisoblanadi. Bunday dori preparatlarini yaratishda asosiy masala ularning metabolizmi yo‘lini topish va unga sharoit yaratish hisoblanadi va bu jarayonni boshqarish imkoni yaratiladi. Shu maqsadda bir qator analitik tahlil usullari ishlab chiqilgan. Ammo keltirilgan usullar dori moddalarining metabolizmiga yalpi skrining bo‘la olmaydi. Birikmalarning metabolik transformatsiyasida asosiy muammo molekulalarning bioximik turg‘unligini bashorat qilish. Bu muammoni yechish uchun fermentologiya (enzimlarning faol markazlari) va kimyo (moddalarning strukturasi va fizik-kimyoviy xossasi) sohasi bo‘yicha bilimga ega bo‘lish lozim.

Ma’lumki tabletka dori turlarida biofarmatsevtik tadqiqotlar 2 xil usulda: in vitro va in vivo tajribalarida amalga oshiriladi.

In vitro tajribalari bajarilishi nuqtai nazaridan oddiy, kam xarajat va kam vaqt talab etadigan, ayni vaqtda dori vositasining terapevtik samaradorligi to‘g‘risida yetarlicha ma’lumot bera oladigan tajriba usullaridan hisoblanadi. Shu bilan birga in vitro tajribalar har doim ham dori vositasining tirik organizmdagi ta’sirini to‘laqonli ifodalamasligi mumkin. Shu sababli taklif etiladigan in vitro usuli in vivo sharoitida olingan tajribalar natijalari bilan taqqoslanib, ular o‘rtasidagi korrelyasion bog‘liqlik hisoblab topiladi va bu bog‘liqlik ishonarli darajada bo‘lgan taqdirda qo‘llanilgan in vitro tajriba usuli keyinchalik dori vositasini sifat nazoratini amalga oshirish uchun tavsiya etiladi.

In vivo tajriba usullari laboratoriya tajriba hayvonlarida yoki o‘zi istak bildirgan odamlarda olib boriladi. In vivo tajribalari farmakokinetik usul – qon, boshqa biologik suyuqliklar va alohida a’zolarga so‘rilib o‘tgan ta’sir etuvchi modda konsentratsiyasini o‘lchash bo‘yicha yoki farmakodinamik usul – dori vositasini organizmga so‘rilib o‘tgandan keyin namoyon bo‘ladigan ta’sir kuchini o‘rganish bo‘yicha amalga oshirilishi mumkin. Farmakokinetik usullarda tadqiqotlar o‘tkazilganda faol modda konsentratsiyasi asosan kimyoviy va fizik kimyoviy, alohida holatlarda mikrobiologik, biokimyoviy va biofizikaviy usullarda amalga oshiriladi. Farmakodinamik usullarda esa dori vositasi terapevtik samaradorligiga baho berish, tirik organizmning dori vositasi ta’sirida ma’lum funksional holatidagi o‘zgarishlarni o‘lchash bo‘yicha amalga oshiriladi.

Bugungi kunda nisbatan qattiq, dozalangan, og‘iz orqali qabul qilinadigan dori vositalarini biofarmatsevtik ko‘rsatkichlarini in vitro sharoitlarida o‘rganish uchun 200 ga yaqin usullar va asbob-uskunalar taklif etilgan. Shulardan dori vositalarini eruvchanlik testini aniqlash bo‘yicha taklif etilgan ***“Aylanuvchan kajava”*** usuli qator e’tirof etilgan xalqaro farmakopeyalarga (NF, USP, BP, EuP va boshqalarga) kiritilgandir. Bu usul bizning respublikamizda ham rasmiy usul hisoblanadi. “Aylanuvchan kajava” usulining bu darajada keng qo‘llanilishining asosiy sabablari, olingan tadqiqot natijalarining ko‘p holatlarda in vivo tajriba natijalari bilan yuqori korrelyasion bog‘liqlikka egaligi, usulning oddiyligi, amalga oshirilishini qulay va kam xarajatliligi kabilardir.

Ayrim tabletkalar uchun In vitro va in vivo sharoitlarida amalga oshirilgan tajriba natijalari o‘rtasidagi korrelyasion bog‘liqlik hisoblab chiqildi va olingan natijalar asosida korrelyasion bog‘liqlik yuqori darajada ifodalangan “erish testi” ni amalga oshirish sharoitlari belgilandi.

Korrelyasiya koeffitsienti qanchalik birga yaqin bo‘lsa, olingan natija shunchalik ijobiy hisoblanadi va bunday holatda korxona sharoitida ishlab chiqarilgan tabletkaning biosamaradorligi in vitro usuli bilan baholansa yetarli bo‘ladi. Korxona sharoitida in vivo tajribalari o‘rniga in vitro tajribalarini ishlatish imkoniyati borligini ilmiy jihatdan asoslash uchun, ularning korrelyasion koeffitsientini hisoblash lozim. Agar korrelyasion koeffitsient 0,60 va undan katta bo‘lsa, korxona sharoitida biosamaradorlikni in vitro usulida aniqlash kifoya qiladi.

In vivo va in vitro tajribalari asosida olingan ko‘rsatkichlarning bir-biriga mos kelishini bilish uchun ularning korrelyasiya koeffitsientini aniqlash lozim bo‘ladi.

Korrelyasiya regressiya tenglamasi yordamida korrelyasiya koeffitsientini (K_{kor}) hisoblash orqali isbotlandi:

$$K_{kop} = \frac{\sum((x-\bar{x})\cdot(y-\bar{y}))}{\sqrt{\sum(x-\bar{x})^2 \cdot \sum(y-\bar{y})^2}}, \qquad (1)$$

bu erda K_{kor} – korrelyasiya koeffitsienti;

x – so‘rilgan modda (temir) miqdori, AUC mkg/100ml·soat;

$\bar{x}$ – so‘rilgan modda (temir) miqdorining o‘rtacha qiymati, AUC mkg/100ml·soat;

y – vaqtning muayyan intervalida ajralib chiqqan modda (temir) miqdori, dozaga nisbatan %;

$\bar{y}$ – vaqtning muayyan intervalida ajralib chiqqan modda (temir) miqdorining o‘rtacha qiymati, dozaga nisbatan %.

Erish vaqtini ma’lum bir dorivor moddani bir necha seriyalar yoki bir necha dori turlaridan ajralib chiqishi va so‘rilishini o‘rgangandagina tanlash mumkin.

Erish testi

Dori sifatini tekshirish uslublarini topish yo‘lidagi izlanishlar dorilar orasidagi terapevtik tengsizliklardan holi bo‘lgan metodlar sifatida dori moddasini erish tezligini aniqlash metodlariga katta ahamiyat berilishini taqazo etadi. Dori moddasini erish tezligini aniqlash dori shaklini parchalanishini aniqlaydigan asboblarda olib borilishi mumkin.

Ma’lum vaqt ichida erigan moddani miqdori aniqlanib, jadval tuziladi va shu erigan moddani umumiy miqdoriga nisbatan protsentlarda aniqlanadi. Ma’lum vaqtda erigan moddani protsentdagi miqdori erish grafigini ko‘rsatadi

Erish jarayoniga ta’sir etuvchi omillar

- harorat;
- erituvching miqdori;
- tabiati;
- aralashtirish tezligi;
- qo‘llanilgan asbob turi va x.k.

Erish testi bo‘yicha dorilar sifatini belgilashning kamchiliklari

- Uzoq vaqt talab etiladi. AQSH XIX farmakopeyasi bo‘yicha to‘liq xarakteristika olish uchun har dori turidan kamida 6 tasini erish vaqti aniqlanishi kerak.
- Agar shu seriyadagi 6 ta natija talabga javob bersagina, bu preparatlar qabul qilinadi. Mabodo, 1 yoki 2 tabletka erish vaqti talabiga javob bermasa, yana 6 ta tabletka qaytadan tekshirilishi shart.
- 12 tabletkadan kamida 10 tasini erish vaqti qo‘yilgan talabga javob bersagina, bu seriya (turkum) qabul qilinadi

Usullar va qurilmalar

Erish tezligini aniqlash uchun ko‘p usul va qurilmalar ishlab chiqilgan. ***Qurilmalar quyidagi shartlarga javob berishi kerak:***

- qurilma har bir qismining tashqi ko‘rinishi o‘lchovini aniq bilish kerak;
- qurilma oddiy, ishlatishda qulay, tajriba paytidagi sharoit o‘zgarishlariga moslashuvchan bo‘lishi kerak, xuddi shu natijalarni chiqarib berishi kerak;
- qurilmadagi erish jarayoni in vivo absorsiya jarayoni bilan mos kelishi kerak;
- qurilma boshqariladigan bo‘lishi kerak, tezlikni o‘zgartira olishi kerak, bir tekis noturbulent aralashtirishni ta’minlashi kerak;
- qurilmaning konstruksiyasi shunday tuzilgan bo‘lsinki, u ishlab turgan holida ham namunalarni erituvchining ichiga solish mumkin bo‘lsin.

- eritish uchun ishlatiladigan idish yopiq va erish jarayonini kuzatish uchun shaffof bo‘lishi kerak. Erituvchi standart tarkibli bo‘lishi kerak;
- qurilma parchalanadigan, parchalanmaydigan flotatsion va maydalangan qattiq dori shakllari uchun mos bo‘lishi kerak.

Yumshoq dori turlarini turg‘unligini aniqlashning zamonaviy usullar

In vitro usulida surtmalardan ta’sir etuvchi moddalarni ajralib chiqish tezligi baholanadi.

1-usul: agar-agarga to‘g‘ri diffuziya usuli. Agar-agarga ta’sir etuvchi moddaga mos keluvchi reaktiv solinadi. Ta’sir etuvchi moddani agar-agarga diffuziya tezligi uning turli xil rangga bo‘yalganligiga qarab o‘lchanadi.

2-usul: dori moddalarni membranalar orqali o‘tishiga asoslangan (Kruvchinskiy usuli). Dorivor moddalarni surtmalardan ajralib chiqish tezligini aniqlash uchun belgilangan vaqt oralig‘ida muhitdan namunalar olinib, maxsus formula orqali dori moddani necha foizi yoki gramm miqdori muhitga o‘tgani aniqlanadi va maxsus chizmalar yoki jadvallar tuziladi. Membrana sifatida sellofan plyonkasi qo‘llanilishi mumkin.

Surtmalarning biosamaradorligini in vivo usulida baholash in vitro usullari yordamida surtmalarning biosamaradorligini to‘liq baholanishi imkoniyatini bermaydi. Shuning uchun in vivo usullari qo‘llaniladi. Ularning bir necha turlari ishlatiladi.

So‘rilgan dori moddalarni miqdorini aniqlash

Odamning yoki hayvonlarning terisiga belgilangan miqdorda surtma surtiladi va shu joyga bosim (100 mm simob ust) ta’siri ko‘rsatiladi.

Teri ostiga so‘rilgan moddalarning miqdori surtma namunalarining qoldig‘i bo‘yicha aniqlanadi (ya’ni teriga surtilgan surtmani namunasini va so‘rilmagan qoldig‘ining ayirmasi bo‘yicha). Gistologik tekshirishlar bo‘yicha.

Agar-agar geliga diffuziya usulining mohiyati. 1. Surtma dori shaklining biosamaradorligini 2% agar-agar geliga to‘g‘ri diffuziya usuli bilan aniqlash. Buning uchun 5 % salitsil kislotasi surtmasi turli xil asoslarda tayyorlanadi:

1.Vazelin
2.Vazelin-lanolin (1:1)
3.Emulsion asos

Aniqlanishi: avval 30 ml 2% agar-agar geli tayyorlanadi. Buning uchun idishga 0,6 g agar-agar solinib, ustiga xona haroratidagi tozalangan suv quyiladi va 30 daqiqaga bo‘kish uchun qoldiriladi. So‘ng 1-2 daqiqa qaynatib, suv bilan hajmi 30 mlgacha yyetkaziladi. Sovutilgan agar geliga 1 ml 5 % temir (III) xlorid indikatori solinadi, aralashtiriladi va Petri idishi yoki bir xil diametrli probirkalarga iliq holda quyiladi. So‘ng muzlatgichga 10-15 daqiqaga qo‘yiladi va turli asoslardagi 5% salitsil kislotasi saqlagandan kremdan 2 gdan probirkadagi 2% agar geli ustiga solinadi va 0,5; 1; 2 soat mobaynida salitsil kislotaning diffuziya tezligi millimetrli shkala yordamida binafsha rangga bo‘yalgan maydonini o‘lchash yordamida aniqlanadi.

Petri idishiga 3-5 mm qalinlikda 2% agar geli quyiladi va sovuganidan keyin bir xil chuqurcha hosil qilib 2 gdan 5% salitsil kislotasining kremi solinadi va 0,5, 1, 2 soatdan so‘ng bo‘yalgan maydon hajmi o‘lchanadi. Olingan natija bo‘yicha chizma chiziladi va diffuziya koeffitsenti (K) quyidagi tenglama orqali hisoblanadi:

$$K = \frac{U}{X};$$

Bunda : U - diffuziya chuqurligi mm,
X - diffuziya vaqti,soat,
K - diffuziya koeffitsenti

Ikki xil aniqlash usullari orqali olingan natijalar solishtiriladi. Ushbu usul dori moddalarni

indikatorlar bilan rang hosil qilishiga asoslangan.

2. Dorivor moddaning 10% borat kislota surtmasidan ajralib chiqish dinamikasiga yordamchi moddalar - asosning ta'sirini o'rganish (Kruvchinskiy usuli bilan). Kruvchinskiy usulini qo'llab borat kislotani 10% surtmasidan ajralib chiqish tezligiga asos ta'sirini o'rganish. Olingan natijalar bo'yicha jadvalni to'ldirish va chizma chizib, xulosa chiqarish.

10% borat kislotasining surtmasi vazelin, vazelin-lanolin, emulsion asoslarda tayyorlanadi. Dori moddaning umumiy miqdori 5% dan yuqori bo'lganligi sababli, borat kislotasini maydalash uchun 1/2 qism eritilgan asos bilan 2 daqiqa davomida maydalanadi. So'ng asosning qolgan qismi qo'shiladi.[2]

Aniqlash mohiyati: borat kislotasining ajralib chiqishi naychali dializ usulida yarim o'tkazuvchan (sellofan) membranadan tozalangan suvga o'tishi o'rganiladi. Turli asoslarda tayyorlangan surtmalar 5,0 gdan tekis qilib sellofanga surtiladi va dializ nayiga mahkamlanadi. Dializ nayining va muhitining harorati 37±0,5 C, dializ muhitining hajmi esa 25 ml. Kimyoviy shisha idishga dializ muhiti solinib, unga nay 2 mm tushib turadigan qilib joylashtiriladi. Asbob 37±0,5 C haroratli termostatga qo'yiladi va har 0,5; 1; 1,5 soatda 5 ml dializatdan namunalar olinadi. Dializatning hajmi o'zgarmasligi uchun olingan namunaga teng miqdorda suv quyilib turiladi. Namunaga 10 ml oldindan fenolftalein bo'yicha neytrallashtirilgan glitserin qo'shiladi va 0,01 M natriy gidroksid eritmasi bilan pushti rang hosil bo'lguncha titrlanadi. So'ng eritmaga 5 ml neytrallashtirilgan glitserin qo'shiladi va rangi o'chib ketsa, titrlash davom etadi. Shu tartibda ohirgi 5 ml glitserin rangini o'zgartirmaguncha titrlanadi. 1 ml 0,01 M natriy gidroksid 0,0006183 borat kislotasiga teng.

Olingan natija bo'yicha chizma chiziladi va asosning dorivor moddani surtmadan ajralib chiqish tezligiga ta'siri o'rganiladi.[3]

28 - Ma'ruza

Dori vositalarida uchraydigan qiyin va o'zaro nomutanosibliklar

Reja:

1. Farmatsevtik nomutanosiblik haqida tushuncha. Nomutanosiblikning klassifikatsiyasi (tasniflanishi).
2. Fizik-kimyoviy nomutanosiblikning tavsifi va kelib chiqish sabablari.
3. Kimyoviy nomutanosiblikning tavsifi. Kimyoviy nomutanosiblikning tashqi omillarning ta'siri.
4. Farmakologik nomutanosibliklar

Asosiy matn

Nomutanosibliklar – bu retseptda keltirilgan dorivor moddalar bir biriga mos kelishidan qat'iy nazar, vrach tomonidan ko'zda tutilmagan fizik-kimyoviy yoki kimyoviy jarayonlar natijasida dori moddalari yoki yordamchi moddalarni o'zaro ta'sir etishi natijasida, saqlanish yoki dorini qabul qilish jarayonida ko'zda tutilmagan nohush holatlarni kelib chiqishiga aytiladi. Ushbu muammoning yuridik jihatlari kerakli me'yoriy hujjat va buyruqlarda keltirilgan. Jumladan, farmatsevt dorixatda keltirilgan moddalarning bir biriga mos kelishini tekshirib olishi shart ekanligi keltirilgan.

Vrach tomonidan retseptda yozilgan va keltirilgan o'zaro nomutanosib bo'lgan dorivor moddalar bilan dori shaklini tayyorlash qat'iyan man etiladi va «retsept kuchga emas» degan pechat bilan tasdiqlanadi hamda maxsus jurnalda qayd etiladi

Farmatsevt va provizorlarga retseptni ichida keltirilgan narkotik, A va B ro'yxatiga kiruvchi moddalarni alohida berish qat'iyan man etiladi. Bu faqatgina qo'shimcha retsept bo'lsagina amal qilinadi.

Nomutanosibliklarning tasnifi

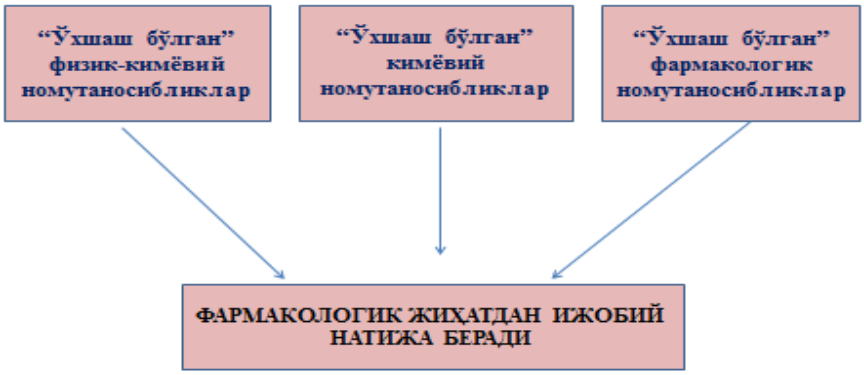
Farmatsevt va shifokor nafaqat dorivor moddalarning terapevtik ta'sirining xossalari haqida

to‘liq ma’lumotga ega bo‘lishi kerak, balki ularning fizik-kimyoviy xossalarini ham yaxshi bilishlari kerak. Bularga:

- *eruvchanlik;*
- *pH muhit;*
- *uchuvchanligi;*
- *Erish harorati;*
- *O‘zaro ta’sir qilmoqlik imkoniyati;*
- *Reaksiyalik qobiliyati.*

«Aniq» va **«o‘xshash bo‘lgan»** nomutanosibliklar mavjud.

“O‘xshash bo‘lgan” *nomutanosibliklar* – bu retseptda bir biriga antogonist bo‘lgan, lekin farmakologik jihatdan bir-biri bilan uyg‘un yoki kimyoviy jihatdan mutanosib bo‘lgan dorivor moddalarni vrach oldindan bilgan holda bemor uchun davolovchi omil sifatida dori shaklini tavsiya etadi



Aniq nomutanosibliklar (Incompatibilita pharmaceutica) bu dorivor moddalarning shunday aralashmasiki, unda dori shakli yaratilganda ularning fizik-kimyoviy xossalari o‘zgarib kyetib, turli xil kimyoviy reaksiyalar ta’sirida tayyorlangan dori shaklini davolovchi xossasini pasaytirib yoki zaharli moddaga aylantirib yuborishi mumkinligi tshuniladi.

Ushbu jarayon vrach tomonidan nazarda ko‘zlanmagan bo‘ladi. Buni oldini olish maqsadida vrach va farmatsevtni o‘zaro hamkorligi bo‘lsa ma’qul bo‘ladi.

Retseptda dori moddalarining turli xil o‘zgarishini hisobga olgan holda 3 xil nomutanosibliklar mavjud:

fizik va fizik-kimyoviy;
kimyoviy;
farmakologik.

Dori moddalarrining nomutanosibligi sababli tayyorlangan va bemor tomonidan qabul qilingan dori shakllari quyidagi holatlarga olib kelishi mumkin:

Dori moddasini terapevtik ta’sirini pasayishi;
Davolovchi ta’sirni umuman ko‘rsatmasligi;
Nojo‘ya ta’sirini ortirib yuborishi;
O‘lim holatiga olib kelishi.

Vrach tomonidan yozilgan retseptda nomutanosib bo‘lgan dori moddalari bilan farmatset dori shaklini tayyorlab berishga haqqi yo‘q!

Fizik-kimyoviy nomutanosiblikning tavsifi va kelib chiqish sabablari

Fizikaviy nomutanosibliklar – bu dori shaklini ichiga kiradigan dorivor moddalarini faqat

fizikaviy holatidagi o‘zgarishlariga aytiladi.

Fizikaviy nomutanosibliklarining sabablari:

- Moddani erimasligi yoki erish sharoitini yomonlashishi;
- Dori moddalarining aralashmasligi
- Qattiq moddalarni nam tortib qolishi;
- Qattiq moddalarni eritmaga o‘tib ketishi (evtektika);
- YUMB va kolloid eritmalarni koagulitsiyaga uchrashi;
- Emulsiyalarni qavatlarga ajralishi;
- Ta’sir etuvchi moddalarni adsorbsiyaga uchrash

Kimyoviy nomutanosiblikning tavsifi. kimyoviy nomutanosiblikning tashqi omillarning ta’siri

Kimyoviy nomutaanosibliklar deb, dori moddalari o‘rtasida ko‘zda tutilmagan kimyoviy reaksiyalar natijasida dori shaklini davolovchi ta’sirini to‘liq yo‘qolishiga va zaharli ta’sirini oshirishiga olib kelishiga aytiladi.

Farmakologik nomutanosibliklar

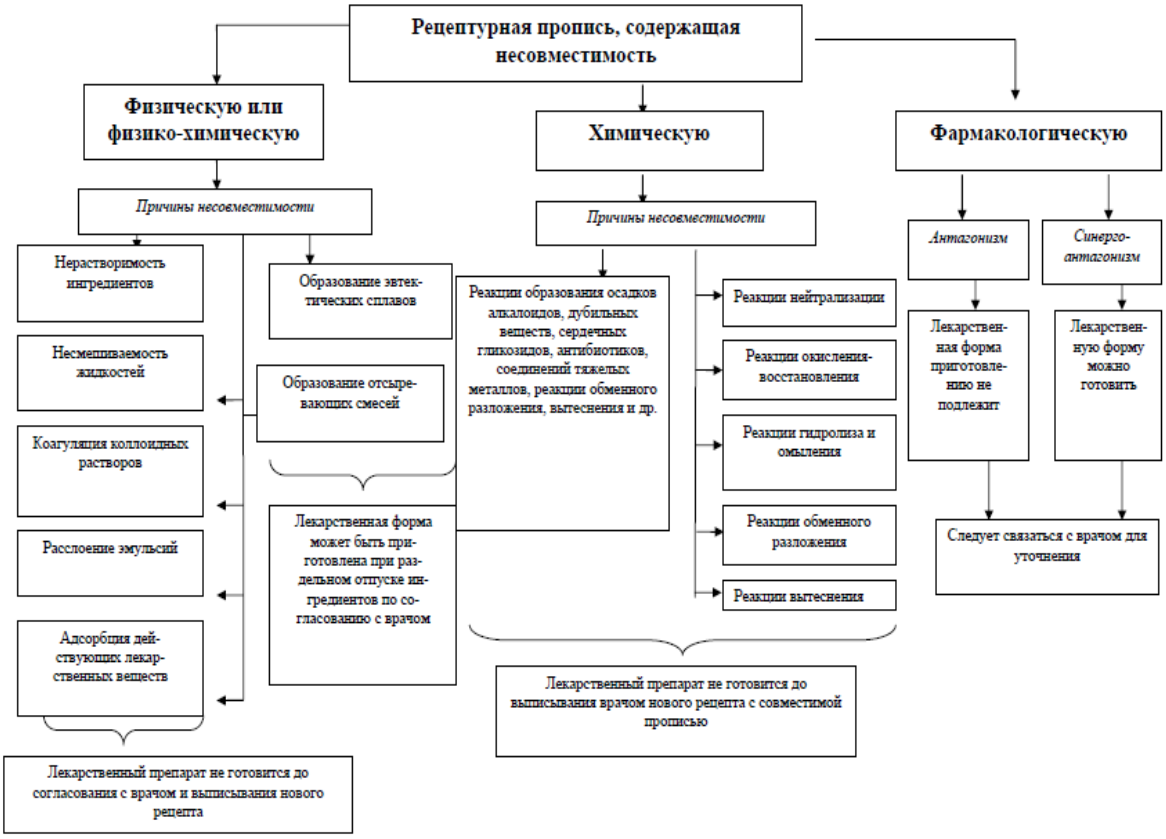
Farmakologik nomutanosibliklar bu –dorivor moddalarning o‘zaro aralashish natijasidagi bir vaqtning o‘zida dori moddasini davolash effektini to‘liq yo‘q qiladigan yoki uning nojo‘ya ta’sirini kuchaytiradigan holatga aytiladi

Bu degani dori moddasida ro‘y beradigan o‘zgarish emas, aksincha, qabul qilinganda organizmga ta’siri tushunilishi kerak.

Misol tariqasida kombinirlangan antibiotiklar bilan davolash:

- Streptomitsin neomitsin bilan qo‘llanilganda→ zaharlik ta’siri oshib, eshitish apparatindagi nervni izdan chiqaradi, ya’ni karlikka olib keladi;
- Streptomitsin tetratsiklin bilan→ jigarda og‘ir patologik jarayonlar boshlanishiga sabab bo‘ladi;
- Streptomitsin penitsillin bilan → miokarga zaharli ta’siri kuchayib, uning qisqarishini pasayishiga olib keladi.

АЛГОРИТМ РАБОТЫ С РЕЦЕПТУРНОЙ ПРОПИСЬЮ, СОДЕРЖАЩЕЙ НЕСОВМЕСТИМОЕ СОЧЕТАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ



1.1. LABORATORIYA MASHGULOTLARI

1-LABORATORIYA MASHG‘ULOTI

TURLI XIL YORDAMCHI MODDALARNING MIQDORINI DORI VOSITALARINING BIOSAMARADORLIGIGA TA’SIRI

O‘qitish maqsadi: turli xil yordamchi moddalar, dori moddasi haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularni sifatini tegishli MH asosida sifatini baholashni o‘rganish. Turli xil yordamchi moddalarrni dori moddasidan ajralib chiqishiga ko‘rsatgan ta’sirini o‘zlashtirish.

Mavzuning ahamiyati: turli xil yordamchi moddalarni dori vositalaridan dori moddasining ajralib chiqishini baholashda dori vositasini ajralib chiqishi qobiliyatiga asosida aniqlanadi. Bugungi kunda turli xil yordamchi moddalardan dori vositasining ajralib chiqish tezligini o‘rganadigan bir qator usullar ishlab chiqib amaliyotga taqdim etilgan.

Nazorat savollari**

1. Biofarmatsiya atamasining ma’nosi nima?
2. Yordamchi moddalarni biofarmatsevtik nuqtai-nazardan o‘rganishdan maqsad?
3. Yordamchi moddalarga qo‘yilgan talablar?
4. Dori vositalarining terapevtik samaradorligiga yordamchi moddalarning ta’siri?

****Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning “**Aqliy hujum” uslubidan** foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**

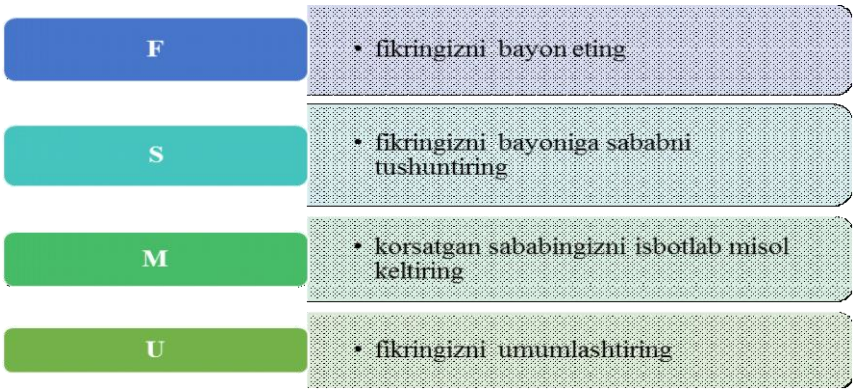
1. Turli xil tabiatli yordamchi moddalarni tasnifiy guruhlari bo‘yicha ma’lumotlarni daftarda aks ettirish.
2. Dori shakllari va turli xil tabiatli yordamchi moddalarga oid meyoriy hujjatlar haqida ma’lumotlarni o‘rganib chiqish.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“FSMU” uslubi bo‘yicha olib boriladi.

“FSMU” metodi Mazkur texnologiya talabalardagi umumiy fikrlardan xususiy xulosalar chiqarish, taqqoslash, qiyoslash orqali axborotni o‘zlashtirish, xulosa chiqarish, shuningdek, mustaqil ijodiy fikrlash ko‘nikmalarini shakllantirish maqsadida foydalanish mumkin.

Ushbu texnologiya o‘quvchilarga tarqatilgan oddiy qog‘ozga yumshoq dori shakllarini yaratish zarurligini aniq va qisqa holatda ifoda yetib, tasdiqlovchi dalillar yoki inkor etuvchi fikrlarni bayon etishga yordam beradi.

“FSMU” metodi



O‘tkazilish tartibi:

1. Har bir o‘quvchiga FSMU texnologiyasining 4 bosqichi yozilgan qog‘ozlar tarqatiladi

- **F-** fikringizni bayon eting
- **S-**fikringiz bayoniga sabab ko‘rsating
- **M-** ko‘rsatgan sababingizni isbotlovchi misol keltiring
- **U-** fikringizni umumlashtiring

2. O‘quvchilar bilan bahs mavzusini yoki muammoni belgilab olinadi;

1. Kichik guruhlarga bo‘lib, tarqatilgan qog‘ozlarga fikr va misollar yoziladi;
2. Kichik guruhlarni yozgan fikrlarini o‘qib himoya qilinadi;
3. O‘qituvchi tomonidan muammo bo‘yicha fikrlar umumlashtiriladi

Vaziyatli masalalar

1. Tabletkaning “Erish” testi 45 daqiqadan so‘ng 40% tashkil etdi. To‘g‘rimi? Javobingizni asoslang.
2. MKS asosida tayyorlangan koglumet tabletkasining parchalanish vaqti 5 daqiqa. “Erish” testi esa 45 daqiqadan so‘ng 50% tashkil etdi. Javobingizni asoslang.

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

Yordamchi moddalar tabiiy, sintetik va yarim sintetik bo‘lishi mumkin. Dori shakllarini tayyorlashda ular turli funksiyalarni bajarishi mumkin: erituvchilarni, solyubilizatorlarni, stabilizatorlarni, asoslarni, PAV, quyuultiruvchilarni, emulgatorlarni, konservatlarni, korrigentlarni, bo‘yovchilarni va boshqalar. Bu quyidagi moddalardir: kraxmal, glyukoza, tozalangan suv, etil spirti, vazilin, kakao moyi, talk, bentonitlar, aerosillar, parafin, bug‘doy uni, polietilen oksidlari, sellyulozani turli hossalari va boshqalar. Farmatsiyani ko‘p asrli tarixida yordamchi moddalar farmokologik va kimyoviy jihatdan shakl beruvchi indiffirent modda sifatida ko‘rsatilgan. Ularni dorivor moddaga ishlatish, tashish va saqlash uchun qulay ma’lum shakl berish maqsadida qo‘shilgan. Dorivor preparatlarni ishlab chiqarishda oson topiladigan va arzon moddalar ishlatilgan. Bunda yordamchi moddani tabiatiga va sonini dorivor moddani biologik faolligiga ta’siri hisobga olinmagan. Shu bilan birga hech qaysi farmokologik faktor dorivor preparat xususiyatiga yordamchi modda kabi shuningdek sezilarli va murakkab ta’sir etmaydi. Biofarmatsiya birinchi bo‘lib yordamchi moddalarni ishlatilishini ilmiy asoslab berdi. Yordamchi moddalarni o‘rganish shu darajada ahamiyatli edi-ki, bir qator olimlar biofarmatsiyani yordamchi moddani dorivor moddani terapivtik effektiga ta’sirini o‘rganuvchi fan sifatida tanishtirdilar. Biofarmatsevtik tadqiqodlarga asosan, yordamchi moddalar texnologik jihatdan ishlatiluvchi indifferent massa emasligi ko‘rsatilgan. Ular ma’lum fizik-kimyoviy xususiyatlarga ega bo‘lib, substansiya tabiatiga bog‘liq holda, turli sabablar ta’sirida kompleks hosil bo‘lishi va adsordsiya, molekulyar reatsiyalar va boshqalar dorivor modda ta’sir etish xarakterini kuchaytirish, susaytirishi mukin, natijada dorivor preparatni so‘rilishini to‘liqligi va tezligi keskin o‘zgarishiga olib kelishi mumkin. Dorivor va yordamchi moddalarni o‘zaro ta’siri ularni tayyorlashda va shuningdek saqlash jarayonida sodir bo‘lishi mumkin. Demak yordamchi moddalarni bilogik kirishuvchanligiga ta’sir etish mexanizmi turlicha bo‘lishi mumkin. Biologik faollikni o‘zgarishining asosiy sababi - “dorivor modda - yordamchi modda” sistemasida ingredentlar orsidagi kimyoviy ta’sir natijasida, polimerlar kompleksi, mitsell, mitsel assotsiatlari, VMS makromalekulalari, xomosorbsillar va boshqalar hosil bo‘lishi mumkin. Hosil bo‘lgan birikmalar mustahkam yoki yengil uziluvchi yuqori yuza faolligi bilan xarakterlanuvchi yoki balanslangan sistema energiyasi bilan, dorivor moddani asosiy farmokologik reaksiyasini tezlatishi yoki susatirishi mumkin. Ma’lumki o‘zaro ta’sir darajasi fizik-kimyoviy yoki kimyoviy bog‘lanish energiyasi bilan belgilanadi. Agar bog‘lanish kuchiz bo‘lsa [van-der-valls kuchi-4,2 kdj/mol (1 kall/mol) yoki vadarodli bog‘lanish 29-42 kdj/mol (7-10 kall/mol)], yani jarayon

qaytar bo‘lishi mumkin, chunki organizm bu bog‘lanishni yenga oldi, maydalashi mumkin, ko‘rinishini o‘zgartirishi va dorivor modda utilizatsiyalanadi. Lekin kovalent energiyasi 420-585 kdj/mol bo‘lgan mustahkam bog‘lanish hosil bo‘lsa, jarayon qaytmas bo‘lib qolishi mumkin, chunki organizmda bu bog‘lanishni uzish uchun sharot mavjut emas. Shuning uchun yordamchi moddalar dorivor modda terapevtik ta’sirini minimumiga tushirishi, tostik ko‘rishishgacha oshirishi yoki butunlay o‘zgartirishi mumkin. Masalan: amfetamsin karboksimetil-sellyuloza bilan kompleksi butunlay so‘rilmaydi, demak formokologik effekt taminlanmaydi. Polietilenglikolga fenobarbitan kam eriydi, demak so‘rilmaydi.

Tuproq minerallari adsorbsiyalash xususitigya ega va alkaloidlar, anestetiklar, antibiotiklar va boshqa preparatlarni ajralib chiqishini to‘xtadi. Magniy trisikilati va magniy oksidi steroid gormonlarini paydo bo‘lishi (destruksiyasi)ni ta’minlaydi. Natriy sulfit, bisulfit va metasulfit, tiamin bufer eritmasiga kiruvchi (pH=3.5), taniqli antiaksidiantlar tiazolgacha parchalaydi. D vitamini qattiq dori formasida yordamchi moddalar bo‘lganida oson izomerlanadi (talk, amoniy silikati, kalsiy fosfat, limon kislotasi va boshqalar).

Yordamchi moddalar dori vositalarining farmokolik faoliyatini nafaqat pasaytira oladi, balki yana katta darajada parchalanish va biokirishish bilan xarakterlanuvchi bog‘lanishlarni yaratadi (masalan, prednizolon bilan polivinilpirrolidon, salitsilamid bilan polivinilpirrolidon, salitsil kislotali sorbit, mochevina bilan norsulfazol). Saponinlar oshqozon-ichak traktida glyukozani so‘rilish jarayonini kuchaytiradi. Natriy lauril sulfat penetsillin, grizeofulvin va boshqalarni so‘rilishini tezlashtiradi.

Shuningdek, tanlangan rezorbsiya dori moddalarining biologik aktivligini o‘zgarishi sababchisi hisoblanadi.

Dori moddalarining biologik membranalardan so‘rilish jarayonini murakkab retseptor mexanizmi, ya’ni diffuziya qonuniga asoslangan Fik qonuniga to‘g‘ri keluvchi rezorbsiya deb qabul qilish lozim.

Rezorbsiyaning ketma-ketligi va tezligi turli xil omillar bilan aniqlanadi: dori preparatlarini ovqatgacha yoki ovqatdan keyin qabul qilinuvchi vaqti, ovqat turi, ichilayotgan suyuqlikning miqdori va xarakteri, kunning qaysi vaqti, shilliq suyuqlikning fiziologik holati, dori vositalarning kimyoviy va fizik-kimyoviy xarakteristikasi va boshqalar.

Tanlangan rezorbsiya fenomeni professor A.I.Tensova ilmiy tadqiqotlarida batafsil ochib berilgan bo‘lib, unda kalsiy xloridning so‘rilish tezligiga korregirlovchi moddalar (olcha qiyomi, limon kislotasi, malina essensiyasi kabilar)ta’siri o‘rganilgan.

Ayrim vaqtlarda ma’lum bir kompozitsion tarkibda yordamchi moddalar biofaol moddalarga, biofaol ingridientlar - yordamchi moddalarga aylanadi.

Masalan, mannit tabletka dori turlarida to‘ldiruvchi, suyuq dori shaklida esa yumshatuvchi vazifasini bajaradi. Uretan, antipirin, xinin kabi biofaol moddalar esa farmakinetik darajasini o‘zgartirgan holda dori modalarin turlarini solyubilizatsiya qilish va ta’sirini uzaytirish maqsadida qo‘llaniladi.

Dori preparatlarida biofaol moddalar bilan yordamchi moddalar o‘rtasida aniq chegara qo‘yish mumkin emas, shuning uchun zamonaviy farmatsiyada yangi dori vositalarini yaratayotganda quyidagi talabni oldinga olib chiqmoqda: *dorilarning terapevtik samaradorligiga yordamchi moddalarnig ta’sir etish darajasini aniqlash*. Boshqacha aytganda, yordamchi moddalar ko‘r-ko‘rona emas, balki aniq (konkret) individual substansiya bilan qo‘llanilishi kerak.

Yordamchi moddalarning asoslanmay qo‘lanilishi davolanish effektining pasayishi, zo‘riqishi, o‘zgarishiga yoki dori moddalarining davolanish faoliyatini batamom yo‘qolishiga olib kelishi mumkin.

Yordamchi moddalarning dori vositasining terapevtik faolligiga ta’sirini adabiyotlarda juda ko‘p misollar bilan keltirilgan. Masalan, laktoza izoniazidning faoliyatini minimumga olib keladi, lekin testosteronning faoliyatini kuchaytiradi, barbitalnig faolitiyatini sekinlashtiradi. Tvin-80 A, D, E vitaminlarining absorbsiyalanishini kuchaytiradi.

Yordamchi moddalar terapevtik ta’sirni nafaqat kuchaytira oladi, balki dori

moddalarining rezorbsiyalanish yo‘lini to‘sib terapevtik faoliyatini ham kamaytiradi.

Yordamchi moddalarning ta’siri o‘rganilayotgan ishlarda surtma va shamcha asoslariga alohida e’tibor qaratiladi. Professor I.S.Axgixin natriy salitsilati, atsetilsalitsil kislotasi, norsulfazol, efedrin gidroxloridi, teturam, izoniazid, PASK, ftivazid, furazolidon, butadion kabi shamchalarda farmokinetikaga asoslarning turi ta’sirini o‘rgangan. Hattoki, asosga ozgina miqdorda dimetilsulfoksid (DMSO) kiritilishi ta’sir etuvchi moddalarning absorbsiya tezligining birdaniga oshishiga olib kelgan.

Yangi asoslarning ishlab chiqarish tufayli surtmalarning terapevtik ta’siri haqidagi tassavurlar o‘zgardi. Emulsiya tipidagi asoslarning qo‘llanilishi dori moddalarning teri orqali nisbatan oson diffuziyasini ta’minlaydi va dori moddalarining yog‘li va suvli fazaga kiritilish imkoniyatini oshiradi.

Masalan, oqsil preparatlari, gelsimon tuzilishli, YUMB eritmaari oshqozon-ichak traktida dori moddalarning rezobsiyasini qiyinlashtiradi (almagel).

Vazelinda tayyorlangan surtmalar faqat teri yuzasida ta’sir ko‘rsatadi, vazelin teri orqali yomon so‘riladi va o‘z navbatida dori moddalarining so‘rilishiga ta’sir ko‘rsatadi (sulfanilamid surtmalari, fenollar, antibiotiklar va boshqalar).

Vazelin-lanolin asosini polietilenglikol bilan almashtirilishi “Levosin” surtmasini antimikrob ta’sirini 20-80 marotabaga oshirish imkoniyatini berdi. Bu surtmada, G.S.Bashur va V.I.Bagdanov tomonidan levomitsetinga polietilenglikol-400ning (PEG-400) potensiyalovchi effektidan qo‘llanilganligi kashf etilgan. Levometsitinning PEG-400da erishi tufayli unga har xil mikroorganizmlarning sezgirligi oshadi (Vuda stafilokoklar va sena tayoqchalari 62 martaga, patogen ichak tayoqchalari va dizenteriya bakteriyalari - 8 martaga).

Penitsillindan tashqari boshqa antibiotiklarning antimikrob ta’siri spektri shunga o‘xshash asoslar qo‘llanilganda oshadi.

Yordamchi moddalarning biofarmatsevtik va farmakokinetik ko‘rsatkichlari dori moddalarning hamma gamma farmakologik xususiyatlarini ta’minlashi kerak, farmakoterapiyaning zamonaviy talablariga javob berishi uchun. Yordamchi moddalarning asosiy ahamiyati dori moddalarning farmakinetik modifikatsiyasiga va shundan so‘ng tuzilishining shakllanishiga olib keladi.

Biofarmatsiya va farmakokinetika nuqtai nazaridan yordamchi moddalarga bunday yondashuv dori moddalarining faoliyatining selektivligini katta darajada ta’minlash imkonini beradi va dorilarning nojo‘ya ta’sirini kamaytiradi yoki butunlay yo‘qotadi. Boshqacha aytganda, yordamchi moddalarni ilmiy asoslab ishlatilishi maqsadga muvofiq bo‘ladi.

Yordamchi moddalarning tanlanishi ilmiy va ratsional asos (iqtisodiy, estetik va boshqalar)da o‘tkaziladi, ya’ni ularning funksional tayinlanishi, biosamaradorligini ta’minlanishi, texnologik tavsifi va xususiyati, tejamkorligi va samaradorligi ko‘rib chiqiladi.

Shunday qilib, dori va yordamchi moddalarning xossalarining turlicha ekanligi va ular assortimentlarining tezda o‘sishi mutaxassisning har qanday yordamchi moddalarning universal, har qanday dori moddalari bilan ishlatilishiga aylanish harakatidan voz kechishiga majburlaydi.

Laboratoriya ishi

1. Turli xil yordamchi modalar: kalsiy karbonat, magniy oksid va laktoza asosida poroshok tayyorlang;

   Oling: Riboflavin 0,05
   Kalsiy karbonat 10,0

2. Vishnevskiy linimentini tayyorlashda yordamchi modda sifatida kungaboqar moyini oling. Olingan linimentni biosamaradorligini Kruvchinskiy asbobida aniqlang.

Ishni bajarish tartibi:

Havonchaga 5,0 g yordamchi moddani (kalsiy karbonat, magniy oksid va laktoza) solib yaxshilab aralashtiriladi, so‘ng massani o‘rtasiga 0,05 gr riboflavin solinib, yaxshilab aralashtiriladi. So‘ng qolgan yordamchi moddani solib, massa bir xil rang bo‘lguncha

aralashtiriladi. Tayyor massa pergament qog‘ozga qadoqlanadi.

Poroshok tarkibidlagi yordamchi moddaning dori shakliga ko‘rsatgan ta’sirini aniqlash uchun XI DFda keltirilgan “Aylanuvchi kajava” usudidan foydalaniladi.

Yordamchi modda-kalsiy karbonat % ni quyidagi formula orqali aniqlanadi:

$$X = \frac{D_1 * a_0 * 1000 * V_2 * 100 * P}{D_0 * V_1 * a_1 * 100 * 50 * 100} = \frac{D_1 * a_0 * V_2 * 20 * P}{D_0 * a_1 * V_1}$$

bu erda:

D_1 – o‘rganilayotgan eritmani optik zichligi;

D_0 – ta’sir etuvchi moddaning standart eritmasining optik zichligi;

a_0 – aniq tortma, mg;

a_1 – bitta kapsuladagi ta’sir etuvchi modda miqdori, mg;

V_1 –alikvota hajmi, ml

V_2 – ikkinchi eritmaning hajmi, ml

R – SE ta’sir etuvchi moddalar miqdori, SO, %.

Talabalarni bilimini tekshirish uchun test savollari

1. Dorini biosamaradorligiga ta’sir etuvchi farmatsevtik omillar qaysi?

a) Dori moddani fizikaviy, kimyoviy holati; yordamchi moddalar turi va miqdori; dori shakli va berish yo‘li; texnologik jarayon
b) Dori moddani fizikaviy va yordamchi moddalar turi va miqdori
v) Dori shakli va berish yo‘li;
g) Yordamchi moddalar turi va miqdori, tanlangan texnologik jarayon
d) Dori moddani fizik-kimyoviy holati;

2. Yumshoq dorilarni biosamaradorligini in vitro tajribalarda qanday aniqlanadi?

a) To‘g‘ridan to‘g‘ri diffuziya va membrana orqali diffuziya (Kruvchinskiy) usullari yordamida
b) To‘g‘ridan to‘g‘ri 2% agar-agar geliga diffuziya qilish usuli
v) To‘liq deformatsiyaga uchratish usuli
g) “Aylanuvchi kajava” asbobi yordamida
d) “Aylanuvchi kolba” asbobi yordamida

3. Yumshoq dori turlarining biologik samaradorligini aniqlashda qanday usullar bor?

a) 2% agar-agar geliga to‘g‘ridan to‘g‘ri diffuziya qilish usuli va teng muozanatli dializ (Kruvchinskiy) usuli
b) “Aylanuvchan kajava” asbobi yordamida biosamaradorlikni aniqlash.
v) “Rezomat-1” va “Rezomat-2” asbobi yordamida dorini biosamaradorligini aniqlash
g) “Aylanuvchan kolba” asbobida biosamaradorlikni aniqlash
d) Kruvchinskiy asbobida to‘liq deformatsiyaga uchrashini o‘rganish

4. 2% agar-agar geliga to‘g‘ridan to‘g‘ri diffuziya qilish usuli nimaga asoslangan?

a) Aniq dozadagi dorilarni ma’lum vaqt ichida membrana orqali o‘tishiga
b) Dori moddani 2% agar-agar geliga diffuziya qilishida ta’sir etuvchi moddaning miqdorini spektrofotometrik usulida aniqlashga
v) 2% agar-agar geliga diffuziya qilgan ta’sir etuvchi modda miqdorini XI DFda keltirilgan tahlil usullaridan birida aniqlashga.
g) 2% agar-agar geliga diffuziya qilgan ta’sir etuvchi modda miqdorini fotokolorimetrik tahlil usulida aniqlashga.

d) Dori moddalarni turli indikatorlar bilan rangli reaksiya hosil qilishiga

5. Dorilarni biologik samaradorligini farmakokinetik usulda o‘rganish qaysi usullar yordamida amalga oshiriladi?

a) in vivo, in vitro, in situ
b) in vivo, in vitro
v) in vivo, in situ
g) “Aylanuvchi kajava” usuli
d) Kruvchinskiy usuli

6. Dori vositalarni biosamaradorligiga ta’sir etuvchi farmatsevtik omillarni keltiring?

a) Dori moddani fizik-kimyoviy holati, dori shakli va yuborish usuli, yordamchi moddalar turi va miqdori, dori shaklini olishda qo‘llanilgan texnologik jarayon
b) Dorini maydalik darajasi va polimorf shakli
v) Dorini eruvchanligini ta’minlovchi omillar
g) Dori vositani shakllantirishda qo‘llaniladigan yordamchi moddalar turi va miqdori
d) Dori shakli va yuborish usuli

7. Surtmalarning xususiy sifat ko‘rsatkichlari

a) O‘ram ichidagi massa
b) Suvli ajratmani pH ko‘rsatkichi
v) Zarrachalar o‘lchamlari
g) Bir xilligi
d) Yot aralashmalar (o‘xshash birikmalar)

2 - LABORATORIYA MASHG‘ULOTI

POROSHOKLARNING FIZIK-KIMYOVIY KO‘RSATKICHLARINI BIOSAMARADORLIKKA KO‘RSATGAN TA’SIRI

O‘qitish maqsadi: poroshoklar haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularni sifatini tegishli MH asosida sifatini baholashni o‘rganish. Turli xil moddalar bilan poroshoklar tayyorlag va ularning fizik-kimyoviy ko‘rsatkichlarini biologik samaradorlikka ko‘rsatgan ta’sirini o‘zlashtirish.

Mavzuning ahamiyati: turli xil moddalarni dori vositalaridan dori moddasining ajralib chiqishini baholashda dori vositasini ajralib chiqishi qobiliyatiga asosida aniqlanadi. Bugungi kunda poroshoklardan dori vositasining ajralib chiqish tezligini o‘rganadigan bir qator usullar ishlab chiqib amaliyotga taqdim etilgan.

Nazorat savollari**

1. Poroshoklar nima?
2. Qanday modda guruhlari bilan poroshok tayyorlanadi?
3. Poroshoklarga DF tomonidan qo‘yilgan talablar
4. Dori vositalarining terapevtik samaradorligiga poroshoklarning fizik-kimyoviy ko‘rsatkichlarini ta’siri nimaga asoslangan?

******Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning “**Aqliy hujum” uslubidan** foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**

1.Turli xil tabiatli yordamchi moddalarni tasnifiy guruhlari bo‘yicha ma’lumotlarni daftarda aks ettirish.
2. Dori shakllari va turli xil tabiatli yordamchi moddalarga oid meyoriy hujjatlar haqida ma’lumotlarni o‘rganib chiqish.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“SWOT-tahlil” metodi” grafik organayzer uslubi bo‘yicha olib boriladi.

Mazkur metod mavjud nazariy bilimlar va amaliy tajribalarni tahlil qilish, taqqoslash asosida muammoni hal etish yo‘llarini topishga, bilimlarni mustahkamlash, takrorlash, baholashga, mustaqil, tanqidiy fikrlashni, nostandart tafakkurni shakllantirishga mo‘ljallangan.

Vaziyatli masalalar

1. Dibazol tabletkasining “Erish” testi 45 daqiqadan so‘ng 45% tashkil etdi. To‘g‘rimi? Javobingizni asoslang.
2. Qand upasi asosida tayyorlangan koglumet tabletkasining parchalanish vaqti 2 daqiqa. “Erish” testi esa 40 daqiqadan so‘ng 50% tashkil etdi. Javobingizni asoslang.

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

Poroshoklar deb - bir yoki bir necha sochiluvchan dori moddalardan iborat bo‘lgan, ichish va sirtga ishlatish uchun mo‘ljallangan sochiluvchan tavsifga ega bo‘lgan qattiq dori shakliga aytiladi.

Poroshoklar qadimdan ishlatib kelingan dori shaklidir. Eramizdan 3000 yil ilgari va hozirgi kungacha ular o‘z mavqeini saqlab qolgan. Dorixonada umumiy retsepturaning 23-40 %ni tashkil etadi.

ISHLATILISHIGA KO‘RA:

1. Ichish uchun ishlatiladigan poroshoklar- pulveris pro usum internum.
2. Sirtga ishlatiladigan poroshoklar - pulveris pro usum externum deb atalib, ular bir necha guruhga bo‘linadi, bular

*sepmalar – sepish uchun ishlatiladi – Pulveris adspersorii. Zarrachalarning katta – kichikligi 0,1 mkm bo‘lib, bolalar yaralariga sepish uchun qo‘llaniladi;

*hidlash uchun – zarrachalarning katta – kichikligi 0,2 mkm bo‘lib, yuqorida ko‘rsatilgan kattalikdan oshmasligi kerak. Chunki, hidlanadigan poroshoklar yuqori nafas yo‘llariga borishi zarur;

*purkash uchun - Pulveris insufflatorii. Zarrachalarning katta – kichikligi - 0,1 mkm bo‘lib, maxsus asboblar yordamida purkaladi;

*tish poroshoklari – Pulveris dentifrice.

*uyda eritma tayyorlash uchun poroshoklar (chayish , ho‘llab qo‘yish, yuvish uchun eritmalar).

TARKIBIGA KO‘RA:

1. Oddiy poroshoklar: Pulveris simplicis – tarkibida bitta dori moddasi bo‘lgan poroshoklarga aytiladi.

2. Murakkab poroshoklar: Pulveris compositus – tarkibida ikkta yoki undan ortiq dori moddasi bo‘lgan poroshoklarga aytiladi.

MIQDORGA TAQSIMLANGAN TAVSIFGA KO‘RA:

1. Miqdori taqsimlangan poroshoklar: Pulveris divisi.
2. Miqdori taqsimlanmagan poroshoklar: Pulveris indivisi.

QO‘LLANILISHIGA KO‘RA:

1. Ichish uchun - Pulveris ad usum internum
2. Tashqi ishlatish uchun - Pulveris ad usum internum

ELAKI DORILARNI TAYYORLASH QUYIDAGI TEXNOLOGIK JARAYONLARDAN TASHKIL TOPGAN

- 1. MAYDALASH
- 2. ELASH
- 3. ARALASHTIRISH
- 4. DOZALASH

DF XI nashridagi ko‘rsatmaga asosan poroshoklarni miqdor (doza)larga taqsimlashda xatolik quyidagi me’yordan oshmasligi lozim.

0,1 g gacha 15%
0,11 g - 0,3 g gacha 10%
0,31 g - 1,0 g gacha 5%
1,0 g dan yuqori 3%
5. QADOQLASH.
6, JIHOZLASH

Poroshok tarkibidagi dori moddalarning fizik kimyoviy xossalariga ko‘ra qadoq xili tanlanadi. Gigroskopik bo‘lmagan va uchmaydigan xususiyatga ega bo‘lgan moddalar oddiy qog‘oz kapsulalarga. Kislorod ta’sirida tarkibi o‘zgaradigan moddalar uchun esa mumlangan yoki parafinlangan kapsulalar ishlatiladi

Laboratoriya ishi

1.Turli xil yordamchi modalar: kalsiy karbonat, magniy oksid va laktoza asosida poroshok tayyorlang;

Oling: Riboflavin 0,05
Kalsiy karbonat 10,0
A.B.B.

Ishni bajarish tartibi:

Havonchaga 5,0 g yordamchi moddani (kalsiy karbonat, magniy oksid va laktoza) solib yaxshilab aralashtiriladi, so‘ng massani o‘rtasiga 0,05 gr riboflavin solinib, yaxshilab aralashtiriladi. So‘ng qolgan yordamchi moddani solib, massa bir xil rang bo‘lguncha aralashtiriladi. Tayyor massa pergament qog’ozga qadoqlanadi.

Poroshok tarkibidlagi yordamchi moddaning dori shakliga ko‘rsatgan ta’sirini aniqlash uchun XI DFda keltirilgan “Aylanuvchi kajava” usulidan foydalaniladi.

Yordamchi modda-kalsiy karbonat % ni quyidagi formula orqali aniqlanadi:

$$X = \frac{D_1 * a_0 * 1000 * V_2 * 100 * P}{D_0 * V_1 * a_1 * 100 * 50 * 100} = \frac{D_1 * a_0 * V_2 * 20 * P}{D_0 * a_1 * V_1}$$

bu erda:

D_1 – o‘rganilayotgan eritmani optik zichligi;

D_0 – ta’sir etuvchi moddaning standart eritmasining optik zichligi;

a_0 – aniq tortma, mg;

a_1 – bitta kapsuladagi ta’sir etuvchi modda miqdori, mg;

V_1 –alikvota hajmi, ml

V_2 – ikkinchi eritmaning hajmi, ml

R – SE ta’sir etuvchi moddalar miqdori, SO, %.

Talabalar tajribadan tayyorlangan poroshoklarni maydalik darajalarini tekshirib, natijasini o’z daftarilariga yozib qo’yadilar.

Talabalarni bilimini baholash uchun test savollari

1. Poroshoklarning sifat ko‘rsatkichlariga hamda biosamaradorligiga qanday omillar ta’sir qiladi?

a) absolyut va nisbiy omillar;
b) farmakokinetik va farmakodinamik;
v) farmatsevtik, fiziologik va biokiyoviy;
g) dorivor va yordamchi moddalarning suyuqlanish harorati, turg‘unligi va eruvchanligi.

2. Poroshoklarga ta’rif bering?

a) sochiluvchanlik xossasiga ega, bir yoki bir nechta maydalangan moddalardan iborat qattiq dori turi;
b) sochiluvchanlik xossasiga ega, bir yoki bir nechta maydalangan moddalardan iborat aniq dozalarga bo‘linmagan qattiq dor turi;
v) tarkibi bir yoki bir nechta moddadan iborat bo‘lgan, ichish uchun, sirtga va eritma tayyorlash uchun mo‘ljallangan sochiluvchan xossaga ega bo‘lgan dori shakli;
g) tarkibi bir moddadan iborat bo‘lgan, faqat ichish uchun mo‘ljallangan sochiluvchan xossaga ega bo‘lgan dori shakli.

3. Poroshoklarni tayyorlash texnologiyasida asosiy bosqichlarni aniqlang?

a) maydalash;
b) triturat tayyorlash;
v) elash;
g) donadorlash;

4. Quyidagi sifat ko‘rsatkichlardan qaysi biri poroshoklarda baholanmaydi?

a) chinligi;
b) tashqi ko‘rinishi;
v) qoldiq namlik va quruq qoldiq;
g) ta’sir etuvchi moddaning miqdori.

5. 1,0 g kamfora bilan poroshok tayyorlashda 90% etanoldan necha tomchi olinadi?

a) 10 tomchi;
b) 2 tomchi;
v) 15 tomchi;
g) 5 tomchi.

6. Efir moylari bilan tayyorlangan poroshoklar qanday kapsulaga o‘raladi?

a) pergament;
b) oddiy;
v) mumlangan;

g) jelatina.

7. Magniy oksid qanday modda hisoblanadi?
a) to‘zg‘uvchi modda;
b) bo‘yovchi modda;
v) zaharli modda;
g) qiyin maydalanuvchi modda.

8. Dorilarning so‘rilishiga ta’sir etadigan omillar:
a) Bemorning yoshi, jinsi, tananing holati;
b) Dorining yuborilish yo’li;
v) Dori shakli;
g) Eruvchanligi.

9. Dori shakllari uchun yordamchi moddalar qanday tanlanadi?
a) Dori moddasi bilan kimyoviy, fizik mutanosibligi, dori turiga terapevtik samaradorligi va sifatiga ta’siri inobatga olinadi;
b) Empirik tarzda;
v) Farmakologik tadqiqotlarga asoslanib;
g) Yordamchi moddalar tanlab olinayotganda hech qaysi ko‘rsatkich inobatga olinmaydi;

3 - LABORATORIYA MASHG‘ULOTI

TABLETKADAN TA’SIR ETUVCHI MODDASINING AJRALIB CHIQISHI TEZLIGIGA “AYLANUVCHI KAJAVA”NING TA’SIRI

O‘qitish maqsadi: tabletkalar, dori moddalari, qattiq dori shakllari haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularni sifatini tegishli MH asosida sifatini baholashni o‘rganish, “Aylanuvchi kajava”, ta’sir etuvchi moddalarni tabletka dori shaklidan ajralib chiqishiga ko‘rsatgan ta’sirini o‘zlashtirish In vitro va in vivo usullarini egallash.

Mavzuning ahamiyati: Qattiq dori shakllaridan dori moddasining ajralib chiqishini baholashda ta’sir etuvchi dori vositasini ajralib chiqish qobiliyatiga asoslangan holda aniqlanadi. Bugungi kunda tabletkalardan dori moddasini ajralib chiqish tezligini o‘rganadigan bir qator usullar ishlab chiqib amaliyotga taqdim etilgan.

Nazorat savollari**
1. Farmatsevtik omillarni tabletka dori shakliga ko‘rsatgan ta’siri
2. Qattiq dori turlarini biofarmatsevtik nuqtai-nazardan o‘rganishdan maqsad
3. XI DF bo‘yicha “Erish” testi qaysi asbobda o‘tkaziladi?
4. Dori shakllaridagi biosamaradorlik turlari
5. “Aylanuvchi kajava” usulining mohiyati nimada
6. Dori shakllarida farmakokinetik va farmakodinamik tushunchalari
7. So‘rilish konstantasi va farmakokinetik egri chiziq nima?

****Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“Aqliy hujum” uslubidan** foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**
1. “Aylanuvchi kajava” asbobi, shakli va o‘lchamlari haqida ma’lumotlarni daftarda aks ettirish.
2. “Erish” testi va “Erish” ko‘rsatkichini aniqlash haqida ma’lumotlarni o‘rganib chiqish.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“Assesment” grafik organayzer uslubi bo‘yicha olib boriladi.

Mazkur metod vositasida ta’lim oluvchilarning bilish faoliyati turli yo‘nalishlar (test, amaliy ko‘nikmalar, muammoli vaziyatlar mashqi, qiyosiy tahlil, simptomlarni aniqlash) bo‘yicha tashxis qilinadi va baholanadi. Usulning afzalligi ta’lim oluvchilarda qisqa vaqt davomida axborotni jamlash va tahlil qilish, qaror variantini tayyorlashni rejalashtirish, jarayonni prognozlash ko‘nikmalarini shakllantirish, o‘tilgan mavzuni o‘zlashtirilganini baholash va mustahkamlash imkoniyat beradi. Ushbu usul maxsus dori turlari texnologiyasi fanining “Tabletkadan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishi tezligiga “Aylanuvchi kajava” ning ta’siri” mavzusida qo‘llanilishini. Vazifalarni bajarish uchun 15 daqiqa vaqt beriladi. So‘ng o‘qituvchi yakka va guruh xatolarini to‘plangan umumiy yig‘indi bo‘yicha alohida-alohida sharhlab beradi. Guruh talabalariga baholariga qarab, ularning mavzu bo‘yicha o‘zlashtirish darajalari aniqlanadi.

Assesment “Tabletkadan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishi tezligiga “Aylanuvchi kajava” ning ta’siri” mavzusida

Test **1.** **2.** **3.**	**Vaziyatli masala** **Masalani echilishi** ***Talabani javobida yo‘l qo‘yilgan xatolar va ularni bartaraf etish yo‘llari:*** 1. 2.
	Amaliy ko‘nikma

Vaziyatli masalalar

1. In vitro usulda biologik samaradorlikni aniqlaganda, 30 daqiqa davomida 0,5 grammli atsetilsalitsil kislotasi tabletkasidan 0,312 g asosiy ta’sir etuvchi modda erituvchi muhitga erib o‘tdi, to‘g‘rimi?
2. In vitro usulda biologik samaradorlikni aniqlash uchun, talaba identifikator asbobidan foydalandi. To‘g‘rimi?
3. Ikki xil ishlab chiqaruvchi tomonidan ishlab chiqilgan 0,5 gr paratsetamol tabletkalarining biosamaradorligi bir xil chiqadimi? Javobingizni asoslab bering.

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

So‘nggi yillarda O‘zbekistonda qayd etishga talabgor MDH, xorijiy va mahalliy dori preparatlarining soni bilinarli darajada oshib ketdi. Ularning katta va asosiy qismini (80% gacha) ***generiklar*** (muallifning patent olgan muddati o‘tgandan so‘ng turli korxonalarda ishlab chiqarilayotgan original preparatlar) tashkil etadi. Generik preparatlar xuddi original preparatlarga o‘xshash bir dori turida bir xil dozada biologik faol moddalarni saqlaydi. Shu bilan birga klinik amaliyot bir xil nomdagi, bir xil dozada va bir xil dori shaklida turli korxonalarda ishlab chiqarilgan dori preparatlari turli xil terapevtik samaradorlikni va ular asosida bo‘ladigan nojo‘ya ta’sirni turlicha namoyon qilishini ko‘rsatdi.

Dori vositalarining biologik ta’siri asosan ularning qon aylanish tizimiga, spetsefik ta’sir

ko‘rsatishi lozim bo‘lgan organ va to‘qimaga tushishi xossalari darajasi bilan aniqlanadi. Bu preparatlarning biologik samaradorligi haqida tushuncha beradi. Ko‘p hollarda bir xil nomdagi va bir xil dozadagi dori vositasining biosamaradorligining turlicha bo‘lishi biosamaradorlik va terapevtik faollik orasidagi bog‘liqlikni bildiradi.

Biologik samaradorlik (BS) - dorining peroral, in’eksiya orqali, ingalyasion va boshqa yo‘llar bilan organizmga yuborilganda qon oqimiga tushgan dori vositasining bir qismidir. Bilamizki, qon tomiriga yuborilganda BS vosita 100% boshqa yo‘llar bilan (peroral, rektal, mushak orasiga va boshq.) nisbatan kam va deyarli ko‘p hollarda 100% bo‘lmagan qismi qon oqimiga tushadi.

Butun Jahon Sog‘liqni saqlash jamiyatining yo‘riqnomasi asosida biologik samaradorlikning me’yori (foizlarda) so‘rilgan dori vositasining miqdori, berilgan dori turidagi (A), xuddi shu dozada ammo standart dori turida (B), berilgan dori vositasining so‘rilish miqdoriga nisbati hisoblanadi, ya’ni BS=(A:B)·100. Ko‘p hollarda dori vositalarining biologik samaradorligini standart va o‘rganilayotgan dori turini qon plazmasidagi miqdorini nisbiy o‘rganish yo‘li bilan aniqlanadi. Agarda 100% biologik samaradorlikni namoyon qiluvchi standart dori turi sifatida to‘g‘ridan-to‘g‘ri qon tomiriga yuborish mumkin bo‘lgan dori shaklidan (vena ichiga yuboriladigan in’eksion dori turlari, infuziyalar) foydalanilsa, absolyut biosamaradorlikni (ABS) aniqlash mumkin bo‘ladi.

Shuningdek nisbiy biosamaradorlik (NBS) ham asosiy ko‘rsatkichlardan hisoblanadi. U nazorat uchun olingan va tadqiqot olib borilayotgan dori moddasining bir-biriga nisbatan so‘rilish darajasini xarakterlaydi. NBS ishlab chiqarish texnologiyasi o‘zgarganda turli seriyalar uchun va turli firmalarda ishlab chiqarilgan dori preparatlarida aniqlanadi. Odatda, NBS dori preparatini bir xil usulda organizmga kiritilishida aniqlanadi. Ba’zan esa NBS dori preparati turli yo‘l bilan yuborilganda ham o‘rganiladi. NBSni aniqlashda dori moddasini bir marotaba yoki bir necha marotaba yuborib, uning qondagi yoki peshobdagi miqdori natijalaridan foydalanib aniqlanadi.

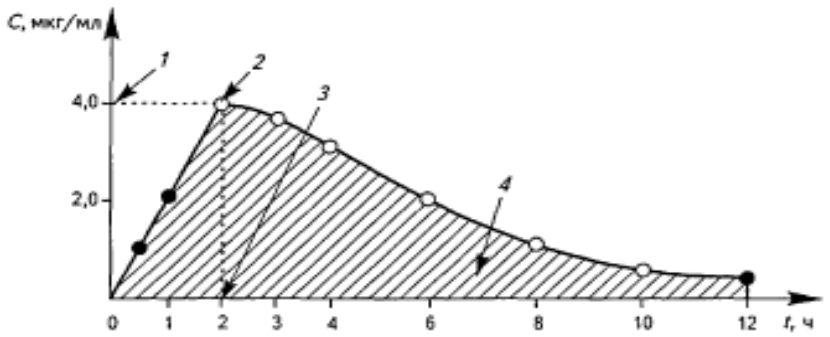
Shuningdek, NBS qon tomirlariga yuborilmaydigan bir nomdagi ikkita turli dori preparatlarining biologik samaradorligini qiyosiy baholash maqsadida ham qo‘llaniladi.

Peroral yuborilgan asosan jigarda metabolizmga uchraydigan dori preparatlari uchun *umumiy biosamaradorlik* tushunchasi qo‘llaniladi. Umumiy biosamaradorlik – qabul qilingan va so‘rilish jarayonida yuqori metabolizmga uchragan, ya’ni o‘zgarmagan holda, hamda metabolit holida qon oqimiga tushgan preparat dozasining bir qismidir.

Dori preparatlarining biologik samaradorligini o‘rganishda quyidagi parametrlar asosiy hisoblanadi:

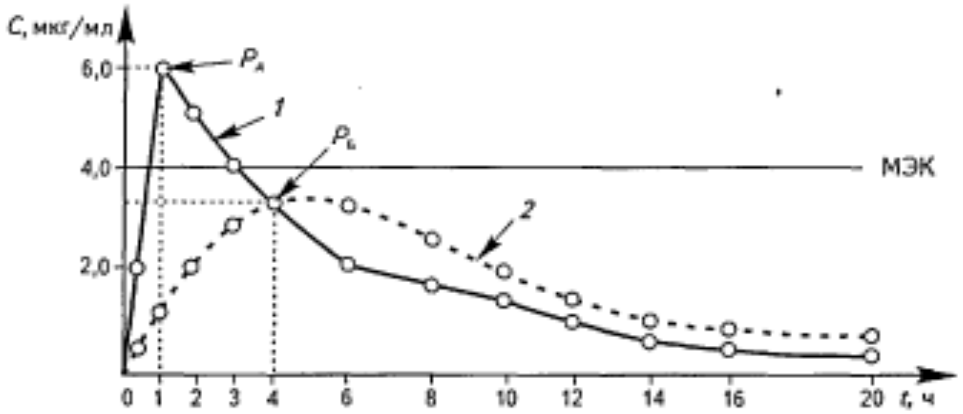
- dori vositasining qondagi maksimum (pik) konsentratsiyasi;
- maksimal konsentratsiyaga yetish vaqti;
- egri chiziqli yuza ostida plazmadagi yoki qon zardobidagi dori vositasining konsentratsiyasini vaqt davomida o‘zgarishi;

Dori preparatlarining biologik samaradorligini o‘rganishda qo‘llaniladigan farmakokinetikaning asosiy parametrlari 3.1-rasmda keltirildi. Konsentratsiya maksimum holga kelganini 3.1-rasmda aniq keltirildi. Rasmda ikkita egri chiziq turli dori shakllaridagi (*A* va *B*) bir moddani qondagi konsentratsiyasi kinetikasini ko‘rsatib turibdi. Gorizotal chiziqda berilgan moddaning terapevtik ta’sir ko‘rsatayotgan minimal ta’sir konsentratsiyasi (MTK) belgilangan (4mkg/ml). Bu yerda ko‘rinib turibdiki, *B* shakldagi dori moddasi to‘la so‘rilsada, terapevtik ta’sir ko‘rsatmayapti, ya’ni MTK ga yetmayapti.



3.1-rasm. Dori preparatlarining biologik samaradorligini o‘rganishda qo‘llaniladigan farmakokinetikaning asosiy parametrlari:

1-maksimal konsentratsiya (S); 2- pik; 3-maksimal konsentratsiya hosil qilish vaqti (t) ;4- egri chiziqli yuza ostidagi “konsentratsiya-vaqt”.

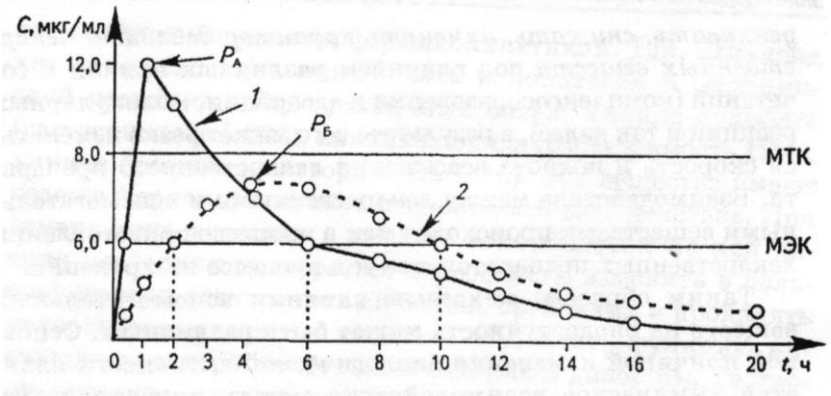


3.2-rasm.Dori vositasini ikki xil dori shaklida qo‘llanilgandagi konsentratsiya dinamikasi:

A dori shakli; 2- B dori shakli; *R* – dori vositasining pik konsentratsiyasi; MTK – minimal ta’sir konsentratsiyasi.

3.3-rasmda bir dori vositasi ikki xil dori shaklida *A* va *B* qo‘llanilganda MTK 6 mkg/ml va minimal zaharlilik konsentratsiyasi (MZK) 8 mkg/ml bo‘lgan kinetikasi keltirildi. *A* shaklda qo‘llanilganda modda konsentratsiyasi MZKsi yuqori, va mos holda u zaharli ta’sirga ega. *B* shaklda qo‘llanilganda esa dori vositasi qonda terapevtik konsentratsiyada saqlanadi, ammo zaharlilik konsentratsiyasiga yetmaydi va organizmni zararlamaydi.

Ikkinchi asosiy parametr bo‘lib, biologik suyuqlikda *R* maksimal konsentratsiya bo‘lgungacha ketgan vaqt hisoblanadi.



3.3-rasm. Dorivor moddani minimal zaharlilik konsentratsiyasini (MZK) va minimal ta’sir konsentratsiyasini (MTK) dori shaklini ikkita (A va B) ko‘rinishida qabul qilinganda qondagi uning konsentratsiyasini dinamikasi bo‘yicha aniqlash.

1-dori shakli A; 2-dori shakli B; *R*- dorivor moddani maksimal konsentratsiyasi; AUC_A=34,4 (mkg/ml)·s, AUC_B=34,2 (mkg/ml)·soat

3.3-rasmdan dori vositasining maksimal konsentratsiyasi uni *A* shaklidan foydalanilganda 1 soatdan keyin erishiladi, *B* shaklida esa 4 soatdan keyin erishiladi. Faraz qilamiz, bu holda dorivor modda uyqu keltiruvchi vosita. U minimal terapevtik konsentratsiyaga yyetib uxlatish ta'sirini birinchi holatda 30 daqiqadan keyin ko'rsatadi, ikkinchi holda esa faqatgina 2 soatdan keyin ko'rsatadi.

Shu bilan birga uyqu dorisini ta'siri *A* shakldan foydalanganda 5,5 soat davom etadi, ikkinchi holatda (*B* shaklidan foydalanilganda) 8 soatgacha ta'siri davom etadi.

Shunday qilib, bir xil uyqu vositasini, farmakokinetik xususiyatlarini hisobga olgan holda ko'rsak, turli dori shakllarida uning tibbiyotda ishlatish yo'riqnomalarida farq bo'ladi.

A shaklidagi vositani uxlash qiyinlashgan holatda ishlatish maqsadga muvofiqdir, *B* shakldagi vositani uyqi vaqtini o'zgarganda uni uzaytirish uchun ishlatish maqsadga muvofiq hisoblanadi.

Uchinchi, biosamaradorlikning yanada asosiy parametri bo'lib, egri chiziq ostida "konsentratsiya-vaqt (AUC)" hisoblanadi.– bu egri chiziq tagida joylashgan yuza "konsentratsiya vaqt" (AUC), bu ko'rsatkich bir marta preparat qabul qilingandan keyin qonga tushgan dorivor moddaning miqdorini ko'rsatadi.

3.3-rasmda bir xil dori moddasini ikki xil dori shaklidagi biologik samaradorligini ko'rsatkichlarini xarakterlovchi egri chiziqlar keltirilgan. Bu egri chiziqlar turli shaklda, turli maksimumda MTKga yetish vaqtlarini turliligini ko'rsatadi. Shu bilan birga bu egri chiziqlar tagidagi yuzalar bir xil (AUC *A* shakl uchun 34,4(mkg/ml) soatga teng, *B* shakl uchun 34,2(mkg/ml) soat) teng, demak ikkala dori shakllari dorivor moddani qonga bir xil miqdorda tushishini ta'minlaydi.

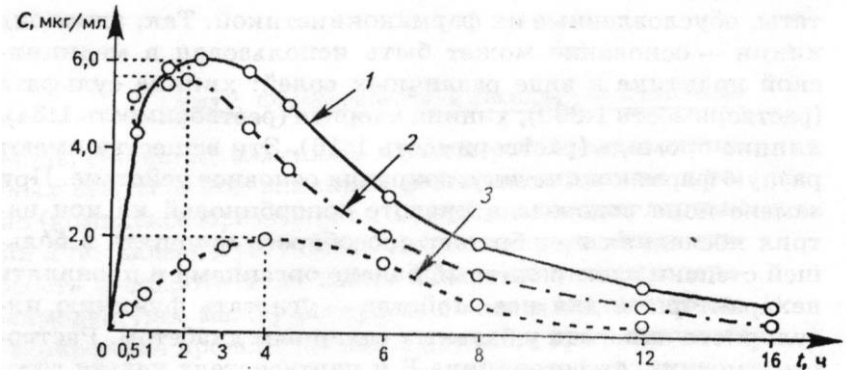
Lekin, ular dorivor moddani adsorbsiya darajasi va MTKga yetish tezligi turliligi bilan farq qiladi, bu ularni terapevtik ta'sirini miqdor va sifat parametrlariga katta ta'sir o'tkazadi, demak ularni bioekvivalent dori preparatlari deb bo'lmaydi.

Bu sifat ko'rsatkichini bir xil tarkibli va ta'sirli, lekin turli farmatsevtik korxonalarda ishlab chiqarilgan preparatlarni tavsiya etish va qabul qilishda nazarda tutish lozim.

3.4-rasmda bir xil moddani uch xil A, B, V dori shakllarida ishlatilgandagi kinetikasini ko'rsatuvchi egri chiziqlar keltirilgan.

Egri chiziq ostidagi yuza *A* shaklda *B* shaklga nisbatan katta, *V* shaklda esa yanada katta ekanligini ko'rsatib turibti. Bundan ko'rinib turibdiki, *A* dori shakli dori moddasini qonga so'rilishini *B* va *V* shakllarga nisbatan yaxshiroq ta'minlaydi.

Shunday qilib, turli generik preparatlarini, dori shakllarini davolash jarayonida analogi bilan almashtirishda biologik samaradorlikni parametrlarini hisobga olish kerak bo'ladi. Dorivor moddani absorbsiya darajasi va maksimal konsentratsiyaga yetish tezligi orasidagi farq nafaqat trepevtik ta'sirini parametrlarining miqdoriga, balki uning sifat ko'rsatkichlariga ham ta'sir etadi.



3.4.Rasm. Dorivor moddani uni uch xil dori shaklida qo'llanilganda nisbiy biologik kirishuvchanligi.

1-A dori shakli; 2-B dori shakli; 3-V dori shakli.

AUC_A=39,9 (mkg/mm)·s, AUC_B=32,2 (mkg/mm)·s, AUC_V=14,0 (mkg/mm)

Ma’lumki, og‘iz orqali ichiladigan qattiq dori shakllar, shu jumladan tabletka dori shakllarida biofarmatsevtik tadqiqotlar 2 xil usulda: *in vitro* va *in vivo* tajribalarida amalga oshiriladi.

In vitro tajribalari bajarilishi nuqtai nazaridan oddiy, kam xarajat va kam vaqt talab etadigan, ayni vaqtda dori vositasining terapevtik samaradorligi to‘g‘risida yetarlicha ma’lumot bera oladigan tajriba usullaridan hisoblanadi. Shu bilan birga in vitro tajribalar har doim ham dori vositasining tirik organizmdagi ta’sirini to‘laqonli ifodalamasligi mumkin. Shu sababli taklif etiladigan in vitro usuli in vivo sharoitida olingan tajribalar natijalari bilan taqqoslanib, ular o‘rtasidagi korrelyasion bog‘liqlik hisoblab topiladi va bu bog‘liqlik ishonarli darajada bo‘lgan taqdirda qo‘llanilgan in vitro tajriba usuli keyinchalik dori vositasini sifat nazoratini amalga oshirish uchun tavsiya etiladi.

In vivo tajriba usullari laboratoriya tajriba hayvonlarida yoki o‘zi istak bildirgan odamlarda olib boriladi. In vivo tajribalari farmakokinetik usul – qon, boshqa biologik suyuqliklar va alohida a’zolarga so‘rilib o‘tgan ta’sir etuvchi modda konsentratsiyasini o‘lchash bo‘yicha yoki farmakodinamik usul – dori vositasini organizmga so‘rilib o‘tgandan keyin namoyon bo‘ladigan ta’sir kuchini o‘rganish bo‘yicha amalga oshirilishi mumkin. Farmakokinetik usullarda tadqiqotlar o‘tkazilganda faol modda konsentratsiyasi asosan kimyoviy va fizik kimyoviy, alohida holatlarda mikrobiologik, biokimyoviy va biofizikaviy usullarda amalga oshiriladi. Farmakodinamik usullarda esa dori vositasi terapevtik samaradorligiga baho berish, tirik organizmning dori vositasi ta’sirida ma’lum funksional holatidagi o‘zgarishlarni o‘lchash bo‘yicha amalga oshiriladi.

Bugungi kunda nisbatan qattiq, dozalangan, og‘iz orqali qabul qilinadigan dori vositalarini biofarmatsevtik ko‘rsatkichlarini in vitro sharoitlarida o‘rganish uchun 200 ga yaqin usullar va asbob-uskunalar taklif etilgan. Shulardan dori vositalarini eruvchanlik testini aniqlash bo‘yicha taklif etilgan *“Aylanuvchan kajava”* usuli qator e’tirof etilgan xalqaro farmakopeyalarga (NF, USP, BP, EuP va boshqalarga) kiritilgandir. Bu usul bizning respublikamizda ham rasmiy usul hisoblanadi. *“Aylanuvchan kajava”* usulining bu darajada keng qo‘llanilishining asosiy sabablari, olingan tadqiqot natijalarining ko‘p holatlarda in vivo tajriba natijalari bilan yuqori korrelyasion bog‘liqlikka egaligi, usulning oddiyligi, amalga oshirilishini qulay va kam xarajatliligi kabilardir.

Ayrim tabletkalar uchun in vitro va in vivo sharoitlarida amalga oshirilgan tajriba natijalari o‘rtasidagi korrelyasion bog‘liqlik hisoblab chiqildi va olingan natijalar asosida korrelyasion bog‘liqlik yuqori darajada ifodalangan *“Erish testi”* ni amalga oshirish sharoitlari belgilandi.

Korrelyasiya koeffitsienti qanchalik birga yaqin bo‘lsa, olingan natija shunchalik ijobiy hisoblanadi va bunday holatda korxona sharoitida ishlab chiqarilgan tabletkaning biosamaradorligi in vitro usuli bilan baholansa yetarli bo‘ladi.

Korxona sharoitida in vivo tajribalari o‘rniga in vitro tajribalarini ishlatish imkoniyati borligini ilmiy jihatdan asoslash uchun, ularning korrelyasion koeffitsientini hisoblash lozim. Agar korrelyasion koeffitsient 0,60 va undan katta bo‘lsa, korxona sharoitida biosamaradorlikni in vitro usulida aniqlash kifoya qiladi.

Farmakokinetik tahlil farmakoterapevtik va farmatsevtik omillarni to‘g‘ri tanlashga imkoniyat beradi. Biosamaradorlik testi tirik organizmlarda olib boriladi va aniqligi bilan ajralib turadi, ammo ular murakkab va uzoq vaqt talab qilganligi uchun ishlab chiqarishda kam qo‘llaniladi.

In vivo va in vitro tajribalari asosida olingan ko‘rsatkichlarning bir-biriga mos kelishini bilish uchun ularning korrelyasiya koeffitsientini aniqlash lozim bo‘ladi.

“Erish” testi quyidagicha ifodalanishi mumkin: “*Test “Aylanuvchi kajava”* asbobida, uning kajavasiga 1 yoki «umumiy» namuna («yig‘indi» namuna) tekshirilganida birdaniga 5 ta tabletkani joylagan va tegishli ravishda 200 va 1000 ml tozalangan suvdan erituvchi muhit sifatida foydalangan holda, 50 ayl/daq. aralashtirish rejimida amalga oshiriladi. 30 daq dan so‘ng muhitdan 5 ml namuna olinadi, darhol g‘ovaklarining diametri 0,45 mkm bo‘lgan «Millipor»

filtri orqali filtrlanadi. Har bir seriyadagi 5 ta tabletka uchun alohida tabletkadan erituvchi muhitga o‘tgan ta’sir etuvchi moddaning miqdorini aniqlash yo‘li bilan tabletkadan erituvchi muhitga ajralib chiqqan ta’sir etuvchi modda miqdorining o‘rtacha qiymati hisoblanib, u 78% dan kam bo‘lmasligi kerak. Birdaniga 5 ta tabletkaning erishini aniqlashda olingan «umumiy» namuna tekshirilganida, erituvchi muhitga ajralib chiqqan ta’sir etuvchi modda miqdori me’yor bo‘yicha belgilangan miqdorga 10% ortig‘i bilan mos kelishi kerak.

Laboratoriya ishi

1. Koglumet tabletkasining biosamaradorligini in vitro usuli yordamida aniqlang.
2. Tajriba natijalarini kajavaning aylanish qaysi tezligda ko‘p miqdorda tashkil etganini toping.
3. Olingan natijalar asosida yarimlogorifm egri chizig‘ini chizing va to‘g‘ri chiziqga tushgan tezlikni tanlab oling.

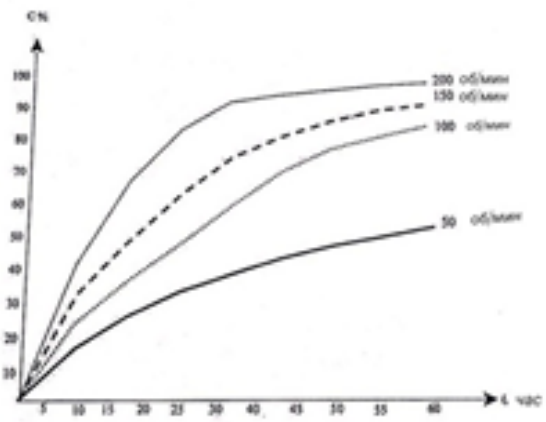
Ishni bajarish tartibi:

Koglumet tabletkasining biosamaradorligini aniqlash

Bunga binoan 0,21 g koglumet tabletkasining biosamaradorligini aniqlash in vitro usulida “Aylanuvchi kajava” asbobida (DF ning XI- nashridagi rasmiy usulda) olib boriladi.

Bunda koglumet tabletkasi organik va bufer erituvchilarda erimasligini inobatga olgan holda, erituvchi sifatida tozalangan suv olinadi. Koglumet substansiyasining miqdoriy tahlil usuliga asoslanib erituvchi miqdorini 500 ml qilib, kajavaning tezligi esa 100 ayl/daq. olinadi. Tabletka erishini aniqlash kajavaning aylanish tezligi daqiqasiga 50, 100, 150 va 200 marta teng bo‘lganida olib boriladi. Koglumet tabletkasi uchun kajavaning aylanishi to‘rt xil tezlikda olib boriladi. Koglumet tabletkasining dozasi 5 mg bo‘lganligi uchun kajavaga 2 tabletka olinib, 45 daqiqa davomida har 10 daqiqada 50 ml dan namuna olinadi va tabletkadan ajralib chiqqan koglumet miqdorini spektrofotometrda 223 nm to‘lqin uzunlikda devor qalinligi 10 mm bo‘lgan kyuvetada aniqlanadi.

Parallel ravishda koglumet ishchi eritmasining nur yutish zichligi (RSO) aniqlaniladi. Taqqoslash uchun tozalangan suvdan foydalaniladi.



1- rasm. Har xil tezlikda tabletkadan koglumetni ajralib chiqish egri chizig‘i

Tajriba davomida tabletkadan erib chiqqan koglumet miqdorining hisobi quyidagi tenglama bo‘yicha olib boring:

$$X = \frac{D1 * act * W}{Do * 4}$$

bu erda:

D_1 – tekshirilayotgan eritmaning nur yutish zichligi
D_0 – koglumet RSO eritmasining nur yutish zichligi
a_{st} – koglumetning RSO tortmasi
W - sof koglumetning standart namunadagi miqdori, g

Yuqoridagi formuladan foydalanib, kajavaning aylanishi daqiqasiga 100, 150 va 200 bo‘lgandagi hisobini hisoblang.

Misol uchun kajavaning aylanishi daqiqasiga 50 marta bo‘lgandagi hisob:

$$5\ daq. = \frac{\mathrm{D1} * \mathrm{Ast} * 5 * 500 * \mathrm{R} = 0{,}0810 * 0{,}0211 * 5 * 500 * 100}{0{,}5561 * 100 * 50 * 2 * 0{,}005} = 15{,}4\%$$

$$10\ daq. = \frac{D1 * Ast * 5 * 500 * R = 0{,}1784 * 0{,}212 * 5 * 500 * 100}{0{,}5560 * 100 * 50 * 2 * 0{,}005} = 34{,}0\%$$

$$15\ daq. = \frac{D1 * Ast * 5 * 500 * R = 0{,}2224 * 0{,}212 * 5 * 500 * 100}{0{,}5561 * 100 * 50 * 2 * 0{,}005} = 42{,}4\%$$

Olingan natijalarni yaqqol ko‘rish uchun jadvalga qo‘yib chiqing.

Vaqt/daq.	**Vaqt/daq.**	**Vaqt/daq.**	**Vaqt/daq.**	**Vaqt/daq.**
5	15,4	25,4	29,6	30,6

So‘ngra olingan natijalarni yarimlogorifm bo‘yicha ishlov bering.

	50 ayl/daq.							
Koglumet	**Ajralib chiqishi vaqt davomida (daqiqa)**							
miqdori %	5	10	15	20	25	30	45	60
S_1								
S_0-S_t								
Ln ($C_0 - S_t$)								

Tajriba natijalaridan kelib chiqqan holda, kajavaning tezligi 50 ayl/daq, 100 ayl/daq, 150 ayl/daq, 200 ayl/daq. bo‘lganida Davlat Farmakopeyasining talab chegarasi oralig‘ida bo‘lgan yoki bo‘lmaganligini aniqlang.

Ilmiy asosda eng mo‘’tadil tezlikni tanlab olish maqsadida barcha natijalarini yarimlagorifm bo‘yicha ishlov bering. Olingan natijalar asosida yarimlogorifm egri chizig‘ini chizing va to‘g‘ri chiziqqa tushgan tezlik tanlab oling.

Koglumet tabletkasining erish yarimlogorifm egri chizig‘idan kelib chiqqan holda, koglumet tabletkasi uchun kajavaning aylanishi daqiqasiga nechi bo‘lganligi tezlikda olib borish maqsadga muvofiq ekanligini toping va isbotlang.

Talabalarni bilimini tekshirish uchun test savollari

1. in vitro bu....
a) Faqat odamning tirik hujayrasida olib borilgan tajribalar
b) Tirik organizm va tirik hujayralardan tashqarida olib boriladigan, organizmning ajratib olingan qismlarida o‘tkaziladigan tekshirishlar
g) Faqat odam va hayvonlarning yaxlit, tirik hujayrasida olib boriladigan tajribalar
d) Faqat asbob-uskunalarda olib boriladigan tajribalar

2. in vitro tajribasining afzalligi....
a) Usulning o‘ta ishonchlili va bexatologi hamda ortiqcha kuch sarf etmasligi
b) Millionlab hayvonlarni hayotini saqlab qolish va ortiqcha mablag‘ sarf etmasligi

v) Dori preparatlarining insonga xavfsizligi va million tajriba hayvonlarning hayoti saqlanib qolishi hamda usulning ishonuvchanligi
g) “Faqat maxsus asbob-uskunalarda olib borilgani uchun mutaxassis talab etmasligi

3. Tabletkadan ta’sir etuvchi moddaning ajralishini aniqlash usulini yaratishda qaysi omillar juda muhim bo‘lib hisoblanadi?
a) Kajavaning aylanish tezligi daqiqasiga 50, 100, 150, 200 marta bo‘lishi
b) Erituvchi sifatida faqat tozalangan suvdan foydalanish
v) Bu tajribalarda bu omil umuman hisobga olinmaydi, chunki bu tirik organizmda olib borilmaydigan tajribadir
g) Erituvchi, kajavaning aylanish tezligi va namuna hajmini belgilash

4. Tabletkadan ajralib chiqqan koglumetning miqdori qaysi asbobda aniqlandi?
a) Mass-spektrofotometr va xromatografda
b) Xromotografda
v) Spektorofotometrda
g) Dori moddalarni turli indikatorlar bilan rangli reaksiya hosil qilishiga
5. Dorilarni biologik samaradorligini farmakokinetik usulda o‘rganish qaysi usullar yordamida amalga oshiriladi?
a) in vivo, in vitro, in situ
b) in vivo, in vitro
v) in vivo, in situ
g) “Aylanuvchi kajava” usuli
d) Kruvchinskiy usuli

6. Dori vositalarni biosamaradorligiga ta’sir etuvchi farmatsevtik omillarni keltiring?
a) Dori moddani fizik-kimyoviy holati, dori shakli va yuborish usuli, yordamchi moddalar turi va miqdori, dori shaklini olishda qo‘llanilgan texnologik jarayon
b) Dorini maydalik darajasi va polimorf shakli
v) Dorini eruvchanligini ta’minlovchi omillar
g) Dori vositani shakllantirishda qo‘llaniladigan yordamchi modalar turi va miqdori
d) Dori shakli va yuborish usuli

7. Koglumet tabletkasi uchun *in vitro* tajribasi qaysi asbobda olib borildi?
a) “Aylanuvchi kajava” asbobida
b) Sentrefugada
v) O‘lchov kolbasida
g) Kruvchinskiy usuli bilan

4-LABORATORIYA MASHG‘ULOTI

TABLETKADAN TA’SIR ETUVCHI MODDASINING AJRALIB CHIQISHIGA YORDAMCHI MODDALARNING TA’SIRI

O‘qitish maqsadi: tabletkalar, yordamchi moddalar, qattiq dori shakllari haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularni sifatini tegishli MH asosida sifatini baholashni o‘rganish, “Aylanuvchi kajava”, yordamchi moddalarni tabletka dori shakliga ko‘rsatgan ta’siri va ularni tabletka dori shaklidan ajralib chiqishiga o‘zlashtirish in vitro va in vivo usullarini egallash

Mavzuning ahamiyati: Qattiq dori shakllaridan dori moddasining ajralib chiqishini baholashda ta’sir etuvchi dori vositasini ajralib chiqishi qobiliyatiga asoslangan holda aniqlanadi. Bugungi kunda tabletkalardan dori moddasini ajralib chiqish tezligini o‘rganadigan bir qator usullar ishlab chiqib amaliyotga taqdim etilgan.

Nazorat savollari**
1. Tabletka dori shaklini tayyorlashda ishlatiladigan yordamchi moddalar va ularning tabiati
2. Yordamchi moddalarni tabletka dori shakllariga qo‘shishdan maqsad nima?
3. Yordamchi moddalarning klassifikatsiyasi va ularni dori shaklida tutgan o‘rni
4. Dori shakllarini biosamaradorligini aniqlashda zamonaviy usullar
5. Yordamchi moddalarga qo‘yilgan talablar
6. Yordamchi moddalarni dori preparatlariga qo‘shganda ularni so‘rilishi va ajralib chiqishiga ko‘rsatgan ta’siri
7. Dori shakllarida farmakokinetik va farmakodinamik tushunchalari
8. So‘rilish konstantasi va farmakokinetik egri chiziq nima?
9. Tabletkalarni terapevtik samaradorligiga yordamchi moddalarning ta’siri

****Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“Loyiha” uslubidan** foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**
1. in vitro va in vivo tajribalari haqida ma’lumotlarni daftarda aks ettirish.
2. in vitro usuliga oid ko‘rsatmalar va talablar qaysi adabiyotlarda aks ettirilgan.
3. Korrelyasiya koeffitsienti va uning ahamiyati

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“SWOT-tahlil” metodi” grafik organayzer uslubi bo‘yicha olib boriladi.

Mazkur metod mavjud nazariy bilimlar va amaliy tajribalarni tahlil qilish, taqqoslash asosida muammoni hal etish yo‘llarini topishga, bilimlarni mustahkamlash, takrorlash, baholashga, mustaqil, tanqidiy fikrlashni, nostandart tafakkurni shakllantirishga mo‘ljallangan.

S – (strength)	• кучли томонлари
W – (weakness)	• заиф, кучсиз томонлари
O – (opportunity)	• имкониятлари
T – (threat)	• тўсиқлар

Vaziyatli masalalar
1. MKS asosida tayyorlangan dibazol tabletkasining parchalaish vaqti 2 daqiqa, “Erish testi” natijasida esa 45 daqiqadan so‘ng, 50% ni tashkil etdi , to‘g‘rimi?
2. Tabletkaning “Erish testi” 45 daqiqadan so‘ng, 40% ni tashkil etdi. To‘g‘rimi?
3. Dibazol tabletkasining korrelyasiya koeffitsienti 1,2 ni tashkil etdi. Javobingizni asoslab bering.

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

Adabiyotlarda keltirilgan ma’lumotlarga ko‘ra, birorta ham farmatsevtik omil dori preparatining biosamaradorligiga yordamchi moddalar ko‘rsatgan ta’siri kabi ta’sir ko‘rsatmas ekan.

Yordamchi moddalar - bu dori preparatlari tarkibiga qo‘shish uchun mo‘ljallangan, tabiiy, sintetik va yarim sintetik tabiatli moddalar bo‘lib, ular dori modasining fizik-kimyoviy hamda farmakologik ta’siridan kelib chiqqan holda dori shakllarini tarkibiga kiritiladi. Dori shakllarini tayyorlashda ular turli funksiyalarni bajarishi mumkin: erituvchi, solyubilizator, stabilizator, asos, PAV, quyultiruvchi, emulgator, konservat, korrigent, bo‘yovchi va boshqalar.

Quyidagi moddalar yordamchi moddalarga kiradi: kraxmal, glyukoza, tozalangan suv, etil spirti, vazelin, kakao moyi, talk, bentonitlar, aerosillar, parafin, bug‘doy uni, polietilen oksidlari, sellyulozani turli hosilalari. Farmatsiyani ko‘p asrli tarixida yordamchi moddalar farmokologik va kimyoviy jihatdan shakl beruvchi indifferent modda sifatida ko‘rsatilgan. Ularni dorivor moddaga ishlatish, tashish va saqlash uchun qulay ma’lum shakl berish maqsadida qo‘shilgan. Dori preparatlarni ishlab chiqarishda oson topiladigan va arzon moddalar ishlatilgan. Bunda yordamchi moddani tabiatiga va sonini dorivor moddani biologik faolligiga ta’siri hisobga olinmagan. Shu bilan birga hech qaysi kuch farmokologik faktor dorivor preparat xususiyatiga yordamchi modda kabi shuningdek sezilarli va murakkab ta’sir etmaydi. Biofarmatsiya birinchi bo‘lib yordamchi moddalarni ishlatilishini ilmiy asoslab berdi. Yordamchi moddalarni o‘rganish shu darajada ahamiyatli edi-ki, bir qator olimlar biofarmatsiyani yordamchi moddani dorivor moddani terapivtik effektiga ta’sirini o‘rganuvchi fan sifatida tanishtirdilar. Biofarmatsevtik tadqiqodlarga asosan, yordamchi moddalar texnologik jihatdan ishlatiluvchi indifferent emasligi ko‘rsatilgan. Ular ma’lum fizik-kimyoviy xususiyatlarga ega bo‘lib, substansiya tabiatiga bog‘liq holda, turli sabablar ta’sirida kompleks hosil bo‘lishi va adsordsiya, molekulyar reaksiyalar va boshqalar dorivor modda ta’sir etish xarakterini kuchaytirish, susaytirishi mumkin, natijada dorivor preparatni so‘rilishini to‘liqligi va tezligi keskin o‘zgarishiga olib kelishi mumkin. Dorivor va yordamchi moddalarni o‘zaro ta’siri ularni tayyorlashda va shuningdek saqlash jarayonida sodir bo‘lishi mumkin. Demak yordamchi moddalarni bilogik kirishuvchanligiga ta’sir etish mexanizmi turlicha bo‘lishi mumkin. Biologik faollikni o‘zgarishining asosiy sababi - “dorivor modda - yordamchi modda” sistemasida ingredentlar orsidagi kimyoviy ta’sir natijasida, polimerlar kompleksi, VMS makromalekulalari, xomosorbsillar va boshqalar hosil bo‘lishi mumkin. Hosil bo‘lgan birikmalar mustahkam yoki yengil uziluvchi yuqori yuza faolligi bilan xarakterlanuvchi yoki balanslangan sistema energiyasi bilan, dorivor moddani asosiy farmokologik reaksiyasini tezlatishi yoki susatirishi mumkin.

Yordamchi moddalar dori vositalarining farmokolik faoliyatini nafaqat pasaytira oladi, balki yana katta darajada parchalanish va biokirishish bilan xarakterlanuvchi bog‘lanishlarni yaratadi (masalan, prednizolon bilan polivinilpirrolidon, salitsilamid bilan polivinilpirrolidon, salitsil kislotali sorbit, mochevina bilan norsulfazol). Saponinlar oshqozon-ichak traktida glyukozani so‘rilish jarayonini kuchaytiradi. Natriy lauril sulfat penetsillin, grizeofulvin va boshqalarni so‘rilishini tezlashtiradi.

Shuningdek, tanlangan rezorbsiya dori moddalarining biologik aktivligini o‘zgarishi sababchisi hisoblanadi.

Dori moddalarining biologik membranalardan so‘rilish jarayonini murakkab retseptor mexanizmi, ya’ni diffuziya qonuniga asoslangan Fik qonuniga to‘g‘ri keluvchi rezorbsiya deb qabul qilish lozim.

Rezorbsiyaning ketma-ketligi va tezligi turli xil omillar bilan aniqlanadi: dori preparatlarini ovqatgacha yoki ovqatdan keyin qabul qilinuvchi vaqti, ovqat turi, ichilayotgan suyuqlikning miqdori va xarakteri, kunning qaysi vaqti, shilliq suyuqlikning fiziologik holati, dori vositalarning kimyoviy va fizik-kimyoviy xarakteristikasi va boshqalar.

Tanlangan rezorbsiya fenomeni professor A.I.Tensova ilmiy tadqiqotlarida batafsil ochib berilgan bo‘lib, unda kalsiy xloridning so‘rilish tezligiga korregirlovchi moddalar (olcha qiyomi,limon kislotasi, malina essensiyasi kabilar) ta’siri o‘rganilgan.

Ayrim vaqtlarda ma’lum bir kompozitsion tarkibda yordamchi moddalar biofaol moddalarga, biofaol ingridientlar - yordamchi moddalarga aylanadi.

Masalan, mannit tabletka dori turlarida to‘ldiruvchi, suyuq dori shaklida esa yumshatuvchi vazifasini bajaradi.

Dori preparatlarida biofaol moddalar bilan yordamchi moddalar o‘rtasida aniq chegara qo‘yish mumkin emas, shuning uchun zamonaviy farmatsiyada yangi dori vositalarini yaratayotganda quyidagi talabni oldinga olib chiqmoqda: *dorilarning terapevtik samaradorligiga yordamchi moddalarnig ta’sir etish darajasini aniqlash*. Boshqacha aytganda, yordamchi moddalar ko‘r-ko‘rona emas, balki aniq (konkret) individual substansiya bilan qo‘llanilishi kerak.

Yordamchi moddalarning asoslanmay qo‘lanilishi davolanish effektining pasayishi, zo‘riqishi, o‘zgarishiga yoki dori moddalarining davolanish faoliyatini batamom yo‘qolishiga olib kelishi mumkin.

Yordamchi moddalarning dori vositasining terapevtik faolligiga ta’sirini adabiyotlarda juda ko‘p misollar bilan keltirilgan. Masalan, laktoza izoniazidning faoliyatini minimumga olib keladi, lekin testosteronning faoliyatini kuchaytiradi, barbitalnig faolitiyatini sekinlashtiradi. Tvin-80 A, D, E vitaminlarining absorbsiyalanishini kuchaytiradi.

Yordamchi moddalar terapevtik ta’sirni nafaqat kuchaytira oladi, balki dori moddalarining rezorbsiyalanish yo‘lini to‘sib terapevtik faoliyatini ham kamaytiradi.

Yordamchi moddalarning ta’siri o‘rganilayotgan ishlarda surtma va shamcha asoslariga alohida e’tibor qaratiladi. Professor I.S.Ajgixin natriy salitsilati, atsetilsalitsil kislotasi, norsulfazol, efedrin gidroxloridi, teturam, izoniazid, PASK, ftivazid, furazolidon, butadion kabi shamchalarda farmokinetikaga asoslarning turi ta’sirini o‘rgangan. Hattoki, asosga ozgina miqdorda dimetilsulfoksid (DMSO) kiritilishi ta’sir etuvchi moddalarning absorbsiya tezligining birdaniga oshishiga olib kelgan.

Yordamchi moddalarning biofarmatsevtik va farmakokinetik ko‘rsatkichlari dori moddalarning hamma gamma farmakologik xususiyatlarini ta’minlashi kerak, farmakoterapiyaning zamonaviy talablariga javob berishi uchun. Yordamchi moddalarning asosiy ahamiyati dori moddalarning farmakinetik modifikatsiyasiga va shundan so‘ng tuzilishining shakllanishiga olib keladi.

Biofarmatsiya va farmakokinetika nuqtai nazaridan yordamchi moddalarga bunday yondashuv dori moddalarining faoliyatining selektivligini katta darajada ta’minlash imkonini beradi va dorilarning nojo‘ya ta’sirini kamaytiradi yoki butunlay yo‘qotadi. Boshqacha aytganda, yordamchi moddalarni ilmiy asoslab ishlatilishi maqsadga muvofiq bo‘ladi.

Yordamchi moddalarning tanlanishi ilmiy va ratsional asos (iqtisodiy, estetik va boshqalar) da o‘tkaziladi, ya’ni ularning funksional tayinlanishi, biosamaradorligini ta’minlanishi, texnologik tavsifi va xususiyati, tejamkorligi va samaradorligi ko‘rib chiqiladi.

Shunday qilib, dori va yordamchi moddalarning xossalarining turlicha ekanligi va ular assortimentlarining tezda o‘sishi mutaxassisning har qanday yordamchi moddalarning universal, har qanday dori moddalari bilan ishlatilishiga aylanish harakatidan voz kechishiga majburlaydi.[1]

Laboratoriya ishi

1. Koglumet tabletkasi tarkibidan ta’sir etuvchi moddasini ajralib chiqish tezligini aniqlang.
2. Olingan natijalarni keltirilgan jadvallarga kiriting va hisob-kitobili olib boring.
3. Olingan natijalar bo‘yicha xulosa yozing.

Ishni bajarish tartibi:

Tayyor Koglumet tabletkasining erish tezligini aniqlash XI DF da keltirilgan *“Aylanuvchi kajava”* asbobida olib boriladi.

Kogumet tabletkasidan ta’sir qiluvchi moddaning ajralib chiqishini aniqlashda kajavaning aylanish tezligini har xil (daqiqasiga 50, 100 marta) bo‘lganida olib borilgan edi (1-laboratoiya mashg‘ulotiga qaralsin). Bunda tezlik 50 ayl/daq bo‘lganida ijobiy natija olinmadi, ya’ni tabletka erishi (59%) bo‘yicha DF talabiga javob bermadi. Kajavaning aylanish tezligi daqiqasiga 100 marotaba bo‘lganida qoniqarli bo‘lishi aniqlandi. Shuning uchun tajribani kajavaga 2 ta tabletka solib, uning aylanish tezligini daqiqasiga 100 marta bo‘lganida olib boriladi. Erituvchi sifatida tozalangan suv olinadi va tahlil usulining sezgirligini inobatga olgan holda uning hajmini 500 ml

qilib belgilanadi. Bunda eritmadan 45 daqiqadan so‘ng 1 ml namuna olinadi. So‘ngra bu eritmani filtrdan o‘tkaziladi, filtratni esa qalinligi 10 mm bo‘lgan kyuvetada spektrofotometrida 223±3 nm to‘lqin uzunligida o‘lchanadi va quyidagi formula orqali hisoblanadi:

$$x\% = \frac{\text{Dtek} * \text{Ast} * 5 * 500 * 10\%}{\text{Dst} * 100 * 50 * \text{Atek}}$$

bu erda,
D_{tek} –tekshirilayotgan eritmaning nur yutish zichligi
D_{st} – standart eritmaning nur yutish zichligi
A_{tek} – aniq tortma, g
A_{st} – standart eritmaning aniq tortmasi, g
Olingan natijalarni 1 va 2-jadvallarga kiriting.

1-jadval

Tabletka tarkibidagi koglumetning ajralib chiqishiga yordamchi moddaning ta’sirini o‘ranish natijalari (qand upasi)

Vaqt, daqiqa	**D_{tek}**	**D_{st}**	A_{st}	A_{tek}	**Topilgan miqdor, %**
5	0,4494				
10	0,4499				
20	0,4511	0,5561	0,0211	0,01	
30	0,4525				
40	0,4534				
$X_{o‘rt}$					

2-jadval

Tabletka tarkibidagi koglumetning ajralib chiqishiga yordamchi moddaning ta’sirini o‘ranish natijalari (MKS)

Vaqt, daqiqa	**D_{tek}**	**D_{st}**	A_{st}	A_{tek}	**Topilgan miqdor, %**
5	0,4494				
10	0,4499				
20	0,4511	0,5561	0,0211	0,01	
30	0,4525				
40	0,4534				
$X_{o‘rt}$					

Talabalarni bilimini tekshirish uchun test savollari

1. **Tabletkalardan ta’sir qiluvchi moddaning ajralib chiqish tezligiga antifrikson moddalar qanday ta’sir qiladi?**

a) ta’sir qiluvchi moddaning ajralib chiqish tezligiga umuman ta’sir qilmaydi
b) ta’sir qiluvchi moddaning ajralib chiqish tezligini oshiradi
v) ta’sir qiluvchi moddaning ajralib chiqish tezligini kamaytiradi
g) ta’sir qiluvchi moddaning ajralib chiqish tezligida bu ko‘rsatkich umuman tekshirilmaydi

2. Yordamchi moddalar tasniflanadi.....

a) kimyoviy tuzilishi, texnologik ko‘rsatkichlari va dori shakllarining farmakokinetikasining ta’siriga ko‘ra
b) fizik, kimyoviy, biologik va farmakologik xossalariga ko‘ra
v) tabiati, kimyoviy tuzilishi, texnologik ko‘rsatkichlarga ta’siri va farmakologik xossalariga ko‘ra
g) faqat tabiatina ko‘ra

3. Dori shakllari uchun yordamchi moddalar qanday tanlanadi?

a) dori moddasi bilan kimyoviy, fizik mutanosibligi, dori turiga terapevtik samaradorligi va sifatiga ta’siri inobatga olinadi
b) empirik tarzda
v) farmakologik tadqiqotlarga asoslanib
g) yordamchi moddalar tanlab olinayotganda hech qaysi ko‘rsatkich inobatga olinmaydi

4. Dori shakllarini yaratishda yordamchi moddalar miqdori qanday tanlanadi?

a) dori shaklini terapevtik samaradorligi va sifatiga ta’sirini inobatga olgan holda
b) ixtiyoriy ravishda
v) dori moddasini insonning qaysi a’zosidan ajralib chiqishiga asoslangan holda
g) yordamchi modda miqdori tanlab olinayotganda hech qaysi ko‘rsatkich inobatga olinmaydi

5. Yordamchi moddalarning asosiy ahamiyati.....

a) dori moddalarning farmakinetik modifikatsiyasiga va shundan so‘ng tuzilishining shakllanishiga olib keladi.
b) dori moddalarning farmakinetik modifikatsiyasiga olib keladi
v) dori moddalarning tuzilishining shakllanishiga olib keladi
g) yordamchi moddalar faqat to‘ldiruvchi, og‘irlik beruvchi va sirpantiruvchi modda sifatida ahamiyatli xolos

6. Yordamchi moddalarning tanlanishi

a) dori moddalarning farmakinetik modifikatsiyasiga va shundan so‘ng tuzilishining shakllanishiga olib keladi.
b) dori moddalarning farmakinetik modifikatsiyasiga olib keladi
v) dori moddalarning tuzilishining shakllanishiga olib keladi
g) yordamchi moddalar faqat to‘ldiruvchi, og‘irlik beruvchi va sirpantiruvchi modda sifatida ahamiyatli xolos

7. Yordamchi moddalarning dori vositasining terapevtik faolligiga ta’sir ko‘rsatadimi?

a) yordamchi moddalarning dori vositasining terapevtik faolligiga ta’sir ko‘rsatmaydi
b) yordamchi moddalarning dori vositasining terapevtik faolligiga ta’sir ko‘rsatadi
v) yordamchi moddalarning dori vositasining terapevtik faolligiga hech qanday ta’siri o‘rganilmagan va bu ilmiy asoslanmagan
g) yordamchi moddalar faqat to‘ldiruvchi, og‘irlik beruvchi va sirpantiruvchi modda sifatida ahamiyatli xolos

5 - LABORATORIYA MASHG‘ULOTI

KAPSULADAN TA’SIR ETUVCHI MODDASINING AJRALIB CHIQISHI

TEZLIGIGA “AYLANUVCHI KAJAVA” NING TA’SIRI

O‘qitish maqsadi: jelatin kapsulalarining biofarmatsevtik xossalari ko‘rib chiqiladi. Bunda dori moddasini ajralishini boshqarish haqidagi ma’lumotlar, keltiriladi. Bu esa o‘z navbatida yangi dori terapiyasi yo‘nalishini ochib beradi.

Mavzuning ahamiyati: Kapsula dori shakllaridan dori moddasining ajralib chiqishini baholashda ta’sir etuvchi dori vositasini ajralib chiqishi qobiliyatiga asoslangan holda aniqlanadi. Bugungi kunda kapsulalardan dori moddasini ajralib chiqish tezligini o‘rganadigan bir qator usullar ishlab chiqib amaliyotga taqdim etilgan.

Nazorat savollari**

1. Kapsula deb qanday dori shakliga aytiladi
2. Kapsula dori shaklini farmatsiyada tutgan o‘rni qanday?
3. Kapsula dori shakllarining afzallik va kamchiliklari
4. Dori shakllarini biosamaradorligini aniqlashda zamonaviy usullar
5. Kapsula dori shakliga qo‘yilgan talablar
6. Kapsulalarning sifat ko‘rsatkichlarini sanab o‘ting
7. Kapsula dori shaklining biosamaradorligini aniqlash va unga ta’sir etuvchi omillar
8. So‘rilish konstantasi va farmakokinetik egri chiziq nima?
9. Kapsulani to‘ldirish usullari va kapsulaning o‘lcham va sig‘imi

******Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“Charxpalak”** uslubidan foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**

1. in vitro va in vivo tajribalari haqida ma’lumotlarni daftarda aks ettirish.
2. in vitro usuliga oid ko‘rsatmalar va talablar qaysi adabiyotlarda aks ettirilgan.
3. Korrelyasiya koeffitsienti va uning ahamiyati

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“Zakovatli zukko” uslubi bo‘yicha olib boriladi.

“Zakovatli zukko” metodida mustaqil tayyorlash savollarini muhokamasini o‘tkazish uchun ko‘rsatma:

1. Metod o‘z xohishlarga ko‘ra shaxsiy imkoniyatlarni sinab ko‘rish istagida bo‘lgan talabalar uchun qulay imkoniyatni yaratadi;
2. Talabalar o‘qituvchi tomonidan berilgan savollarga qisqa muddatda (2 daqiqada!) to‘g‘ri va aniq javob qaytarishlari kerak;
3. Savollarni murakkabligi darajasiga ko‘ra talabalarga har bir to‘g‘ri bergan javoblarga ko‘ra ballar belgilanadi;
4. Yakuniy ballarning o‘rtacha arifmetik qiymatini topish asosida talabalarining tafakkur tezligi aniqlanadi;
5. O‘qituvchining yakunlash so‘zi. Bunda o‘qituvchi talabalarining javoblarini tahlil qilib, to‘ldiradi va baholaydi, shuningdek ularning shaxsiy imkoniyatlari to‘grisida aniq tasavvurga ega bo‘ladi va “Eng zakovatli zukko talabasi”ni e’lon qiladi.

Vaziyatli masalalar

1.Kapsula dori shaklining tahlilidan so‘ng uning biosamaradorligi past chiqdi, nima qilish kerak?
2.Kapsulaning parchalanish vaqti 15-20 daqiqani tashkil etdi, bu talab darajasidami?
3.Amoksotsiklin kapsulasining korrelyasiya koeffitsienti 1,2 ni tashkil etdi. Javobingizni asoslab bering.

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy

qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

Bugungi kunda farmatsevtikada ishlab chiqarilayotgan dori vositalar orasida kapsula dori turlari yetakchi o‘rinlarda turadi. Bunga asosiy sabab kapsula dori turining bir qator afzalliklari: aniq dozalanganligi, organizmga tez ta’sir ko‘rsatishi va yuqori biosamaradorligi hamda faol modda ta’sirini uzaytirish va uni boshqarish imkoniyatlariga ega ekanligidir.

Kapsulalar – qattiq yoki yumshoq jelatina qobiqlariga bir yoki bir nechta farmatsevtik faol moddalarning yordamchi moddalar bilan aralashmasini yoki yordamchi moddalarsiz o‘zini joylangan, dozalangan, qattiq dori turi. Kapsula lotincha – *“capsula”* so‘zidan olingan bo‘lib, ***qobiq, quti*** degan ma’noni anglatadi.

Kapsulalar to‘g‘risidagi ilk ma’lumotlar eramizdan avvalgi 1500 yillarda “Ebers papiruslarida” qayd etilganligi, Georg Ebert tomonidan aniqlangan. 1730 yilda Venetsiyalik farmatsevt De Pauli toza terpenni noxush hidi va ta’mini qobiqlash orqali yo‘qotishga erishgan. 1833 yilda farmatsevtik maqsadlarda qo‘llash uchun jelatina kapsulalarini tayyorlashga birinchi patent Parijda, fransuz farmatsevt talabasi François Achille Barnabe Mothes (Mote) va dorishunos Joseph Gérard Auguste Dublanc (Dyublan) tomonidan olingan. Birinchi kapsulalar simob bilan to‘ldirilgan charm qopchani suyuq jelatina massasiga botirib olish usulida olingan. Charm qopchaga yopishgan yupqa qatlamli jelatina ma’lum vaqt qurib qotgandan so‘ng, simob olib tashlangan, hosil bo‘lgan kapsula charm qopchadan oson ajratib olingan. Kapsulalarga dori moddalar joylashtirilib (o‘sha davrlarda faqatgina dorivor suyuq moylar hamda moyli eritmalar pipetka yordamida to‘ldirilgan) tirqish suyuq jelatina tomizib, berkitilgan.

1846 yilda fransuz Jyul Leubi “dorivor qobiqlarni tayyorlash usuli” nomi bilan patent oldi. U birinchi bor harakatlanuvchi diskga mahkamlangan metall bo‘lakchalarni suyuq jelatinaga tushirib, ikki qismli kapsulalarni olishga muvoffaq bo‘ldi. Ikkala qism bir-biri bilan birikib, “ipak pillasi” ko‘rinishidagi, silindrik shaklli qutichani hosil qiladi. Bu kapsulalarga shifokor retseptiga muvofiq dorishunoslar kukun yoki ularning aralashmalarini joylab, ichish uchun qulay bo‘lgan dori vositalarini olishgan. Aynan shu usulni zamonaviylashgan ko‘rinishi bugungi kunda sanoat miqyosida qattiq (ikki qismli) jelatina kapsulalarini ishlab chiqarishda qo‘llaniladi.

1872 yilda fransuz ixtirochisi Limuzin ikki qismli kapsulalarni to‘ldirish va ishlab chiqarishda qo‘llanadigan apparatni ixtiro qiladi. Keyinchalik, amerikalik olimlar tomonidan kapsulalarni ishlab chiqarishga katta hissa qo‘shildi.

1874 yilda Deytroytlik farmatsevt Hubel (Xyubel) botirib olish usulida kapsulalash apparatni kashf qildi va birinchi marotaba katta miqdordagi kapsulalarni ishlab chiqishga muvaffaq bo‘ldi. Shuningdek, u kapsulalarni sig‘imi bo‘yicha farqlab, raqamlar bilan belgilashni taklif etdi. Kapsulalar avvaliga dorixonalarda keyinchalik esa farmatsevtik korxonalarda “Kapsulalangan dori shakllari” nomi bilan ishlab chiqarila boshlandi.

1888 yilda Amerikalik muhandis John Russel (Djon Rassel) sanoat miqyosida ikki qismli jelatina kapsulalarni ishlab chiqarishni qulay usulini patentladi. Bu usul 1895 yilda mashhur Parke, Davis & Co kompaniyasi mutaxassisi Colton (Artur Kolton) tomonidan takomillashtirildi. Uning qurulmasi soatiga 6 000 dan 10 000 donagacha kapsula ishlab chiqargan. “Colton” firmasi birinchi bo‘lib, ikki qismli kapsulalarni to‘ldirish va yopishni avtomatlashtirishni yo‘lga qo‘ygan. Firmaning ishlab chiqarish unumdorligi yuqori bo‘lgan, zamonaviy hamda avtomatlashgan dasgohlari bugungi kunda ham jelatinali kapsulalarni ishlab chiqarishda qo‘llanilib kelinmoqda.

Kapsulalarni sig‘imi bo‘yicha farqlab, raqamlar bilan belgilashni taklif etgan Xyubel tasnifi, 1904 yilda Germaniyada nashr etilgan “Umumiy farmatsiya ensiklopediyasi”da o‘z aksini topadi. Bunda, *eng katta kapsula – 00* va *eng kichik kapsula – 5* deb belgilangan, o‘sha davrda Evropada esa eng kichik kapsulalar – 0, eng katta kapsulalar – 5 raqamlari bilan belgilan.

Antibiotiklar kashf etilganidan so‘ng, barcha mana shu amaliy-ilmiy manbadan, kapsulalangan dori shakllarini ishlab chiqarishda, dunyo bo‘yicha keng foydalanilgan. O‘sha

davrlarda antibiotiklar tibbiyotda keng foydalanilganligi sababli, ularning achchiq ta’mini kapsulalash yordamida yo‘qotila boshlanganligi, bu dori turini ommaviylashishiga turtki bo‘ldi. Jelatina kapsulalarni katta miqdorda ishlab chiqarishni avtomatlashtirish, ushbu dori turini boshqa dori turlaridek tanilishiga sabab bo‘ldi.

Hozirgi kunda kapsulalangan dori preparatini katta miqdorda ishlab chiqaruvchi davlatlarga “Katta yettilik” davlatlari, hamda Belgiya, Janubiy Koreya, Shvetsariya, Meksika kiradi. O‘zbekistonda esa bu dori turini ishlab chiqarish rivojlanayotgan bosqichda bo‘lib, mahalliy ishlab chiqaruvchilarning dolzarb muammosi bo‘lib hisoblanadi.

Bu dori turini bemorlar va shifokorlar orasida muhim sanalishiga quyida keltirilgan bir qancha ijobiy tomonlari borligidadir:

Dori moddasini ta’sir etish joyiga qarab enteral kapsulalarni *oshqozonda parchalanadigan* va *ichakda parchalanadigan* turlarga ajratiladi. Ichakda parchalanadigan kapsulalar modifikatsiyalangan ajralib chiquvchi vositalar qatoriga kirib, ular me’da shirasiga turg‘un, ta’sir etuvchi moddani ichak muhitida parchalananishi – ajralishini ta’minlaydi. Ular qattiq yoki yumshoq kapsulalarni kislotali muhitga turg‘un bo‘lgan pardalar bilan qoplangan, yoki kislotali muhitga turg‘un bo‘lgan pardalar bilan qoplangan granulalar yoki kukunlar to‘ldirilgan kapsulalar.

T*a’siri uzaytirilgan kapsulalar (retard kapsulalar)* kapsulalarning alohida guruhi bo‘lib, tarkibidagi dori moddasini ajralish tezligi va miqdorini hamda ajralib chiqish joyini boshqarish mumkin bo‘lgan ta’siri uzaytirilgan (prolongirlangan) kapsulalar.Bunda maxsus yordamchi moddalardan foydalaniladi, bu moddalar kapsula qobig‘ining tarkibida yoki ichidagi dori moddasi bilan birga yoki har ikki holatda ham bo‘lishi mumkin.

Spansulalar – qattiq kapsulalar turiga kirib, uning tarkibidagi dori moddasi turli xil vaqtlarda erishini ta’minlovchi moyli qobiqlar bilan qoplangan mikrokapsulalar yoki mikrodrajelar aralashmasidan iborat.

Medulalar – qattiq jelatina kapsulalari bo‘lib, tarkibida plyonka bilan qoplangan mikrokapsulalardan iborat.

Spansula va medulalarning tarkibiga 3, 4 hatto 5 turdagi, har xil qobiq bilan qoplangan mikrokapsuslalarni joylashtirish mumkin. Bu yadroni erish vaqtini uzaytirishi bilan dori moddasining ta’sirini uzaytiradi.

Mikrokapsulalar – kapsulalarning alohida guruhi bo‘lib, polimer yoki boshqa materiallardan tayyorlangan yupqa qobiqdan iborat, sharsimon yoki geometrik shaklga ega bo‘lmagan, o‘lchami 1 mkm dan 500 mkm gacha bo‘lgan farmatsevtik ta’sir etuvchi qattiq, suyuq yoki gazsimon moddalarning yordamchi moddalar bilan yoki yordamchi moddalarsiz saqdaydigan kapsulalar hisoblanadi. Bugungi kunda mikrokapsulalar spansulalar, medulalar, suspenziyalar, “retard” tipidagi tabletkalar, terapevtik sistemalar, briketlar hamda rektal tipidagi kapsula dori turlari ko‘rinishida qabul qilinadi.

Pelletlar – bir yoki bir nechta farmatsevtik faol moddalarning yordamchi moddalar bilan yoki yordamchi moddalarsiz, qobiq bilan qoplangan, o‘lchami 2000mkm dan 5000mkm gacha bo‘lgan, sharsimon shakldagi qattiq zarrachalar.

Bugungi kunda nanotexnologiya asosida dori moddasini yangi *nanokapsulalar* shaklida ishlab chiqarish amalga oshirilmoqda. Nanokapsulalar–sun’iy yaratilgan “dori moddasi uchun konteynerlardir”. Ular 100-600 nanometr o‘lchamlarda bo‘ladi

Kapsulalarni sifatini va biosamaradorligini baholashda agar xususiy maqolalarda alohida ko‘rsatmalar bo‘lmasa, unda DF XI “Tabletka” maqolasida bayon etilgan usullar bo‘yicha baholanadi va olib boriladi.

Laboratoriya ishi

1. Diklofenak natriy va paratsetamol saqlagan kapsulaning biosamaradorligini *“Erish”* testi bo‘yicha aniqlang
2. Tajriba natijalarini kajavaning aylanish qaysi tezligda ko‘p miqdorda tashkil etganini toping.

Ishni bajarish tartibi:

Diklofenak natriy va paratsetamol saqlagan kapsulalarning ta’sir etuvchi moddasini ajralib chiqishini o‘rganish uchun XI DFda keltirilgan “Aylanuvchi kajava” usudidan foydalaniladi.

Ushbu kapsulalar ichakda eriydigan kapsula bo‘lgani uchun, erish profilini aniqlash uchun ketma-ket ikkita muhit ishlatiladi - vodorodxlorid kislotasining 0,1 M li eritmasi (kapsulalar 60 daqiqa ichida erimasligi kerak) va pH -7,4 ga teng bo‘lgan fosfat buferli eritma (45 daqiqa ichida ta’sir etuvchi moddaning 75% ajralib chiqishi kerak), muhit hajmi 1000 ml, kajavaning aylanish tezligi quyidagi tezliklarda olib boriladi: 50, 100, 15, 200 ayl/daq., harorat rejimi 37±1˚C.

Tajriba boshlanishidan oldin va har 15 daqiqa erigan muhitga o‘tgan diklofenak natriy va paratsetamolni miqdoriy tahlil uchun tahlil namunalari olinadi.

Ta’sir etuvchi moddalar (diklofenak natriy va paratsetamol) bir dona kapsuladagi % ni quyidagi formula orqali aniqlanadi:

$$X = \frac{D_1 * a_0 * 1000 * V_2 * 100 * P}{D_0 * V_1 * a_1 * 100 * 50 * 100} = \frac{D_1 * a_0 * V_2 * 20 * P}{D_0 * a_1 * V_1}$$

bu erda:

D_1 – o‘rganilayotgan eritmani optik zichligi;

D_0 – ta’sir etuvchi moddaning standart eritmasining optik zichligi;

a_0 – aniq tortma, mg;

a_1 – bitta kapsuladagi ta’sir etuvchi modda miqdori, mg;

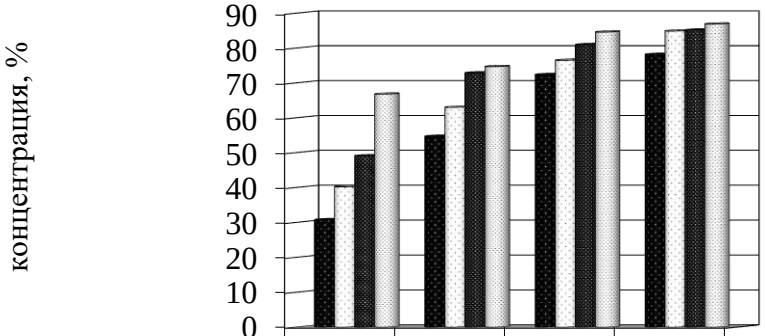
V_1 –alikvota hajmi, ml

V_2 – ikkinchi eritmaning hajmi, ml

R – SE ta’sir etuvchi moddalar miqdori, SO, %.

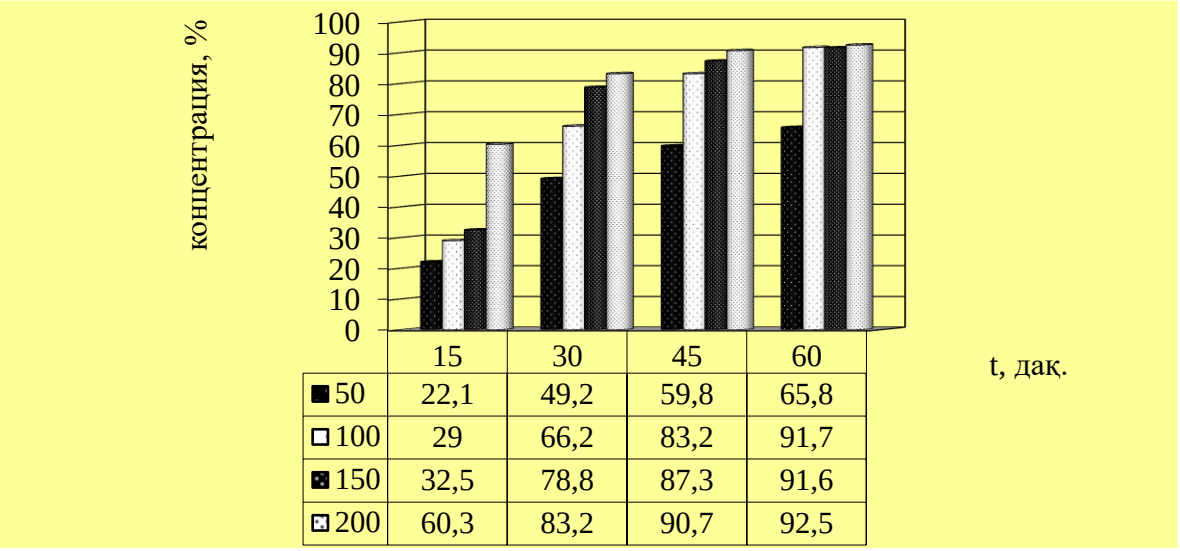
Yuqoridagi formuladan foydalanib, kajavaning aylanishi daqiqasiga 50, 100, 150 va 200 bo‘lgandagi hisobini hisoblang.

Eslatma: formulaga natijalarni qo‘yish uchun quyida keltirilgan diagrammada, kapsuladagi diklofenak natriy va paratsetamolni aylanuvchi kajavaning aylanish tezligi daqiqasiga 50, 100, 150, 200 bo‘lgandagi natijalari keltirilgan.



	15	30	45	60
50	30,8	54,7	72,4	78,2
100	40,2	63	76,5	84,9
150	49,1	72,9	81	85,2
200	66,8	74,7	84,6	86,9

Расм 1. Капсуладаги диклофенака натрийни айланувчи кажаванинг айланиш тезлигига боғиқ холда ажралиб чиқиши



Расм 2. Капсуладан парацетамолни айланувчи кажаванинг айланиш тезлигига боғлиқ холда ажралиб чиқиши

Olingan natijalarni yaqqol ko‘rish uchun jadvalga qo‘yib chiqing.

	50 ayl/daq.							
Diklofenak natriy miqdori %	**Ajralib chiqishi vaqt davomida (daqiqa)**							
	5	10	15	20	25	30	45	60
S_1								
S_0-S_t								
Ln ($C_0 - S_t$)								

	50 ayl/daq.							
Paratsetamol miqdori %	**Ajralib chiqishi vaqt davomida (daqiqa)**							
	5	10	15	20	25	30	45	60
S_1								
S_0-S_t								
Ln ($C_0 - S_t$)								

Tajriba natijalaridan kelib chiqqan holda, kajavaning tezligi 50,100 150, 200 ayl/daq. bo‘lganida Davlat Farmakopeyasining talab chegarasi oralig‘ida bo‘lgan yoki bo‘lmaganligini aniqlang.

Talabalarni bilimini tekshirish uchun test savollari

1. Kapsulaning o‘lchamlari qanday?

a) eng katta kapsula – 00 va eng kichik kapsula – 5
b) eng katta kapsula – 01 va eng kichik kapsula – 1
v) eng katta kapsula – 5 va eng kichik kapsula – 00
g) eng katta kapsula – 02 va eng kichik kapsula – 5

2. Kapsula deb...

a) Kapsulalar – qattiq yoki yumshoq jelatina qobiqlariga bir yoki bir nechta farmatsevtik faol moddalarning yordamchi moddalar bilan aralashmasini yoki yordamchi moddalarsiz o‘zini joylangan, dozalangan, qattiq dori turi.
b) Kapsulalar-yumshoq jelatina qobiqlariga bir yoki bir nechta farmatsevtik faol moddalarning yordamchi moddalar bilan aralashmasini yoki yordamchi moddalarsiz o‘zini joylangan, dozalangan, qattiq dori turi.

v) Kapsulalar–jelatina qobiqlariga bitta farmatsevtik faol moddalarning yordamchi moddalar bilan aralashmasini yoki yordamchi moddalarsiz o‘zini joylangan, dozalangan, qattiq dori turi.
g) Kapsulalar- qobiqlangan bir nechta farmatsevtik faol moddalarning yordamchi moddalar bilan aralashmasini yoki yordamchi moddalarsiz o‘zini joylangan, dozalangan, yumshoq dori turi.

3. **Kapsuladan ta’sir etuvchi moddaning ajralishini aniqlash usulini yaratishda qaysi omillar juda muhim bo‘lib hisoblanadi?**
a) Kajavaning aylanish tezligi daqiqasiga 50, 100, 150, 200 marta bo‘lishi
b) Erituvchi sifatida faqat tozalangan suvdan foydalanish
v) Bu tajribalarda bu omil umuman hisobga olinmaydi, chunki bu tirik organizmda olib borilmaydigan tajribadir
g) Erituvchi, kajavaning aylanish tezligi va namuna hajmini belgilash

4. Kapsuladan ajralib chiqqan diklofenak natriyni miqdorini aniqlashda qaysi muhit tanlab olingan?
a) ishqorli muhit
b) vodorod xlorid kislotasining 0,1 M eritmasi
v) bufer eritma
g) vodorod xlorid kislotasining 0,1 M eritmasi va fosfatli bufer eritma

5. Kapsulalarni biologik samaradorligini farmakokinetik usulda o‘rganish qaysi usullar yordamida amalga oshiriladi?
a) in vivo, in vitro, in situ
b) in vivo, in vitro
v) in vivo, in situ
g) “Aylanuvchi kajava” usuli
6. Dori vositalarni biosamaradorligiga ta’sir etuvchi farmatsevtik omillarni keltiring?
a) Dori moddani fizik-kimyoviy holati, dori shakli va yuborish usuli, yordamchi moddalar turi va miqdori, dori shaklini olishda qo‘llanilgan texnologik jarayon
b) Dorini maydalik darajasi va polimorf shakli
v) Dorini eruvchanligini ta’minlovchi omillar
g) Dori vositani shakllantirishda qo‘llaniladigan yordamchi modalar turi va miqdori
d) Dori shakli va yuborish usuli

7. Diklofenak natriy va paratsetamol saqlagan kapsulalar uchun *in vitro* tajribasi qaysi asbobda olib borildi?
a) “Aylanuvchi kajava” asbobida
b) Sentrefugada
v) O‘lchov kolbasida
g) Kruvchinskiy usuli bilan

6-LABORATORIYA MASHG‘ULOTI

KAPSULADAN TA’SIR ETUVCHI MODDASINING AJRALIB CHIQISHIGA YORDAMCHI MODDALARNING TA’SIRI

O‘qitish maqsadi: kapsulalar, yordamchi moddalar, qattiq dori shakllari haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularni sifatini tegishli MH asosida sifatini baholashni o‘rganish, “Aylanuvchi kajava”, yordamchi moddalarni kapsula dori shakliga ko‘rsatgan ta’siri va ularni kapsula dori shaklidan ajralib chiqishiga o‘zlashtirish in vitro va in vivo usullarini egallash

Mavzuning ahamiyati: Kapsula dori shakllaridan dori moddasining ajralib chiqishini baholashda ta’sir etuvchi dori vositasini ajralib chiqishi qobiliyatiga asoslangan holda aniqlanadi.

Bugungi kunda kapsulalardan dori moddasini ajralib chiqish tezligini o‘rganadigan bir qator usullar ishlab chiqib amaliyotga taqdim etilgan.

Nazorat savollari**
1. Kapsula dori shaklini tayyorlashda ishlatiladigan yordamchi moddalar va ularning tabiati
2. Yordamchi moddalarni kapsulaga qo‘shishdan maqsad nima?
3. Yordamchi moddalarning klassifikatsiyasi va ularni dori shaklida tutgan o‘rni
4. Dori shakllarini biosamaradorligini aniqlashda zamonaviy usullar
5. Yordamchi moddalarga qo‘yilgan talablar
6. Yordamchi moddalarni dori preparatlariga qo‘shganda ularni so‘rilishi va ajralib chiqishiga ko‘rsatgan ta’siri
7. Dori shakllarida farmakokinetik va farmakodinamik tushunchalari
8. So‘rilish konstantasi va farmakokinetik egri chiziq nima?
9. Kapsulalarni terapevtik samaradorligiga yordamchi moddalarning ta’siri

Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“Loyiha” uslubidan foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**
1. Kapsula va yordamchi moddalar haqidagi ma’lumotlarni daftarda aks ettirish.
2. Kapsulalarni instrumental usuliga oid ko‘rsatmalar va talablar qaysi adabiyotlarda aks ettirilgan.
3. Kapsulalar uchun *“Erish”* testi nima uchun kerak va usul qaysi adabiyotda aks etirilgan?

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“SWOT-tahlil” metodi” grafik organayzer uslubi bo‘yicha olib boriladi.

Mazkur metod mavjud nazariy bilimlar va amaliy tajribalarni tahlil qilish, taqqoslash asosida muammoni hal etish yo‘llarini topishga, bilimlarni mustahkamlash, takrorlash, baholashga, mustaqil, tanqidiy fikrlashni, nostandart tafakkurni shakllantirishga mo‘ljallangan.

S – (strength)	• kuchli tomonlari
W – (weakness)	• zaif, kuchsiz tomonlari
O – (opportunity)	• imkoniyatlari
T – (threat)	• to'siqlar

Vaziyatli masalalar
1. Kalsiy karbonat asosida tayyorlangan diklofenak kapsulasining parchalaish vaqti 2 daqiqa, *“Erish”* testi natijasida esa 45 daqiqadan so‘ng, 50% ni tashkil etdi , to‘g‘rimi?
2. Kapsulaning *“Erish”* testi 45 daqiqadan so‘ng, 30% ni tashkil etdi. To‘g‘rimi?
3. Diklofenak natriy va paratsetamol saqlagan kapsulalarni instrumental usulda aniqlash uchun spektorofotometr asbobida aniqlandi, to‘g‘rimi?. Javobingizni asoslab bering.

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

Yordamchi moddalar. Kapsulalarni olishda yordamchi moddalarni ishlatilishi maqsadga muvofiqdir.

Yordamchi moddalar deb, tabiiy yoki sintetik tabiatga ega bo‘lgan, dori turlarini tayyorlashda ishlatiladigan, turli fizik-kimyoviy xususiyatlari bor ashyolarga aytiladi.

Yordamchi moddalarga qo‘yiladigan talablar*:*

- Yordamchi moddalar dori turining maqsadiga mos kelishi kerak;
- Yordamchi moddalar dori preparati bilan mutanosib bo‘lishi zarur;
- Yordamchi moddalar biologik nuqtai- nazardan zararsiz bo‘lishi shart;
- Iqtisodiy jihatdan arzon bo‘lishi lozim;

Yordamchi modda biologik nuqtai nazardan zararsiz bo‘lishi kerak!!!

Shuning uchun hozirgi kunda, har bir yangi yordamchi modda yoki ishlatilayotgan yordamchi modda yangi dori preparati bilan birgalikda quyidagi bandlar bo‘yicha tekshirilgandan so‘ng qo‘llanishga ruxsat beriladi:

1. Mutagenlik – yordamchi moddaning ta’siri;
2. Teratogenlik – onkologik kasalliklarga sabab bo‘lmasligi
3. Zaharlili bo‘lmasligi;
4. Allergiya paydo qilmasligi;
5. Yordamchi moddalar iqtisodiy nuqtai-nazardan arzon va yetarli bo‘lishi

Asossiz yordamchi moddalarni qo‘shish, birini ikkinchisi bilan almashtirish — ta’sir kuchining pasayishiga, ayrim hollarda dori preparatning umuman ***ta’siri yo‘qolishiga*** olib kelishi mumkin. Yordamchi moddalar dori moddalarning fizik-kimyoviy xususiyatiga, miqdoriga va tayyorlanish usuliga qarab ishlatiladi.

Ular quyidagi guruhlarga tasniflanadi:

- to‘ldiruvchi
- bog‘lovchi
- g‘ovaklovchi (erishini yaxshilovchi)
- sirpantiruvchi
- moylovchi
- rang beruvchilar

Laboratoriya ishi

Turli ishlab chiqaruvchilar tomonidan ishlab chiqilgan qobiqlangan aspirin kapsulasidan ta’sir etuvchi moddasini ajralib chiqishini qiyosiy baholash

1. Mahalliy ishlab chiqaruchi tomonidan ishlab chiqilgan qobiqlangan aspirin kapsulasini XI DF bo‘yicha “Aylanuvchi kajava” asbobida parchalanishini aniqlang;
2. Turli xil ishlab chiqaruvchilar tomonidan ishlab chiqilgan ushbu kapsulani olingan natijalari bilan taqqoslang;
3. Olingan natijalar bo‘yicha umumiy xulosa chiqaring.

Ishni bajarish tartibi:

1) Muhit- 37±˚C 800 ml tozalangan suv. Tajriba uchun olinayotgan namuna 5 ml. Namunalarni olish har 5 daqiqada yarim soat (30 daqiqa) davomida olinadi. Tanlab olinayotgan namunalarni

qog‘oz filtr orqali o‘lchov kolbasida filtrlanadi.
2) 5 ml alikvotani 25 mlli o‘lchov kolbasiga solib, o‘rganilayotgan muhitni belgisigacha yetkaziladi. Eritmaga o‘tgan amoksotsiklin miqdorini spektrofotometr-56 da kyuvetaning qalinligi 10 mm 275 to‘lqin uzunligida aniqlaniladi. Solishtiruvchi eritma sifatida tozalangan suv ishlatiladi. ($E^{1\%}_{1\ sm}$ aspirin 678 ga teng).

$$\mathbf{S = D*V*A*m_{o‘rt.tab.}/ E^{1\%}_{1\ sm} *l*V*100* m_{tabl,}}$$

Bu erda:
D – erituvchining optik zichligi;
V – erituvchining umumiy hajmi, ml;
A – eritish hajmi, ml;
l – optik qatlam qalinligi, sm;
V – suyultirish uchun olingan eritma hajmi, ml.

Olingan natijalarni quyidagi jadvalga kiriting

	5 daqiqa			**10 daqiqa**			**15 daqiqa**			**20daqiqa**			**30 daqiqa**		
	D	C%	D%	D	C%	D%	D	C%	D%	D	C%	D%	D	C%	D%
namuna															

Talabalarni bilimini baholash uchun test savollari

1. Kapsuladan ta’sir etuvchi moddaning ajralishini aniqlash usulini yaratishda qaysi omillar juda muhim bo‘lib hisoblanadi?
a) Erituvchi, kajavaning aylanish tezligi va namuna hajmini belgilash;
b) Erituvchi sifatida faqat tozalangan suvdan foydalanish;
v) Bu tajribalarda bu omil umuman hisobga olinmaydi, chunki bu tirik organizmda olib borilmaydigan tajribadir;
g) Kajavaning aylanish tezligi daqiqasiga 50, 100, 150, 200 marta bo‘lishi;

2. Kapsula uchun yordamchi moddalar qanday tanlanadi?
a) Dori moddasi bilan kimyoviy, fizik mutanosibligi, dori turiga terapevtik samaradorligi va sifatiga ta’siri inobatga olinadi;
b) Empirik tarzda;
v) Farmakologik tadqiqotlarga asoslanib;
g) Yordamchi moddalar tanlab olinayotganda hech qaysi ko‘rsatkich inobatga olinmaydi;

3. Kapsula dori shaklini yaratishda yordamchi moddalar miqdori qanday tanlanadi?
a) Dori shaklini terapevtik samaradorligi va sifatiga ta’sirini inobatga olgan holda;
b) Ixtiyoriy ravishda;
v) Dori moddasini insoning qaysi a’zosidan ajralib chiqishiga asoslangan holda;
g) Yordamchi modda miqdori tanlab olinayotganda hech qaysi ko‘rsatkich inobatga olinmaydi;

4. Dori vositasining davolovchi ta’siri boshlanadi:
a) Taqsimlanish va biotransformatsiya vaqtida;

b) Ajralish va taqsimlanish vaqtida;
v) Ekskretsiya va biotransformatsiya vaqtida;
g) Taqsimlanish va ekskretsiya vaqtida;

5. Biofarmatsevtik nuqtai-nazardan dori shakli bu-:
a) Dori moddasiga shakl beruvchi, tashish, saqlash, dozalarga bo‘lish, qo‘llash uchun qulay, kerakli terapevtik samara beradigan va shu bilan birga minimal miqdorda nojo‘ya ta’sir ko‘rsatadigan;
b) Fizik-kimyoviy jihatdan murakkab tizim bo‘lib, ta’sir etuvchi va yordamchi moddadan iborat bo‘lgan, ko‘rinishidan kukun, eritma, surtma tabletka va h.k. eslatadi;
v) Dori moddasiga shakl beruvchi, uzoq saqlanish muddatli va terapevtik samaradorlikka ega bo‘lgan;
g) Dori moddasiga shakl beruvchi, ta’sir etuvchi va yordamchi moddadan iborat bo‘lgan ko‘rinishidan kukun, eritma, surtma tabletka va h.k eslatadigan fizik-kimyoviy jihatdan murakkab tizim;

6. “Erish” testi tajribalari qaysi asbob-uskunalarda olib boriladi:
a) Aylanuvchi kajava, lopast aralashtirgich;
b) Kruvchinskiy asbobi, lopast aralashtirgich;
v) Aylanuvchi kajava, disk ustidagi lopast aralashtirgich;
g) Aylanuvchi kajava, Kruvchinskiy asbobi;

7. “Erish” testi asosida kapsulalardan dori moddasini ajralib chiqish vaqti bo‘lishi lozim:
a) 70% 45 daqiqa ichida;
b) 40% 15 daqiqa ichida;
v) 30% 45 daqiqa ichida;
g) 100% 60 daqiqa ichida;

8. Kapsuladan dori moddasini ajralib chiqishi “Erish” testi asosida qaysi foiz miqdorda va asbob-uskunada olib borilganda qoniqarli hisoblanadi:
a) “Lopastli aralashtirgich”da (50 ayl/daq) 45 daqiqa ichida kamida 70% ta’sir etuvchi modda ajralib chiqsa;
b) “Aylanuvchi kajava”da (100 ayl/daq) 15 daqiqa ichida kamida 75% ta’sir etuvchi modda ajralib chiqsa;
v) “Tebranuvchi kajava”da (30 tebranma/daq) 45 daqiqa ichida kamida 75% ta’sir etuvchi modda ajralib chiqsa;
g) Har bir kapsula dori vositasi uchun tuzilgan MTX da kerakli asbob-uskuna va uning ta’sir etuvchi moddasini ajralib chiqish tezligi keltirilgan bo‘ladi;

9. Original preparatlarning boshqacha nomi:
a) Innovatsion;
b) Djenerik;
v) Dori-darmon;
g) Hech qaysi;

10. Kapsuladan ta’sir etuvchi moddaning ajralishini aniqlash usulini yaratishda qaysi omillar juda muhim bo‘lib hisoblanadi?
a) Kajavaning aylanish tezligi daqiqasiga 50, 100, 150, 200 marta bo‘lishi;

b) Erituvchi sifatida faqat tozalangan suvdan foydalanish;
v) Bu tajribalarda bu omil umuman hisobga olinmaydi, chunki bu tirik organizmda olib borilmaydigan tajribadir;
g) Erituvchi, kajavaning aylanish tezligi va namuna hajmini belgilash.

7-LABORATORIYA MASHG‘ULOTI

DRAJE DORI SHAKLARINI SIFAT KO‘RSATKICHLARI VA UNI BIOSAMARADORLIGINI ANIQLASH

O‘qitish maqsadi: draje dori shakli, plastifikatorlar, sifat ko‘rsatkichlari, texnologik jarayonlar haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularni sifatini tegishli MH asosida sifatini baholashni o‘rganish.

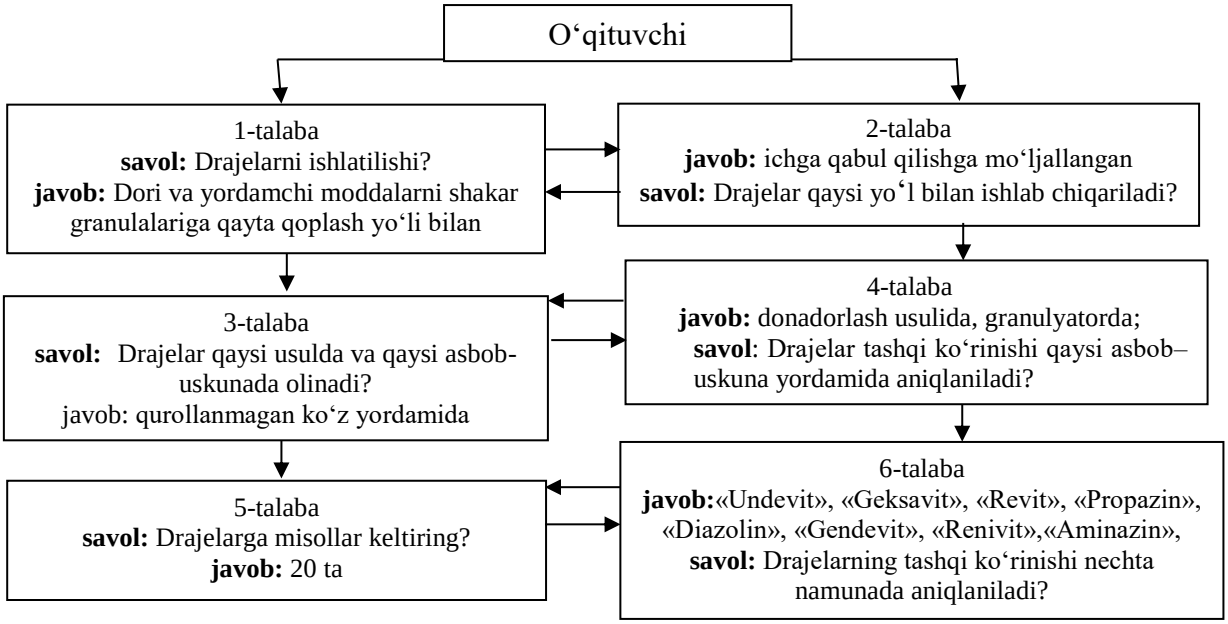
Mavzuning ahamiyati: Draje dori shaklini sifat ko‘rsatkichlari va uni biosamaradorliginr aniqlash. Draje dori shaklidan dori moddasining ajralib chiqishini baholashda bugungi kunda dori vositasining ajralib chiqish tezligini o‘rganadigan bir qator usullar ishlab chiqib amaliyotga taqdim etilgan.

Nazorat savollari**
1. Draje dori shaklini biosamaradorligiga texnologik jarayonlar qanday ta’sir ko‘rsatadi, sanab o‘ting.
2. Draje dori shaklini tarkibiga qo‘shiladigan dorivor moddalarni qo‘shish tartibi qanday?
3. Draje dori shakliga qo‘yilgan talablar
4. Draje dori shaklini sifat ko‘rsatkichlari va uni biosamaradorligini aniqlash tartibi qanday?

******Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning “**Aqliy hujum” uslubidan** foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**
1. Drajelarni biologik samaradorligi qaysi ko‘rsatkichlar bo‘yicha baholanadi.
2. Drajelarga oid meyoriy hujjatlar haqida ma’lumotlarni o‘rganib chiqish, ularni fizik-kimyoviy xossalarini daftarda yoritish.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi va laboratoriya mashg‘ulot mavzusini yoritishda **“Sen menga, men senga” ilg‘or pedagogik texnologiya usulidan foydalaniladi.



Vaziyatli masalalar**

1. «Gerasfit» drajesini parchalaish vaqti 30 daqiqa. 45 daqiqada askorbin kislotasining eritmaga o‘tish miqdori – 55,5 % ni tashkil etdi. To‘g‘rimi?
2. «Gerasfit» drajesini instrumental usulda aniqlash uchun spektorofotometr asbobida aniqlandi, to‘g‘rimi?. Javobingizni asoslab bering.

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

Draje (Dragee)–ichga qabul qilishga mo‘ljallangan, qattiq, dozalangan dori shakli. Dori va yordamchi moddalarni shakar granulalariga qayta qoplash yo‘li bilan ishlab chiqariladi. Shu yo‘l bilan drajening butun massasi qayta-qayta qoplanadi, tabletkada esa faqatgina bitta qobiq bilan qoplanadi. Draje – to‘g‘ri sharsimon shaklga ega bo‘lib, uning og‘irligi 0,1 dan 0, 5 g gacha, lekin 1,0 g dan oshmaydi.

Drajening sifat nazoratini «Tabletkalar» farmakopeya maqolasiga binoan olib boriladi. Sanoatda turli konstruksiyali obakilash qozonlarida ishlab chiqariladi. Tashqi ko‘rinishini qurollanmagan ko‘z bilan 20 drajeni baholash orqali olib boriladi. Draje, agar boshqa ko‘rsatma bo‘lmasa, 30 min gacha parchalanishi lozim.

Draje nomenklaturasi o‘ndan oshiq nomda: - «Undevit» , «Geksavit», «Revit», «Aminazin», «Propazin», «Diazolin», «Gendevit», «Renivit», «Retinola atsetat», «Retinol palmitat», «Ferropleks», «Ergokalsiferol». Drajelar tashqi muhit ta’sirlaridan saqlaydigan va turg‘un saqlanish muddatini ta’minlab beradigan shisha yoki plastmass flakonlarda, buraladigan qopqoqlar bilan chiqariladi.

Laboratoriya ishi

1. «Gerasfit» drajesida askorbin kislotasining erishini aniqlang;
2. «Gerasfit» drajesida oshlovchi moddalar erishini aniqlang;
3. Olingan natijalarni daftarga yozing va xulosa chiqaring

Ishni bajarish tartibi:

«Gerasfit» drajesida askorbin kislotasining erishini aniqlash

DF XI, 2-nashr, 154, 159 bet talabiga binoan aniqlandi. Gerasfit drajesini erishini aniqlash drajedan erib ajralib chiqqan askorbin kislota miqdori bo‘yicha olib borildi.

Erish muhiti – suv, hajmi 500 ml, kajava aylanish tezligi 100 ta/daqiqa, erish tezligi – 45 daqiqa. 0,5 g (aniq tortma) bitta drajeni kajavaga solindi. 45 daqiqadan so‘ng idish markazidan erish uchun 150 ml eritma tanlandi, ularni «Vladipor» yoki «Millipor» filtrlari orqali filtrlandi. Tekshirilayotgan eritmaga 1 ml kraxmal qo‘shildi va 0,02 M yod eritmasi bilan ko‘k rang hosil bo‘lguncha titrlandi. Bir drajeda askorbin kislotasining erigan miqdorini foizlarda quyidagi formulada hisoblandi:

$$X = \frac{K \cdot V_1 \cdot 0{,}00176 \cdot 500 \cdot 100}{150 \cdot a};$$

bunda:

K- 0,02 M yod eritmasining tuzatish koeffitsienti;

V_1 – 0,02 M yod eritmasining titrlashga sarflangan hajmi, ml da;

150-titrlashga olingan preparat eritmasi hajmi, ml da;

a – «Bitta drajega tarkib» bo‘limida ko‘rsatilgan askorbin kislotasi miqdori, g da;

T – askorbin kislota titri – 0,00176 g.

Askorbin kislotaning 45 daqiqadan so‘ng eritmaga o‘tgan miqdori «Bitta drajega tarkib» bo‘limida ko‘rsatilgan miqdordan 75 % dan kam bo‘lmasligi lozim.

Askorbin kislotasining «Gerasfit» drajesidan 45 daqiqada eritmaga o‘tish miqdori – 85,8 % ni tashkil etdi.

«Gerasfit» drajesida oshlovchi moddalar erishini aniqlash

Bunda Gerasfit drajesidagi anjabor quruq ekstraktidagi ta’sir qiluvchi oshlovchi modda bo‘lib, uning ajralib chiqqan miqdori bo‘yicha olib borildi.

0,02 M yod eritmasi bilan tirtrlab olingan filtratni 500 ml hajmli konussimon kolbaga solindi, unga 350ml tozalangan suv va 25 ml indigosulfokislota qo‘shib chayqatildi va 0,02M permanganat kaliy eritmasi bilan tilla – sarg‘ish rang hosil bo‘lguncha titrlandi. 1 ml 0,02 M kaliy permanganat eritmasiga quruq ekstraktdagi 0,004157 g tanin to‘g‘ri keladi. Oshlovchi moddalarning 45 daqiqadan so‘ng eritmaga o‘tgan miqdori «Bitta drajega tarkib» bo‘limida ko‘rsatilgan miqdordan 75 % dan kam bo‘lmasligi lozim.

Bitta drajedan erigan oshlovchi moddalarning foizdagi miqdorini quyidagi formula orqali hisoblandi:

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \cdot K \cdot 0{,}004157 \cdot 100 \cdot P}{a \cdot 10}$$

bunda:

V_1 – titrlashga sarflangan 0,02 M kaliy permanganat eritmasi hajmi, ml da;

V_2 – askorbin kislotasini titrlashga sarflangan 0,02 M yod eritmasi hajmi, ml da;

K – 0,02 M kaliy permanganat eritmasining tuzatish koeffitsienti;

0,004157 – 1 ml 0,02 M kaliy permanganat eritmasiga to‘g‘ri keladigan oshlovchi moddalar miqdori, g da;

R – drajening o‘rtacha og‘irligi, g da;

a – tahlil uchun olingan aniq tortma, g da.

Oshlovchi moddalarning «Gerasfit» drajesidan 45 daqiqada eritmaga o‘tish miqdori – 96 % ni tashkil etdi.

Talabalarni bilimini baholash uchun test savollari

1. Drajelarga ta’rif bering;

a) tabletkalarga dorivor va yordamchi moddalarni ko‘p marotaba qavatlash yo‘li bilan olinadigan, ichish uchun mo‘ljallangan, dozalarga bo‘lingan qattiq dori turi;

b) granulalarga dorivor va yordamchi moddalarni ko‘p marotaba qavatlash yo‘li bilan olinadigan, ichish uchun mo‘ljallangan, dozalarga bo‘lingan qattiq dori turi;

v) kapsulalarga dorivor va yordamchi moddalarni ko‘p marotaba qavatlash yo‘li bilan olinadigan, ichish uchun mo‘ljallangan, dozalarga bo‘lingan qattiq dori turi;

g) dorivor va yordamchi moddalarni presslash, obakilash (qavatlash) yoki yupqa parda hosil qilish yo‘li bilan olinadigan, ichish uchun mo‘ljallangan, dozalarga bo‘lingan qattiq dori turi.

2. Drajelar qaysi usulda va qaysi asbob-uskunada olinadi?

a) obakilash usulida, obakilash qozonida;

b) presslash usulida, tabletka mashinasida;

v) donadorlash usulida, granulyatorda;

g) purkash usulida, quritgich granulyatorda.

3. Drajelar sifati qaysi ko‘rsatkichlar bo‘yicha baholanadi?

a) tashqi ko‘rinishi, qattiqligi, ta’sir etuvchi modda miqdori, parchalanishi, erishi;

b) tashqi ko‘rinishi, qoldiq namligi, spirt konsentratsiyasi, qattiqligi, ta’sir etuvchi modda miqdori, parchalanishi, erishi;

v) tashqi ko‘rinishi, presslanuvchanligi, ta’sir etuvchi modda miqdori, parchalanishi, erishi;

g) tashqi ko‘rinishi, ta’sir etuvchi modda miqdori, o‘rtacha og‘irligi, dozaning bir xilligi, parchalanishi, erishi;

4. Drajelar tashqi ko‘rinishi qaysi asbob–uskuna yordamida aniqlaniladi?
a) mikroskop yordamida;
b) qurollanmagan ko‘z yordamida;
v) elektron mikroskop yordamida;
g) polyarimetr yordamida.

5. Drajelarning tashqi ko‘rinishi nechta namunada aniqlaniladi?
a) 5 ta;
b) 10 ta;
v) 20 ta;
g) 30 ta;

6. Drajelarning sifat ko‘rsatkichlari va biosamaradorligiga qanday omillar ta’sir qiladi?
a) farmakokinetik va farmakodinamik;
b) absolyut va nisbiy;
v) farmatsevtik, fiziologik va biokimyoviy;
g) dori moddani suyuqlanish harorati, turg‘unligi va eruvchanligi.

7. Drajelarda qaysi sifat ko‘rsatkichlari talab darajasida bo‘lishini ta’minlash qiyin?
a) dozaning aniqligi, parchalanishi va erishi;
b) drajelarga bunday sifat ko‘rsatkich qo‘yilmagan;
v) dozaning aniqligi, parchalanishi va turg‘unligi;
g) hamma javob to‘g‘ri.

8-LABORATORIYA ISHI

GRANULALARNING SIFAT KO‘RSATKICHLARI VA ULARNING BIOLOGIK SAMARADORLIGINI ANIQLASH

O‘qitish maqsadi: granulalarni sifat ko‘rsatkichlarini o‘rganish va ularni biologik samaradorligini belgilash.

Mavzuning ahamiyati: granulaning tarkibi va texnologiyasini maqsadga muvofiqligini ularning sifat ko‘rsatkichlari va biologik samaradorligini o‘rganish orqali isbotlash.

Nazorat savollari**
1. Granula dori shaklini biosamaradorligiga texnologik jarayonlar qanday ta’sir ko‘rsatadi, sanab o‘ting.
2. Granula dori shaklini tarkibiga qo‘shiladigan dorivor moddalarni qo‘shish tartibi qanday?
3. Granula dori shakliga qo‘yilgan talablar
4. Granula dori shaklini sifat ko‘rsatkichlari va uni biosamaradorligini aniqlash tartibi qanday?

Nazoratsavollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning “Zakovatli zukko** foydalanib o‘tkaziladi.

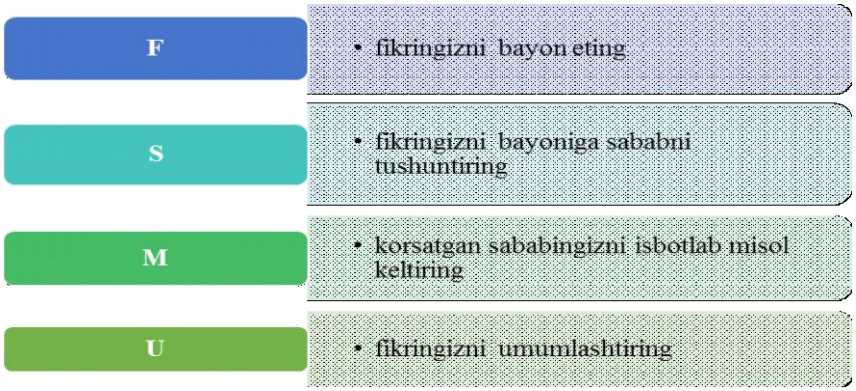
****Mustaqil tayyorlash uchun savollar**
1. Granula dori shaklini biosamaradorligiga texnologik jarayonlar qanday ta’sir ko‘rsatadi, sanab o‘ting?
2. Granula dori shaklini tarkibiga qo‘shiladigan dorivor moddalarni qo‘shish tartibi qanday?
3. Granula dori shakliga qanday talablar qo‘yilgan?
4. Granula dori shaklini sifat ko‘rsatkichlari va uni biosamaradorligini aniqlash tartibi qanday?

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“FSMU” uslubi bo‘yicha olib boriladi.

“FSMU” metodi Mazkur texnologiya talabalardagi umumiy fikrlardan xususiy xulosalar chiqarish, taqqoslash, qiyoslash orqali axborotni o‘zlashtirish, xulosa chiqarish, shuningdek, mustaqil ijodiy fikrlash ko‘nikmalarini shakllantirish maqsadida foydalanish mumkin.

Ushbu texnologiya o‘quvchilarga tarqatilgan oddiy qog‘ozga yumshoq dori shakllarini yaratish zarurligini aniq va qisqa holatda ifoda yetib, tasdiqlovchi dalillar yoki inkor etuvchi fikrlarni bayon etishga yordam beradi.

“FSMU” metodi



O‘tkazilish tartibi:

1. Har bir o‘quvchiga FSMU texnologiyasining 4 bosqichi yozilgan qog‘ozlar tarqatiladi

- **F-** fikringizni bayon eting
- **S-**fikringiz bayoniga sabab ko‘rsating
- **M-** ko‘rsatgan sababingizni isbotlovchi misol keltiring
- **U-** fikringizni umumlashtiring

2. O‘quvchilar bilan bahs mavzusini yoki muammoni belgilab olinadi;

1. Kichik guruhlarga bo‘lib, tarqatilgan qog‘ozlarga fikr va misollar yoziladi;
2. Kichik guruhlarni yozgan fikrlarini o‘qib himoya qilinadi;
3. O‘qituvchi tomonidan muammo bo‘yicha fikrlar umumlashtiriladi

Vaziyatli masala:

1. Tayyorlangan granulalarni biosamaradorligi past
2. Granulalarni parchalanish vaqti talab darajasida emas
3. Granula tarkibidagi asosiy ta’sir etuvchi modda miqdori me’yorida bo‘lsada, uning biologik samaradorligi talab darajasida emas

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

Biosamaradorlini aniqlash mavzusi davomida granulalarni biofarmatsevtik baholashda quyidagi asbob-uskunalardan ham foydalaniladi.

Erish muhiti. Agar buferli eritma erish muhitini tashkil qilsa, unda uning pHi ko‘rsatilgan qiymatdan 0,05 gacha aniqlikda o‘rnatiladi. Tajribani o‘tkazishdan oldin erish muhitidan erigan gazlar olib tashlanadi, chunki ular pufaklarni vujudga keltirishi mumkin, ular esa olinadigan natijaga ta’sir ko‘rsatadi.

Uslub. Erish muhitining ko‘rsatilgan hajmini idishga solib, qurilma yig‘iladi, 37±0,5C° haroratgacha erish muhiti isitiladi va termometr olib tashlanadi. Tajriba qilinayotgan dorining bittasi qurilmaga quyiladi. Parrakli qurilmaning aylanishini boshlashdan oldin uning parraklari

preparat idishining tubiga tushiriladi; qattiq dozalangan shakllarni chiqib[1]ketmasligi uchun to‘g‘ri keladigan qurilma yordamida, masalan sim yoki shisha spiral idishning tubiga joylashtiriladi.

Savatchali qurilmada preparatni savatchaga solib, uni aylanishdan oldin belgilangan xolatga tushirib qo‘yiladi.

Preparat yuzasida havo pufaklari bo‘lmasligini oldini olish kerak, ko‘rsatilgan tezlikda savatcha yoki parraklarning aylanishi sekin bo‘ladi.

Namunalarni tanlab olish va natijalarni baholash. Ko‘rsatilgan vaqtda, ko‘rsatilgan hajmning 1 ml dan namuna olinadi. Namuna muhitning yuqori qismi va savat yoki parrakning yuqori qismidan idish devoriga 10mm dan yaqin bo‘lmagan masofadan olinadi.

Olingan suyuqlik filtrlanadi. Filtrlashda enersiyali filtrdan foydalaniladi. U yuqori absorbsiyani keltirib chiqarmasligi kerak. Xususiy maqolalarda ko‘rsatilgan usullar yordamida filtrat tahlili amalga oshiriladi. Ko‘rsatilgan vaqt ichida erigan ta’sir qilayotgan moddaning hajmi, tarkibi bo‘limida ko‘rsatilgan foizlarda ifodalanadi.

Ushbu tajribani o‘tkazish uchun zamonaviy qurilmalar ishlab chiqilgan. Masalan Pharma Test (Germaniya) 20 dan ortiq qurilmalar ishlab chiqqan. PTWS 3CE modelida ettita qopqoqli dumaloq idishlardan iborat bo‘lib, qopqoqli organik oynali suv hammomi, elektr ko‘rtargich qurilmasi, teflon bilan qoplangan parrakli aralashtirgichlar va savatlardan iborat. Qurilma komplektida aralashtirgichlarning chuqurligi va markazlashishini belgilash uchun jihozlar mavjud. Aralashtirgichlarning aylanish tezligi elektron kontrolleri aylanish chastotasini 20 dan 250 aylanish minutigacha boshqarish imkoniyatini beradi. Qurilmaga o‘rnatilgan termostat sirkulyar haroratni 25C° dan 45C° gacha ushlab turish imkonini beradi. Qurilmaning ayrim modellari har bir idishdagi haroratni aniqlash imkonini beradigan, olinadigan termodatchik o‘rnatilgan.

Zamonaviy qurilmalarda eruvchanlikni sinash uchun qulay elektron va suyuq kristallik displeylar mavjud bo‘lib, ularda aralashtirish tezligi va harorati, sinash vaqti, pH hajmi va boshqalar aks etadi.

Eruvchanlikni tajriba qismining to‘liq avtomatlashtirilgan qurilmalari mavjud bo‘lib, ular tajribani ham kechasi ham dam olish kunlari to‘xtatib qo‘ymaslik imkonini beradi. Ularda idishlarni tajriba muhiti bilan to‘ldirish, namunalarni kiritish, muhitni tanlash hamda sinov o‘tkazilgandan keyin idishlarni yuvish avtomatlashtirilgan. Konsentratsiyaning analizi ulangan spektrofotometr yordamida amalga oshirilishi mumkin.

Oqimli usul. Kajavali va laboratoriya stakani yordamidagi usullardan foydalanishdagi kamchiliklar izlanuvchilarni oqimli usulni ishlab chiqishga yo‘naltirdi, bunda ular aralashishdagi aylanishni takomillashtirishga harakat qilishdi. Ushbu usulda qo‘llaniladigan erituvchining ko‘p hajmi in vivo holatida bo‘lmaydi. Bu ta’sirlar standartlashtirishga tushmaydi. Bundan tashqari stakanli usullarning barchasida dori moddasining konsentratsiyasi konsentratsiyaning 0 dan eng yuqori darajasigacha ko‘tariladi. Ushbu konsentratsiyaning ko‘tarilishi in vivo konsentratsiyasining ko‘tarilishiga to‘g‘ri kelmaydi, chunki in vivo usulida eritilgan va absorbirlangan moddalar absorbsiya joyidan chiqariladi.

Oqimli usulda xom ashyo vertikal holatdagi kolbaga solinadi va erituvchi suzgichdan o‘tkaziladi. Suzgich orqali o‘tish natijasida laminar oqim vujudga keladi. Ma’lum balandlikda erigan qismlar o‘tmasligini ta’minlovchi suzgich bilan berkitiladi. U bilan filtrlangan suyuqlik erigan dori moddaning analitik aniqlashiga qodir. Erituvchi qurilmada tortib olish orqali harakatlanadi. Issiqlikni almashtirib beruvchi qurilma orqali o‘tganida erituvchi belgilanagn harakatgacha qiziydi. Erituvchi oqimini takomillashtirish orqali erigan dorining biologik membrana orqali o‘tishini imitatsiya qilish mumkin. Shu turdagi boshqa qurilmalarda aralashtirish perestaltik nasos yordamidagi suyuqlik oqimi bilan ta’minlanadi. Vujudga kelgan oqim bir tomonga yo‘naltirilgan impulslar bo‘lib, suyuqlik eritmasini aralashtirmasdan namuna

[1] Гладышев В.В., Давтян Л.Л., Дроздов А.Л., Бирюк И.А., Кечин И.Л. Биофармация. ЧМП «Экономика», Днипро 2018.- 250 с., Учебник.

oldidan kolbaga o‘tadi. Kolba ajratuvchi varonka shaklida bo‘lib, bu aralashtirish chegarasining masofasi uzayganida oqim tezligi pasayadi. Suyuqlik tekis gorizontal tekislikka uzatiladi va kolbada hech qanday o‘lik nuqtalar vujudga kelmaydi.

Oqimli usullarni ishlab chiqishda vertikal kolbadan tashqari gorizontal joylashgan kolabadan ham foydalaniladi.

Aytish mumkinki, barcha oqar usullarda ko‘p o‘xshashliklar mavjud. Qurilmalar rezervuar, nasos, issiqlik almashtirib beruvchi qurilma, kolba, tabletka uchun dasta, eritilgan moddani aniqlash uchun filtrlash tizimi kabi bir xil qismlardan iborat.

Erituvchi rezervuarda saqlanadi yoki tizimda aylanadi yoki undan o‘tadi. Erituvchi harakati nasos orqali amalga oshiriladi.

Qoida tariqasida, silindrik kolba bo‘lib, u vertikal yoki gorizontal joylashadi. Gorizontal joylashgan kolba o‘zini oqlamagan. Bo‘yoq moddali tabletkalar tajriba qilinganida gorizontal kolbada eritma cho‘kmaga tushib qolishi, tepa qismiga esa erituvchi chiqib qolishi aniqlangan.

Laboratoriya ishi

1. «Klimaksan» granulasining biologik samaradorligini in vitro usulida aniqlang;
2. Tajribalarni aniqlik darajasini bilish uchun besh marta takrorlang;
3. Olingan natijalarni daftarga yozing va xulosa chiqaring

Ishni bajarish tartibi:

Buning uchun XI DFning talabi bo‘yicha “Aylanuvchi kajava” asbobidan foydalaniladi. Asbobning kajavasiga 0,12 g klimadinon granulasidan tortib, xlorid kislotasining 0,1 mol/l li eritmasini metil spirti bilan 1:9 nisbatdagi aralashmasidan iborat 1000 ml eritma solingan idishga tushuriladi.

Kajava 45 daqiqa davomida daqiqasiga 100 marta aylanish tezligi bilan aylantiriladi. Belgilangan vaqt o‘tgandan so‘ng, eritma filtr qog‘ozi orqali filtrlanib, filtratni boshlang‘ich 5 ml tashlab yuboriladi. Eritmaning optik zichligi SF da, qalinligi 10 mm bo‘lgan kyuvetada 318 nm to‘lqin uzunligida o‘lchanadi.

Bir vaqtning o‘zida klimaksanni standart ishchi eritmasi ham tayyorlanib, uning optik zichligi xuddi shu sharoitda aniqlanadi.

Granula tarkibidagi asosiy ta’sir etuvchi moddaning eruvchanligi quyidagi tenglama bo‘yicha hisoblanadi

$$X = \frac{D\circ * C * V_1 * b * 100}{D\circ * a * b}$$

Bu erda,

D_0 – tekshiriluvchi eritmaning optik zichligi

D_s – standart eritmaning optik zichligi

C – 1 ml standart ishchi eritmasi tarkibidagi indometatsin miqdori, g

V_1- birinchi suyultirish miqdori, ml

b – bitta qadoqdagi klimadidon miqdori, g

v – bitta qadoqning umumiy miqdori, g

a – aniq tortma, g

Olingan natijalarni quyidagi jadvalga kiriting.

Granulaning eruvchanligini aniqlash natijalari

D_0	C	V_1	D_s	a	v	b	Topilgan miqdor, %
0,315				0,1197			
0,319				0,1204			
0,322	$0,1*10^{-4}$	1000	0,364	0,1210	10,0112	0,75	

0,320	0,1206
0,314	0,1194

Talabalarni bilimini baholash uchun test savollari

1. Granulalarga ta’rif bering.

a) bir yoki bir nechta maydalangan o‘simlik xom ashyolaridan iborat gohida efir moylari yoki tuz eritmalari qo‘shib tayyorlanadigan qattiq dori turi;
b) sochiluvchanlik xossasiga ega bir yoki bir nechta maydalangan moddalardan iborat aniq dozalarga bo‘lingan qattiq dori turi;
v) sochiluvchanlik xossasiga ega bir yoki bir nechta maydalangan moddalardan iborat aniq dozalarga bo‘linmagan qattiq dori turi;
g) dumaloq, silindrik yoki noto‘g‘ri shaklga ega donachalar ko‘rinishidagi qattiq dori turi.

2. Granulalar sifati qaysi ko‘rsatkichlar bo‘yicha baholanadi?

a) tashqi ko‘rinishi, o‘lchami, qoldiq namligi, ta’sir etuvchi modda miqdori, parchalanishi va erishi;
b) tashqi ko‘rinishi, spirt quvvati, qoldiq namligi, ta’sir etuvchi modda miqdori, parchalanishi va nur sindirish ko‘rsatkichi;
v) tashqi ko‘rinishi, o‘lchami, quruq qoldig‘i, ta’sir etuvchi modda miqdori, parchalanishi va erishi;
g) tashqi ko‘rinishi, o‘lchami, quruq qoldig‘i, ta’sir etuvchi modda miqdori, qovushqoqligi va nur sindirish ko‘rsatkichi;

3. Granulalarga xos xususiyat:

a) qattiqlik;
b) yopishqoqlik;
v) sochiluvchanlik;
g) namlanuvchanlik;

4. Granulalar qanday o‘lchamga ega?

a) 0,2-0,3 mm;
b) 0,1-0,2 mm;
v) 1-3 mm;
g) granulalarga aniq o‘lcham berilmagan.

5. Granulalarga ruxsat etilgan chetlanish necha foizni tashkil etadi?

a) yirik fraksiyalar yig‘indisi 5% dan oshmasligi kerak;
b) yirik fraksiyalar yig‘indisi 1% dan oshmasligi kerak;
v) yirik fraksiyalar yig‘indisi 10% dan oshmasligi kerak;
g) yirik fraksiyalar yig‘indisi 3% dan oshmasligi kerak;

6. Granulalarning sifat ko‘rsatkichlari va biosamaradorligiga qanday omillar ta’sir qiladi?

a) farmakokinetik va farmakodinamik;
b) absolyut va nisbiy;
v) farmatsevtik, fiziologik va biokimyoviy;
g) dori moddani suyuqlanish harorati, turg‘unligi va eruvchanligi.

7. Granulalar va tabletkalarning parchalanishi umumiy farmakopeya maqolasiga muvofiq aniqlash sharoitlarida qanday farq bor?

a) yig‘ma savatcha to‘rining teshik o‘lchamida;
b) parchalanish vaqtida;

v) erituvchi muhit turida;
g) farqi yo‘q.

8. DF ning umumiy farmakopeya maqolasiga muvofiq granulalarda saqlanuvchi DM miqdori me’yorda ko‘rsatilganiga nisbatan necha foizgacha farq qilishi mumkin?
a) 5 ta 1,0 g dan;
b) 6 ta 1,0 g dan;
v) 6 ta 0,5 g dan;
g) 12 ta 1,0 g dan.

9 -LABORATORIYA MASHG‘ULOTI

SURTMALARDAN TA’SIR ETUVCHI MODDASINI AJRALIB CHIQISHIGA ASOSLARNING (TURLI XIL) KO‘RSATGAN TA’SIRI

O‘qitish maqsadi: asoslar, dori moddasi va surtma haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularni sifatini tegishli MH asosida sifatini baholashni o‘rganish. Turli xil asoslarni surtmadan dori moddasini ajralib chiqishiga ko‘rsatgan ta’sirini o‘zlashtirish.

Mavzuning ahamiyati: Yumshoq dori shakllaridan (YUDSH) dori moddasining ajralib chiqishini baholashda asosdan (masalan, surtmalarda)dori vositasini ajralib chiqishi qobiliyatiga asosida aniqlanadi. Bugungi kunda asoslardan dori vositasining ajralib chiqish tezligini o‘rganadigan bir qator usullar ishlab chiqib amaliyotga taqdim etilgan.

Nazorat savollari**

1. Biofarmatsiya nima?
2. Yumshoq dori turlarini biofarmatsevtik nuqtai-nazardan o‘rganishdan maqsad
3. Surtma tayyorlashda ishlatiladigan asoslar va ularning tabiati
4. Asoslarning surtmalarga qo‘shishdan maqsad nima?
5. Asoslarga qo‘yilgan talablar
6. Gomogen tipdagi surtmalarni tayyorlashning mohiyati
7. Suspenzion va emulsion surtmalarni texnologiyasining mohiyati
8. Aralash tipdagi surtmalarni texnologiyasining mohiyati
9. Surtmalarni terapevtik samaradorligiga asoslarning ta’siri

******Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning “**Aqliy hujum” uslubidan** foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**

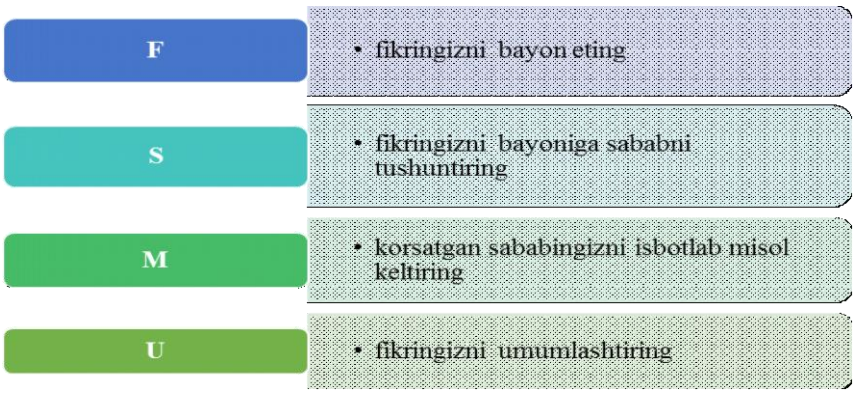
1. Yumshoq dori turlari va turli xil tabiatli asoslarni tasnifiy guruhlari bo‘yicha ma’lumotlarni daftarda aks ettirish.
2. Surtmalar va turli xil tabiatli asoslarga oid meyoriy hujjatlar haqida ma’lumotlarni o‘rganib chiqish.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“FSMU” uslubi bo‘yicha olib boriladi.

“FSMU” metodi Mazkur texnologiya talabalardagi umumiy fikrlardan xususiy xulosalar chiqarish, taqqoslash, qiyoslash orqali axborotni o‘zlashtirish, xulosa chiqarish, shuningdek, mustaqil ijodiy fikrlash ko‘nikmalarini shakllantirish maqsadida foydalanish mumkin.

Ushbu texnologiya o‘quvchilarga tarqatilgan oddiy qog‘ozga yumshoq dori shakllarini yaratish zarurligini aniq va qisqa holatda ifoda yetib, tasdiqlovchi dalillar yoki inkor etuvchi fikrlarni bayon etishga yordam beradi.

“FSMU” metodi



O‘tkazilish tartibi:

1. Har bir o‘quvchiga FSMU texnologiyasining 4 bosqichi yozilgan qog‘ozlar tarqatiladi

- **F-** fikringizni bayon eting
- **S-**fikringiz bayoniga sabab ko‘rsating
- **M-** ko‘rsatgan sababingizni isbotlovchi misol keltiring
- **U-** fikringizni umumlashtiring

2. O‘quvchilar bilan bahs mavzusini yoki muammoni belgilab olinadi;

1. Kichik guruhlarga bo‘lib, tarqatilgan qog‘ozlarga fikr va misollar yoziladi;
2. Kichik guruhlarni yozgan fikrlarini o‘qib himoya qilinadi;
3. O‘qituvchi tomonidan muammo bo‘yicha fikrlar umumlashtiriladi

Vaziyatli masalalar

1. Talaba, biofarmatsiya fani bu farmakologiya fanining asosidaga fan dedi. Talaba qanday xatolikka yo‘l qo‘ydi?.
2. Talaba, biofarmatsiya fani asoschilari kim degan savolga Muravev I.A. hamda Tixonov A.I. deb javob berdi. To‘g‘rimi?
3. Talaba, polimarfizm nima degan savolga, dori moddasining kimyoviy reaksiyaga kirishishi dedi. To‘g‘rimi?
4. Talaba, diffuziya bu dori moddasining yarim o‘tkazuvchi membrana orqali shimilishidir dedi. To‘g‘rimi?
5. Talaba, dorilarning biosamaradorligiga ta’sir etadigan omillar odamning yoshi, jinsi, iqlim hamda gormonlarning holati dedi. To‘g‘rimi?
6. Talaba, dorilarning biosamaradorligini aniqlashda asosan insonlarda sinash orqali amalga oshirsa bo‘ladi dedi.To‘g‘rimi?

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

XI DF ta’rifi bo‘yicha, surtma dorilar deb - bir yoki bir necha dori moddalarni moy yoki moysimon moddalar bilan aralashtirib tayyorlangan yumshoq dori shakliga aytiladi.

Surtma dorilar – teri, ko‘z, tomoq-burun, ginekologiya, proktologiya, stomatologiya, kosmetologiya va boshqa ko‘plab kasalliklarda keng ishlatiladi.

Surtmalar bir xilda tarqalgan asos va dori moddalardan iboratdir. Fizik-kimyoviy jihatdan surtmalar erkin, har tomonlama dispers, shaklsiz yoki qovushqoq-cho‘ziluvchan dispers muhitdir. O‘zining yuqori cho‘ziluvchanlik xususiyatidan kelib chiqib, xona haroratida o‘zini shaklini saqlab qoladi, lekin yuqori haroratda o‘z shaklini yo‘qotib, quyuq eritmaga o‘tadi.

Surtmalarga qo‘yiladigan talablar

1. Surtmalar teriga va yaralarga surtilishi oson bo‘lishi uchun yumshoq konsistensiyaga ega bo‘lishi kerak;

2. Surtmalarni ta’sir etish darajasi yuqori bo‘lishi uchun, surtmalar tarkibiga kiradigan dori moddalar o‘ta maydalangan va asosda teng tarqalgan va aniq dozalarga bo‘lingan bo‘lishi kerak;
3. Surtmalar o‘z tarkibida dag‘al moddalarni saqlamasligi kerak;
4. Saqlash va qo‘llash vaqtida surtmalar o‘z tarkibini va ta’sirini o‘zgartirmasligi kerak;

Surtmalar tarkibiga qo‘shiladigan asoslar

Surtma dorilarini tayyorlashda gidrofob, gidrofil va difil asoslar ishlatiladi.

1. Gidrofob yoki lipofil asoslar: bularga suvda erimaydigan moddalar kiradi. Bular:

a) uglevodorodlar (vazelin, parafin, serezin, vazelin moyi, naftalan nefti);

b) yog‘lar (hayvon va o‘simlik yog‘lari, gidrogenizirlangan yog‘);

v) yog‘simon moddalar (lanolin, sariq mum);

g) silikonlar (esilon-5, aerosil);

2. Gidrofil asoslar. Ular suvda eriydi va boshqa polyar suyuqliklar bilan yaxshi aralashadi. Lekin lipofil moddalar bilan esa aralashmaydi. Bu asoslarga quyidagilar kiradi:

A) Tabiiy va sun’iy yuqori molekulali birikmalarning gellari;

B) Neorganik moddalardan iborat gellar (bentoni, aerosil)

V) Fitosterin gellari

G) Polietilenoksidlar

3. Difil asoslar (lipofil-gidrofil). Bularga suv saqlamaydigan adsorbsion qotishmalar kiradi (suvsiz lanolin, spermatset, mum) va S/M, M/S tipidagi emulsiyalar kiradi. Gidrofob tabiatli asoslar yog‘ va yog‘simon moddalar bilan to‘liq va yaxshi aralashadi va ularda yaxshi eriydi. Lekin suv bilan aralashmaydi va uni emulgirlamaydi. Gidrofil tabiatli asoslar esa suv bilan har qanday nisbatda yaxshi aralashadi, suvda yaxshi namlanadi va bo‘kadi. Difil tabiatli asoslar, bular emulsiyaning M/S va S/M tipida bo‘lganligi uchun S/M tipidagi emulsiyaga emulgator sifatida suvsiz lanolinni vazelin bilan aralashmasi qo‘shiladi, M/S tipiga esa yog‘ kislotalarining kaliyli, natriyli tuzlari, Tvin-80 ishlatiladi.[1]

Dori moddalarini surtma asosiga qo‘shish qoidalari

1. Agar dori modda asosda erisa, u holda uni asosda eritiladi;
2. Agar dori modda suvda erisa, unda oz miqdordagi suv bilan eritib, lanolin bilan emulgirlanadi;
3. Agar dori modda suvda ham asosda ham erimasa, (penetsillin guruhi ham) unda suspenziya holida qo‘shiladi. Rezorsin va rux sulfat bundan mustasno, ular suvda erisa ham surtma tarkibiga suspenziya holida qo‘shiladi, ko‘z surtma dorilariga esa emulsiya holida qo‘shiladi;
4. Agar surtma dorilar offitsinal bo‘lsa, ya’ni DFga kiritilgan bo‘lsa, u holda shu DFga kirgan tarkib bo‘yicha surtma tayyorlab beriladi;
5. Agar retseptda qanday asos ishlatilishi ko‘rsatilmagan bo‘lsa, unda MTXda keltirilgan asoslarni olinsh shart. Protargol, kollargol va tanin surtma dorilarga faqat suvli eritma holida qo‘shiladi;
6. Surtma tarkibiga kiruvchi quruq va quyuq ekstraktlar avval (1:3:6 nisbatdagi) spirt-glitserin-suv aralashmasi bilan ezib, so‘ngra asosga qo‘shiladi;
7. Uchuvchan va hidli moddalar sovutilgan asosga oxirida qo‘shiladi (agar asos isitib eritilgan bo‘lsa);
8. Surtma dorilar og‘irlik bo‘yicha tayyorlanadi, agar retseptda dori moddalarining miqdori ko‘rsatilmagan bo‘lsa, unda surtma 10% qilib tayyorlanadi;

Surtma tayyorlash texnologiyasi

Surtmalarni tayyorlash bir nechta bosqichlardan iborat. Bu:

1. Qizdirish;

2. Eritish;
3. Dispergirlash;
4. Emulgirlash;
5. Aralashtirish;
6. Qadoqlash – jixozlash va sifatini baholash;

Surtma asosida erimaydigan, lekin asosda suspenziya holida tarqalgan qattiq kukunsimon dori moddalar saqlagan surtmalarga suspenzion (trituratsion) surtma dorilar deyiladi.

Suspezion surtmalar dori moddalarini asosda yaxshilab ezib-maydalash, ya'ni dispergirlash usuli bilan tayyorlanadi. Suspenzion surtmalarning yuqori qovushqoqlikka ega bo‘lanligi tufayli, ushbu dori turini tayyorlashda **stabilizator** ishlatilmaydi. Suspenzion surtmalarda qattiq faza 50% gacha va undan ko‘p foizni tashkil etgani uchun ushbu suspenzion surtmalarni tayyorlashda turli xil texnologik bosqichlarni ishlatish maqsadga muvofiq.

Agar surtma tarkibidagi suvda ham asosda ham erimaydigan moddalar miqdori 5% gacha bo‘lsa unda birinchi bo‘lib, dori moddasini havonchada quruq holida yaxshilab maydalanadi, so‘ng yordamchi suyuqlik ishtirokida (suyuqlik qattiq fazani yarim miqdorida olinadi B.V.Deryagin qoidasi bo‘yicha) olib boriladi. Surtma asosining tabiatiga qarab, yordamchi suyuqlik sifatida (yog‘li asos uchun)- shaftoli, bodom, kungaboqar moyi, (uglevodorodli asos uchun)- vazelin va vazelin moyi (gidrofil asos uchun) glitserin yoki suv ishlatiladi.

Agar surtma tarkibida suvda ham asosda ham erimaydigan moddalar miqdori 5% dan 25% gacha bo‘lsa, bunda birinchi bo‘lib, dori moddasini quruq holicha havonchada maydalab, so‘ng isitilgan asosning yarmida ezib aralashtiriladi. Bu erda yordamchi suyuqlik ishlatish tavsiya etilmaydi, sabab surtma tarkibidagi dori moddalarining konsentratsiyasini pasayishiga va surtmani suyuqlanib ketishiga olib keladi.

Emulsion surtma bu geterogen sistema bo‘lib, asosda erimaydigan va unda emulsiya tipida tarqalgan suyuq dispers faza saqlagan surtmalarga emulsion surtmalar deyiladi.

Ushbu surtmalar o‘z tarkibida dori moddalarining suvli eritmalarini yoki suvda eriydigan dori moddalarini o‘z ichiga olishi mumkin. Bu surtmalarning asosiy guruhini S/M eritmasi tipidagi emulsion surtmalar tashkil etadi. Suspenzion surtmalardan farqi, emulsion surtmalar teriga tez so‘riladi, suvli fazasidagi dori moddalari esa terapevtik samaradorligini tez namoyon etadi.

Emulsion surtmalarga protargol, kollargol va tanin, alkaloid tuzlari, kaliy yodid, kumush nitratlar suvli eritma holida kiritiladi (dorixatda yozilgan miqdoridan qat'iy nazar, aks holda ular terapevtik effekt ko‘rsatmaydi). Lekin penitsillin guruhiga mansub dori moddalari emulsion surtmalarga suvli eritma holida kiritilmaydi, chunki ular suv ta'sirida parchalanib ketadi. Emulsion surtmalarni tayyorlashda asos shimib olishi mumkin bo‘lgan suvni inobatga olib, suyuqlik olish kerak, ya'ni suvli lanolindan kelib chiqib, dori moddasini eritish kerak bo‘lgan suv hisoblab topiladi.

Aralash turdagi surtma ikki xil tipda bo‘lishi mumkin. Bu suspenzion-emulsion va emulsion-suspenzion. Agar surtma suspenzion-emulsion tipda kelsa unda birinchi bo‘lib suspenzion surtma tayyorlab olinadi, so‘ng emulsion surtma yoki aksincha agar emulsion-suspenzion tipda bo‘lsa unda birini bo‘lib emulsion surtma, so‘ng suspenzion surtma tayyorlanadi. Bunda kombinirlangan dispers sistema hosil bo‘ladi.

Bundan tashqari, agar qattiq faza gidrofil xossaga ega bo‘lsa, unda birinchi bo‘lib uni suvda yoki suvli suyuqlikda ho‘llab olish kerak. Bunda suvli suspenziya hosil bo‘ladi, ushbu suvli suspenziyani surtma asosiga qo‘shib aralashtirganda, aralash turdagi surtma hosil bo‘ladi. Aynan shunday usul bilan tayyorlangan surmaning terapevtik samaradorligi yuqori bo‘ladi. Bundan shuni xulosa qilish mumkinki, to‘g‘ri tanlangan texnologiya surmaning terapevtik samaradorligiga o‘z ta'sirini ko‘rsatadi.

Yumshoq dori shakllaridan dori moddasining ajralib chiqishi

Yumshoq dori shakllaridan dori moddasining ajralib chiqishini baholashda asosdan (masalan, surtmalarda) dori vositasini ajralib chiqish qobiliyati asosida aniqlanadi. Bugungi kunda asoslardan dori vositasining ajralib chiqish tezligini o‘rganadigan bir qator usullar ishlab chiqib amaliyotga taqdim etilgan. Bu usullarning hammasini quyidagi guruhlarga bo‘lish mumkin:

- fizik-kimyoviy va mikrobiologik tadqiqotlarga asoslangan, in vitro tajribalari;
- tirik va ajratib olingan organizmlarda olib boriladigan biologik usul in vivo tajribalari;

Ammo biologik usulda doim ham aniqlash sharoitlari mavjud emas, shuning uchun taqqosiy tajribalarda in vitro tajribalaridan foydalaniladi. Olingan natijalarni taqqoslash uchun tajribalarda doimiy haroratni ushlab turish, bir xil tajriba muhitini, dori moddasining bir xil konsentratsiyasini, bir xil sharoitda tayyorlangan namunalardan foydalanish talab etiladi.

1. Fizik-kimyoviy va mikrobiologik usullar

Bu guruh usullarga agar plastinkali usulni aytish mumkin. Bu usulning mohiyati quyidagida namoyon bo‘ladi: ozgina miqdor surtma reaktiv saqlovchi agar geliga surtiladi. Bunda dori moddasi bilan rangli birikma hosil qiladi. Dori moddasining gelga diffuziyasi natijasida gelning bo‘yalgan qismi kattalashadi. Bu qismning o‘sishi bilan dori moddasining surtmadan ajralib chiqish tezligini aniqlash mumkin bo‘ladi. Tajribani o‘tkazishni osonlashtirish maqsadida difundirlaydigan modda sifatida bo‘yoqdan foydalanish yaxshi samara beradi. Agar modda flyuoressiya xossasiga ega bo‘lsa, uni identifikatsiya qilishda flyuoretsensiya dastgohidan foydalanish mumkin bo‘ladi.

Agarda dori moddasi antiseptik yoki bakteritsid xossaga ega bo‘lsa, avvalgi identifikatsiya usullardan farq qiladigan **mikrobiologik test** ishlatiladi. Ma’lum miqdordagi surtma agarda qilingan standart mikrorganizm saqlaydigan muhit (kultura) silindrik tirshiqqa surtiladi. Mikroorganizmlar ozuqa muhitida dori moddasining ajralishi diffuziya bo‘lishi) joyida o‘smaydi yoki o‘sishi sekinlashadi yoki o‘ladi.

Shunday qilib, surtma atrofida mikrorganizmlarning o‘sishi sekinlashish qismi paydo bo‘ladi. Bu qismning diametri va kengligi surtma asosidan dori moddasining ajralib chiqish tezligini xarakterlaydi. U inkubatsiya davrining 24 yoki 48 soatidan so‘ng agarli Petri kosachasida (37°C) o‘lchanadi. Bu qismni aniqlash vaqti moddaning diffuziya tezligiga bog‘liq bo‘ladi.

Dori moddasini diffuziya qiluvchi surtma asosi to‘g‘ridan-to‘g‘ri muhit (eritma bilan, gel bilan va boshq) bilan kontaktda bo‘lsa, ko‘p hollarda **to‘g‘ri diffuziya usuli** qo‘llaniladi.

Xromatografik usul qo‘llanilganda filtr qog‘ozi indikator bilan namlangan bo‘lishi kerak. Katta bo‘lmagan, ikki tomoni ochiq silindrda surtma filtr qog‘ozi markaziga qo‘yiladi. Diffuziya tezligi surtmaning tashqi chekkasidan to filtr qog‘ozining bo‘yalgan qismining tashqi chekkasigacha bo‘lgan oraliqni o‘lchab topiladi.

Membrana orqali diffuziya usuli nisbatan keng qo‘llanilib, bunda surtma diffuziya muhitidan qandaydir yarimo‘tkazgich membrana orqali ajralib turadi. Membrana sifatida turli materiallar (ko‘p hollarda sellofan ishlatiladi) ishlatiladi. Sellofan plenkaning qalinligi diffuziyaga deyarli ta’sir ko‘rsatmaydi, shuningdek material dori moddasi bilan reaksiyaga kirishmaydi.

Tadqiqot jarayoni quyidagicha kechadi: ma’lum miqdordagi surtma fiziologik eritmaga tushirib dializ uchun kameraga joylashtiriladi. Tadqiqotlar 37°C haroratda olib boriladi. Diffuziyaga uchragan dori moddasi oddiy kimyoviy reaksiyalar bilan yoki fizik-kimyoviy usulda aniqlanadi.

Tadqiqot olib borilayotgan sharoitni organizmga (surtmani teriga surtgandek) yaqinlashtirish maqsadida qurilmada surtmani aralashtirish holati kuzatiladi. Tajribani biologik sharoitga yaqinlashtirishda ko‘p hollarda hayvon membranalaridan (masalan, tuxum po‘stlog‘i, quyon terisi) va mos holdagi muhitdan foydalaniladi.

2. Kimyoviy (fizik-kimyoviy) deteksiya usullari

Bu usullarda ajralgan dori moddasini baholashda yog‘li muhitdagi diffuziyani yoki suvli muhitdagi diffuziyani gidrogel holatida yoki suyuq muhitga o‘tgan holatida kuzatish mumkin.

Yog‘li muhitdagi diffuziya (yarimo‘tkazgichli membranadan o‘tmasdan) ni quyidagicha o‘rganish mumkin: surtma namunasi filtr qog‘izida belgilangan yuzaga surtiladi, so‘ngra retseptor fazani hisoblangan eritmaga tushiriladi. Yopiq holdagi kosacha 4 soatga termostatda 25°C haroratga qoldiriladi. Diffuziya darajasi retseptor fazadagi diffuziya bo‘lgan moddaning miqdori bilan aniqlanadi.

Xuddi yuqoridagi usulning boshqa ko‘rinishi quyidagicha: namuna filtr qog‘oziga surtiladi va Petri kosachasining joylashtiriladi vazelin quyiladi va 12 soatga 30°C haroratga qoldiriladi. Vazelindan ajralgan dori moddasi miqdori aniqlanadi. Gidrofil xarakterdagi moddalar uchun ham xuddi shunday usulga o‘xshash usuldan foydalanilsa bo‘ladi. Bunday holda namunaga suv quyiladi.

Agar gap gidrofob surtma haqida borsa, u holda uni to‘g‘ri diffuziya usulida o‘rganish mumkin, ya’ni eritilgan holdagi surtma suvli retseptor fazaga joylashtiriladi.

Surtmalarning biosamaradorligini in vitro usulida aniqlash

In vitro usulida surtmalardan ta’sir etuvchi moddalarni ajralib chiqish tezligi baholanadi.

1-usul: agar-agarga to‘g‘ri diffuziya usuli. Agar-agarga ta’sir etuvchi moddaga mos keluvchi reaktiv solinadi. Ta’sir etuvchi moddani agar-agarga diffuziya tezligi uning turli hil rangga bo‘yalganligiga qarab o‘lchanadi.

2-usul: dori moddalarni membranalar orqali o‘tishiga asoslangan (Kruvchinskiy usuli). Dorivor moddalarni surtmalardan ajralib chiqish tezligini aniqlash uchun belgilangan vaqt oralig‘ida muhitdan namunalar olinib, maxsus formula orqali dori moddani necha foizi yoki gramm miqdori muhitga o‘tgani aniqlanadi va maxsus chizmalar yoki jadvallar tuziladi. Membrana sifatida sellofan plyonkasi qo‘llanilishi mumkin.

Surtmalarning biosamaradorligini in vivo usulida baholash in vitro usullari yordamida surtmalarning biosamaradorligini to‘liq baholanishi imkoniyatini bermaydi. Shuning uchun in vivo usullari qo‘llaniladi. Ularning bir necha turlari ishlatiladi.

So‘rilgan dori moddalarni miqdorini aniqlash

Odamning yoki hayvonlarning terisiga belgilangan miqdorda surtma surtiladi va shu joyga bosim (100 mm simob ust) ta’siri ko‘rsatiladi.

Teri ostiga so‘rilgan moddalarning miqdori surtma namunalarining qoldig‘i bo‘yicha aniqlanadi (ya’ni teriga surtilgan surtmani namunasini va so‘rilmagan qoldig‘ining ayirmasi bo‘yicha). Gistologik tekshirishlar bo‘yicha.

Agar-agar geliga diffuziya usulining mohiyati. 1. Surtma dori shaklining biosamaradorligini 2% agar-agar geliga to‘g‘ri diffuziya usuli bilan aniqlash. Buning uchun 5 % salitsil kislotasi surtmasi turli xil asoslarda tayyorlanadi:

1.Vazelin

2.Vazelin-lanolin (1:1)

3.Emulsion asos

Aniqlanishi: avval 30 ml 2% agar-agar geli tayyorlanadi. Buning uchun idishga 0,6 g agar-agar solinib, ustiga xona haroratidagi tozalangan suv quyiladi va 30 daqiqaga bo‘kish uchun qoldiriladi. So‘ng 1-2 daqiqa qaynatib, suv bilan hajmi 30 mlgacha yyetkaziladi. Sovutilgan agar geliga 1 ml 5 % temir (III) xlorid indikatori solinadi, aralashtiriladi va Petri idishi yoki bir hil diametrli probirkalarga iliq holda quyiladi. So‘ng muzlatgichga 10-15 daqiqaga qo‘yiladi va turli asoslardagi 5% salitsil kislotasi saqlagandan kremdan 2 g dan probirkadagi 2% agar geli ustiga solinadi va 0,5; 1; 2 soat mobaynida salitsil kislotaning diffuziya tezligi millimetrli shkala yordamida binafsha rangga bo‘yalgan maydonini o‘lchash yordamida aniqlanadi.

Petri idishiga 3-5 mm qalinlikda 2% agar geli quyiladi va sovuganidan keyin bir xil chuqurcha hosil qilib 2 g dan 5% salitsil kislotasining kremi solinadi va 0,5; 1; 2 soatdan so‘ng

bo‘yalgan maydon hajmi o‘lchanadi. Olingan natija bo‘yicha chizma chiziladi va diffuziya koeffitsenti (K) quyidagi tenglama orqali hisoblanadi:

$$K = \frac{U}{X};$$

Bunda :

U - diffuziya chuqurligi mm,
X - diffuziya vaqti,soat,
K - diffuziya koeffitsenti

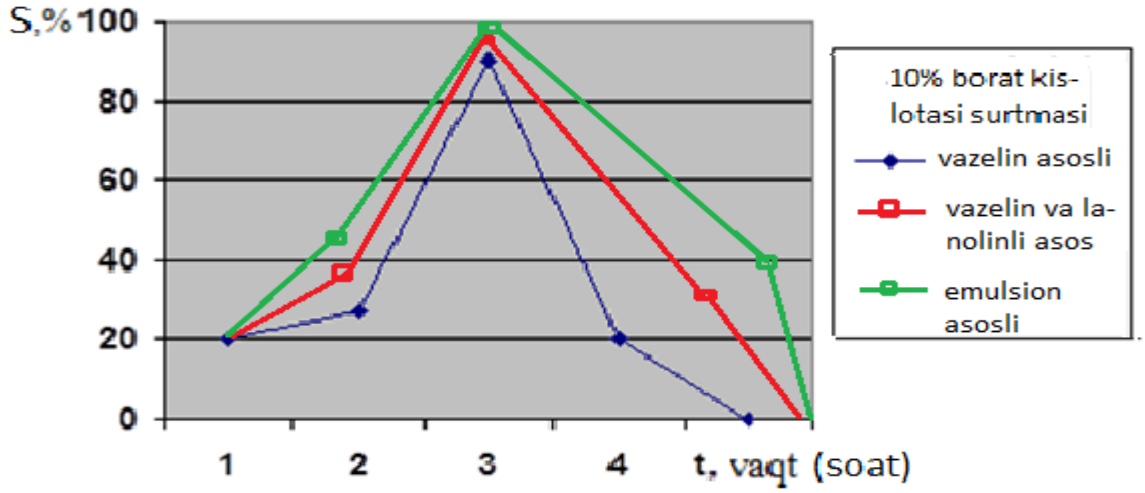
Ikki xil aniqlash usullari orqali olingan natijalar solishtiriladi. Ushbu usul dori moddalarni indikatorlar bilan rang hosil qilishiga asoslangan.

2. Dorivor moddaning 10% borat kislota surtmasidan ajralib chiqish dinamikasiga yordamchi moddalar - asosning ta’sirini o‘rganish (Kruvchinskiy usuli bilan). Kruvchinskiy usulini qo‘llab borat kislotani 10% surtmasidan ajralib chiqish tezligiga asos ta’sirini o‘rganish. Olingan natijalar bo‘yicha jadvalni to‘ldirish va chizma chizib, xulosa chiqarish.

10% borat kislotasining surtmasi vazelin, vazelin-lanolin, emulsion asoslarda tayyorlanadi. Dori moddaning umumiy miqdori 5% dan yuqori bo‘lganligi sababli, borat kislotasini maydalash uchun 1/2 qism eritilgan asos bilan 2 daqiqa davomida maydalanadi. So‘ng asosning qolgan qismi qo‘shiladi.[2]

Aniqlash mohiyati: borat kislotasining ajralib chiqishi naychali dializ usulida yarim o‘tkazuvchan (sellofan) membranadan tozalangan suvga o‘tishi o‘rganiladi. Turli asoslarda tayyorlangan surtmalar 5,0 gdan tekis qilib sellofanga surtiladi va dializ nayiga mahkamlanadi. Dializ nayining va muhitining harorati 37±0,5°C, dializ muhitining hajmi esa 25 ml. Kimyoviy shisha idishga dializ muhiti solinib, unga nay 2 mm tushib turadigan qilib joylashtiriladi. Asbob 37±0,5 C haroratli termostatga qo‘yiladi va har 0,5; 1; 1,5 soatda 5 ml dializatdan namunalar olinadi. Dializatning hajmi o‘zgarmasligi uchun olingan namunaga teng miqdorda suv quyilib turiladi. Namunaga 10 ml oldindan fenolftalein bo‘yicha neytrallashtirilgan glitserin qo‘shiladi va 0,01 M natriy gidroksid eritmasi bilan pushti rang hosil bo‘lguncha titrlanadi. So‘ng eritmaga 5 ml neytrallashtirilgan glitserin qo‘shiladi va rangi o‘chib ketsa, titrlash davom etadi. Shu tartibda oxirgi 5 ml glitserin rangini o‘zgartirmaguncha titrlanadi. 1 ml 0,01 M natriy gidroksid 0,0006183 borat kislotasiga teng.

Olingan natija bo‘yicha chizma chiziladi va asosning dorivor moddani surtmadan ajralib chiqish tezligiga ta’siri o‘rganiladi.[3]



1-rasm. Borat kislotasini surtmadan ajralib chiqish kinetikasining chizmasi

Laboratoriya ishi

1. 50,0 g rux oksidni 10% li surtmasini tayyorlang va tayyorlash jarayoni tasvirini chizing, tayyor mahsulotni sifatini tekshirish.
2. Kruvchinskiy usulini qo‘llab, turli asoslarda tayyorlangan 50,0 g salitsil kislotasini 2% surtmasidan ajralib chiqish tezligiga asos ta’sirini o‘raning.
3. Olingan natijalani jadvalga to‘ldirish va chizma chizib xulosa qilish.
4. Agar-agar geliga diffuziya usuli bilan salitsil kislotasini 2% li surtmasining biofaolligini baholang.
5. Mavzu bo‘yicha berilgan topshiriqlarni muhokama qiling.

Ishni bajarish tartibi:

2% salitsil kislotasi surtmasidan dorivor moddani ajralib chiqish kinetikasiga asoslarning ta’sirini o‘rganish (Kruvchinskiy usuli bilan)

Olinadigan asoslar: vazelin, jelatin-glitserin, 5% MS geli

I-tarkib:

Salitsil kislotasi 2,0 g
Vazelin 50,0 g gacha

II-tarkib:

Salitsil kislotasi 2,0 g
Jelatin 1,0 g
Glitserin 10,0 g
Tozalangan suv 89,0 ml

Aniqlash mohiyati: salitsilat kislotasining ajralib chiqishi naychali dializ usulida yarim o‘tkazuvchan (sellofan) membranadan tozalangan suvga o‘tishi o‘rganiladi. Turli asoslarda tayyorlangan surtmalar 5,0 gdan tekis qilib sellofanga surtiladi va dializ nayiga mahkamlanadi.

Dializ nayining va muhitining harorati 37±1°C, dializ muhitining hajmi esa 25 ml. Kimyoviy shisha idishga dializ muhiti solinib, unga nay 2 mm tushib turadigan qilib joylashtiriladi. Asbob 37±1,0°C haroratli termostatga qo‘yiladi va har 0,5; 1; 1,5 soatda 5 ml dializatdan namunalar olinadi. Dializatning hajmi o‘zgarmasligi uchun olingan namunaga teng miqdorda suv quyilib turiladi. Namunaga 10 ml oldindan fenolftalein bo‘yicha neytrallashtirilgan glitserin qo‘shiladi va 0,01 M natriy gidroksid eritmasi bilan pushti rang hosil bo‘lguncha titrlanadi. So‘ng eritmasiga 5 ml neytrallashtirilgan glitserin qo‘shiladi va rangi o‘chib ketsa, titrlash davom etadi. Shu tartibda oxirgi 5 ml glitserin rangini o‘zgartirmaguncha titrlanadi. 1 ml 0,01 M natriy gidroksid 0,0006183 g salitsil kislotasiga teng.

Salitsilat kislotasining konsentratsiyasini hisoblash tenglamasi:

$$C = \frac{K \cdot T \cdot y_1 : 25}{y_2 \cdot a} \cdot 100\%$$

Bunda:

K – to‘g‘rilash koeffitsenti =1.04:

T - 0,01M NaOH eritmasi titri salitsilat kislotasi bo‘yicha (0,0006183);

U_1 - titrlashga ketgan 0,01M NaOH eritmasining hajmi, ml;

25 - dializatning umumiy hajmi, ml;

U_2 - namunaga olingan dializat hajmi, ml;

a - surtmadagi ta’sir etuvchi moddaning miqdori, g.

Olingan natija bo‘yicha chizma chiziladi va asosning dorivor moddani surtmadan ajralib chiqish tezligiga ta’siri o‘rganiladi.

Salitsil kislotasi surtmasidan dorivor moddani ajralib chiqish kinetikasigasini 5% jelatin geliga to‘g’ridan-to‘g’ri diffuziya qilish usulida aniqlash qadamma-qadam bosqichlari 2-rasmda keltirilgan.

5% jelatin gelga to‘g’ridan to‘g’ri diffuziya qilish usuli salitsil kislota va 5% temir xlorid (III) indikatori bilan birga binafsha rang hosil qilqishga asoslangan.

1-bosqich. 2% salitsil kislotasi surtmasi va 5% jelatin geli tayorlanadi

2-bosqich. 5% jelatin gelini tayorlash uchun jelatin tortib olinadi

3-bosqich. Tozalangan suvdan 4-10 barobar qismi o‘lchab olinadi va 40 daqiqaga jelatin bo‘ktiriladi

4-bosqich. Bo‘kkan jelatinaga tozalangan suvning qolgan qismi qo‘shiladi

5-bosqich. Suv hammomida jelatin eritiladi

6-bosqich. Erigan jelatinga 5% temir xlorid (III) indikatori aralashtiriladi

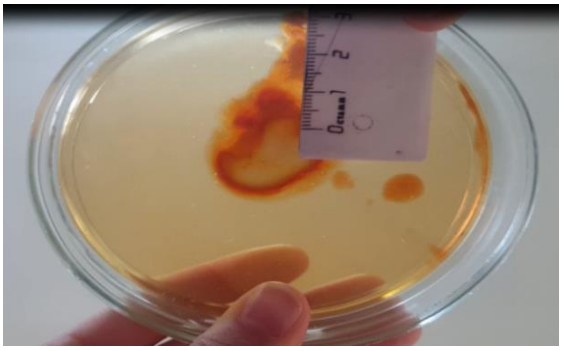
7-bosqich. Tayor bo‘lgan massa Petri kosachalariga 10,0 grammdan quyiladi

8-bosqich. 20-30 daqiqa jelatin-indikatorli massa sovitgichda qoldiriladi

9-bosqich. Sovigan jelatin-indikatorli massa o‘rtasidan kesiladi

10-bosqich. jelatin-indikatorli massa o‘rtasiga 2% salitsil surtmasi solinadi

11-bosqich. Petri kosachani qopqpg’I yopiladi va diffuziya jarayoni kechishi kuzatiladi



12-bosqich. Har 15 daqiqada salitsil kislotasini jelatin-indikatorli massaga singishi (binafsha rang hosil bo‘lishi bilan) millimetrda o‘lchab boriladi va natijalar asosida chizma chiziladi

Talabalarni bilimini tekshirish uchun test savollari

1. Dorini biosamaradorligiga ta’sir etuvchi farmatsevtik omillar qaysi?

a) Dori moddani fizikaviy, kimyoviy holati; yordamchi moddalar turi va miqdori; dori shakli va berish yo‘li; texnologik jarayon
b) Dori moddani fizikaviy va yordamchi moddalar turi va miqdori
v) Dori shakli va berish yo‘li;
g) Yordamchi moddalar turi va miqdori, tanlangan texnologik jarayon
d) Dori moddani fizik-kimyoviy holati;

2. Yumshoq dorilarni biosamaradorligini in vitro tajribalarda qanday aniqlanadi?
a) To‘g‘ridan to‘g‘ri diffuziya va membrana orqali diffuziya (Kruvchinskiy) usullari yordamida
b) To‘g‘ridan to‘g‘ri 2% agar-agar geliga diffuziya qilish usuli
v) To‘liq deformatsiyaga uchratish usuli
g) “Aylanuvchi kajava” asbobi yordamida
d) “Aylanuvchi kolba” asbobi yordamida

3. Yumshoq dori turlarining biologik samaradorligini aniqlashda qanday usullar bor?
a) 2% agar-agar geliga to‘g‘ridan to‘g‘ri diffuziya qilish usuli va teng muozanatli dializ (Kruvchinskiy) usuli
b) “Aylanuvchan kajava” asbobi yordamida biosamaradorlikni aniqlash.
v) “Rezomat-1” va “Rezomat-2” asbobi yordamida dorini biosamaradorligini aniqlash
g) “Aylanuvchan kolba” asbobida biosamaradorlikni aniqlash
d) Kruvchinskiy asbobida to‘liq deformatsiyaga uchrashini o‘rganish

4. 2% agar-agar geliga to‘g‘ridan to‘g‘ri diffuziya qilish usuli nimaga asoslangan?
a) Aniq dozadagi dorilarni ma’lum vaqt ichida membrana orqali o‘tishiga
b) Dori moddani 2% agar-agar geliga diffuziya qilishida ta’sir etuvchi moddaning miqdorini spektrofotometrik usulida aniqlashga
v) 2% agar-agar geliga diffuziya qilgan ta’sir etuvchi modda miqdorini XI DFda keltirilgan tahlilusullaridan birida aniqlashga.
g) 2% agar-agar geliga diffuziya qilgan ta’sir etuvchi modda miqdorini fotokolorimetrik tahlil usulida aniqlashga.
d) Dori moddalarni turli indikatorlar bilan rangli reaksiya hosil qilishiga

5. Dorilarni biologik samaradorligini farmakokinetik usulda o‘rganish qaysi usullar yordamida amalga oshiriladi?
a) in vivo, in vitro, in situ
b) in vivo, in vitro
v) in vivo, in situ
g) “Aylanuvchi kajava” usuli
d) Kruvchinskiy usuli

6. Dori vositalarni biosamaradorligiga ta’sir etuvchi farmatsevtik omillarni keltiring?
a) Dori moddani fizik-kimyoviy holati, dori shakli va yuborish usuli, yordamchi moddalar turi va miqdori, dori shaklini olishda qo‘llanilgan texnologik jarayon
b) Dorini maydalik darajasi va polimorf shakli
v) Dorini eruvchanligini ta’minlovchi omillar
g) Dori vositani shakllantirishda qo‘llaniladigan yordamchi modalar turi va miqdori
d) Dori shakli va yuborish usuli

7. Surtmalarning xususiy sifat ko‘rsatkichlari
a) O‘ram ichidagi massa
b) Suvli ajratmani pH ko‘rsatkichi
v) Zarrachalar o‘lchamlari
g) Bir xilligi
d) Yot aralashmalar (o‘xshash birikmalar)

10-LABORATORIYA ISHI

SURTMALARDAN TA’SIR ETUVCHI MODDASINING AJRALIB CHIQISHIGA

DORIVOR MODDANING MAYDALIK DARAJASINING KO‘RSATGAN TA’SIRI

O‘qitish maqsadi: asoslar, dori moddasi va surtma haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularni sifatini tegishli MH asosida sifatini baholashni o‘rganish. Turli xil asoslarni surtmadan dori moddasini ajralib chiqishiga ko‘rsatgan ta’sirini o‘zlashtirish.

Mavzuning ahamiyati: Yumshoq dori shakllaridan (YuDSh) dori moddasining ajralib chiqishini baholashda asosdan (masalan, surtmalarda)dori vositasini ajralib chiqishi qobiliyatiga asosida aniqlanadi. Bugungi kunda asoslardan dori vositasining ajralib chiqish tezligini o‘rganadigan bir qator usullar ishlab chiqib amaliyotga taqdim etilgan.

Nazorat savollari**

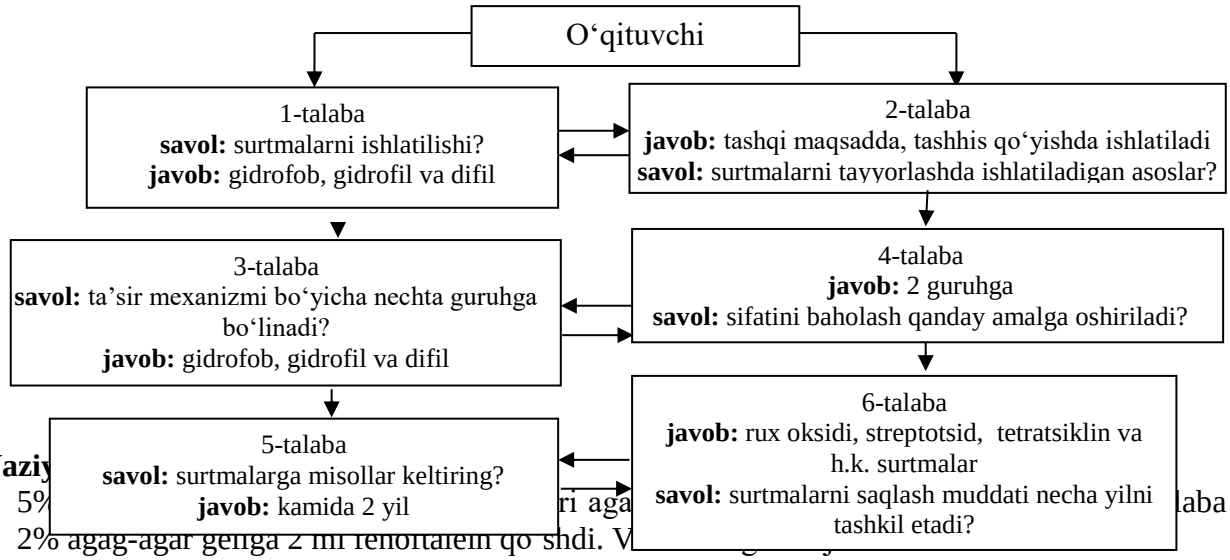
1. Dori moddasi va yordamchi moddani fizik holati va uni dori shaklidan ajralib chiqish tezligiga ko‘rsatgan ta’siri
2. Polimorfizm nima?
3. Dorivor moddalarga qo‘yilgan talablar
4. Surtmalarni terapevtik samaradorligiga dorining maydalik darajasini ta’siri
7. Dorivor moddaning tozalik darajasini farmakoterapiyaga ko‘rsatgan ta’siri
8. Surtmalarning sifatini aniqlash

******Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning “**Aqliy hujum” uslubidan** foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**

1. Surtmalar va dorivor moddalarning tasnifiy guruhlari bo‘yicha ma’lumotlarni daftarda aks ettirish.
2. Surtmalar va dorivor moddalarga oid meyoriy hujjatlar haqida ma’lumotlarni o‘rganib chiqish, ularni fizik-kimyoviy xossalarini daftarda yoritish.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi va laboratoriya mashg‘ulot mavzusini yoritishda **“Sen menga, men senga” ilg‘or pedagogik texnologiya usulidan foydalaniladi.



Vaziy

1. 5% ri aga laba 2% agag-agar geliga 2 ml fenoftalein qo shdi. V
2. Talaba 2% agar-agar gelini tayyorlashda agar-agarga tozalangan suv solib, suv hammomida isitdi. Texnologiya to‘g‘ri tanlandimi?
3. Rux oksid saqlagan surtmaning biosamaradorligini aniqlashda talaba “Aylanuvchi kajava” asbobidan foydalandi, to‘g‘rimi?
4. Kruvchinskiy usulida 10% oltingugurt saqlagan surtmaning biosamaradorligini aniqlashda, talaba 10-10^{o}C bo‘lgan dializatdan foydalandi. Qanday xatoga yo‘l qo‘yilgan?

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

Surtmani sifatini baholashda uni tashqi ko‘rinishi, biofaol modda miqdori, pH ko‘rsatkichi, mikroorganizmlardan tozaligi, dispersligi (suspenziya holidagi surtmada zarrachalar me’yori Germaniya farmakopeyasi bo‘yicha -60 mkm, ko‘z surtmasi uchun -10 mkm dan oshmasligi kerak).

a) dori moddasini maydaligini aniqlash: surtmadan namuna olinadi, agar dori modda miqdori 10% bo‘lsa uni asos bilan suyultiriladi. 0,05 g namuna olish va mikroskopni buyum oynachasiga qo‘yiladi. Orqa tomoniga olmos yordamida 15 mm kattalikda to‘g‘ri to‘rtburchak chiziladi. Liniyali oynaga qalam bilan chiziladi. Buyum oynachasi suv hajmida asos eriguncha isitiladi so‘ngra 0,1% sudan III eritmasi surtma moyli uglevodorodli va emulsion surtma suv/moy asosda tayyorlangan bo‘lsa yoki 0,05% metilen ko‘ki eritmasi gidrofil va emulsion asosning moy/suv asosda tayyorlangan bo‘lsa aralashadi. So‘ng ustiga shisha oynacha bilan yopiladi so‘ngra mikroskopda ko‘riladi va 5 marta tekshiriladi. Bunda belgilangan joyda zarrachalarni MXlarda keltirilgan me’yordan oshmasligi kerak.

b) surtmalarni og‘irlikdan farqi qadoqlangan 10 qadoq surtma og‘irligini tortish orqali aniqlaniladi. Emulsion surtmalarda maydalik darajasi dispers fazani o‘lchash orqali, okulyari mkm li bo‘lgan elektron mikroskop orqali aniqlaniladi. Buning uchun 1000 tomchi emulsion surtmaning diametri aniqlanilib, har xil o‘lchamli tomchilarning foiz miqdori topiladi.

Laboratoriya ishi

1. Agar-agar geli usulida 50,0 g 10% li steptotsid surtmasining maydalik darajasiga uni ajralib chiqishga ko‘rsatgan ta’sirini o‘rganish.
2. 10% li sterptotsid surtmasini tayyorlashda turli xil maydalik darajasida:
   Surtma №1 – streptotsidning maydalik darajasi (d_s) = 0,1 mm;
   Surtma №2 – streptotsidning maydalik darajasi (d_s) = 0,38 mm;bo‘lgan streptotsid moddasini kiritib, surtma olish.

Olingan natijalar bo‘yicha xulosa chiqarish.

Ishni bajarish tartibi:

Agar gelini tayyorlash texnologiyasi

Agar gelini 2% konsentratsiyasi oldindan tarirlangan va og‘zi mahkam berkitiladigan shisha stakanda tayyorlanadi. Maydalangan agarga (DSt 6470-53) tozalangan suv solinadi va 30 daq. bo‘ktirish uchun qoldiriladi. Bo‘kkan agarni qaynatish darajasigacha isitib, iliq agar geliga 5% Erlix reaktivi qo‘shiladi.

Tayyor agar gelni Petri kosachalariga (diametri 98-100 mm, balandligi 20 mm) ikki porsiyadan 10-15 ml dan quyib chiqiladi. Birinchi porsiyasi sovugandan so‘ng, har bir agarli kosachani ustiga zanglamaydigan qo‘rg‘oshindan yoki shishadan tayyorlangan uchta silindr qo‘yiladi va ikkinchi qavat agar quyiladi. Agarli gel sovugandan so‘ng, silindrlar sekin olinadi.

Surtma texnologiyasi

Turli xil maydalik darajasidagi streptotsid fraksiyalarini olish uchun 50,0 g streptotsidni elaklar yig‘indisidan o‘tkazilib, o‘lchami 0,38 mm bo‘lgan zarrachali massa ajratib olinadi. Zarrachalarning o‘lchami 0,38 mm kam bo‘lganlarini havonchada 95% etil spirti bilan 10 daq. davomida maydalanilib, elakdan o‘tkaziladi va orasidan zarrachasining o‘lchami 0,1 mmli massa ajratib olinadi.

Oling: Streptotsid 10% -50,0

Surtma 10 % qilib tayyorlanadi, asos sifatida vazelin olinadi. Surtma Deryagin qoidasiga binoan suspenzion surtmalarni tayyorlashning umumiy texnologiyasi bo‘yicha tayyorlanadi.

Surtmalardan ta’sir etuvchi moddasini ajralib chiqish tezligini aniqlash

Tarkibida turli xil maydalik darajasiga ega bo‘lgan surtmalarni agar geli saqlagan kosachalarga solinadi. Kosachalar raqamlanib chiqiladi yoki maydalik darajasi ko‘rsatib yoziladi. Surtmani agar gelini ustiga shisha tayyoqcha yordamida jipsroq qilib solinadi. So‘ng kosachalarni harorati 37^oC li termostatga qo‘yiladi.

Dorivor modda surtmadan ajralib chiqayotganda agar gelida diffundirlab va Erlix reaktivi bilan o‘zaro ta’sirlanib, surtma maydoni bo‘yaladi. 0.5, 1, 2 soatlardan so‘ng chizg‘ich yordamida bo‘yalgan maydon o‘lchab chiqiladi.Olingan natijalar, Monsevichyute-Eringene usuli yordamida statistik ishlov beriladi.

O‘rtacha arifmetik xatoliklar quyidagi formula orqali aniqlaniladi:

$$m = \pm \Sigma a * R$$

bu erda:

m – bo‘yalgan maydonning diametrining o‘rtacha arifmetik xatoligi;

Σ – summa;

a –zonalarning diametrini chetlanishining sonli ko‘rsatkichlari;

R – har bir surtma uchun tajribalar soni (1-jadvalga qaralsin)

Misol uchun: (d_s = 0,1 mm)

1 soat

d_1 = 20 mm

d_2 = 20 mm

d_3 = 20 mm

Tajriba raqami	a
1	20,3 -20 = +0,3
2	20,3 -20 = +0,3
3	20,3 -21 = - 0,7

a = (+0,3)+(+0,3)+(-0,7) =1,3

m = 1,3*0,29004=0,38

d = 20,3±0,38 (mm)

Olingan natijalarni 1-jadvalga kiritiladi.

Jadval 1

Turli xil maydalik darajasidagi streptotsid surtmasining diffuziyasi

Surtma	Bo‘yalgan maydonning diametri, mm		
	0,5 soat	1 soat	2 soat
№1			
№2			

Topshiriqni bajargandan so‘ng, dorivor moddaning maydalik darajasini surtmadan ajralib chiqishiga oid o‘zingizni xulosangizni daftaringizda yoriting.

Talabalarni bilimini baholash

1). Biofarmatsiyaning asosiy vazifasi?

a) biofaol moddalarni qonga so‘rilishini o‘rganish.
b) dorilarni biosamaradorligiga biofarmatsevtik omillar ta’sirini o‘rganish.
v) dorilarni biosamaradorligini oshirish, shu bilan birga qo‘shimcha ta’sirini va zaharligini kamaytirish.

g) dorilarni organizmga so‘rilish tezligiga tashqi muhit ta’siri o‘rganish.
d) dorilarning samaradorligini o‘rganish.

2). Farmakokinetik usulning farmakodinamik usuldan farqi nima?
a) farqi yo‘q.
b) farqi bor.
v) farmakokinetika-organizmga so‘rilgan dori moddasini biosuyuqlikdagi miqdorini aniqlash, farmakodinamika-dori moddasini bevosita organizmga ta’sirini aniqlash.
g) farmakinetika- dori moddani farmalogik ta’siri bo‘yicha baholash, farmakodinamika – dori moddasining qondagi miqdorini aniqlash.
d) usullarning farqi har-xil tajribalarda aniqlashdir.

3). In vitro usulining in situ usulidan farqi nima?
a) farqi yo‘q.
b) farqi bor.
v) in vitro - instrumental usul bo‘lib, asboblar yordamida moddalarni ajralishini aniqlasa,in situ usuli –hayvondan ajratilib olingan ichakda biofaol moddalarni ajralishini aniqlaydi.
g) in vitro usuli – dori moddasini hayvonlarga yuborish yo‘li orqali aniqlasa,in situ usuli– dori moddasini ajralib chiqishini asboblar yordamida aniqlaydi.
d) in vitro usuli instrumental usul bo‘lib,in situ usulga o‘xshamaydi.

4). Absalyut (mutloq) samaradorlik nima?
a) taklif etilgan dori turlaridan dori moddasining qonga so‘rilgan biofaol modda miqdori, tajriba usulida yuborilgan in’eksiya dori turidan so‘rilgan biofaol modda miqdori orasidagi farqdir.
b) yuborilgan in’eksiya dori turining qonga so‘rilgan biofaol modda miqdori, taklif etilgan dori turidan so‘rilgan biofaol modda miqdoriga nisbatdir.
v) organizmga so‘rilgan biofaol moddalar.
g) nisbiy biosamaradorlikning in vitro ga nisbati.
d) dori moddani to‘la qonga so‘rilgan miqdori.

5). Nisbiy samaradorlik nima?
a) taklif etilgan dori turidan qonga so‘rilgan biofaol modda miqdoriga in’eksiya dori turidan so‘rilgan biofaol modda miqdori orasidagi farqi.
b) yuborilgan in’eksiya dori turidan qonga so‘rilgan biofaol moddaga taklif etilgan dori turidan so‘rilgan biofaol moddaning miqdoriga nisbati.
v) taklif etilgan dori turlaridan organizmga surilgan biofaol modda miqdori, ichishga mo‘ljalangan suyuq standart dori turidan so‘rilgan miqdoriga nisbatidir
g) peshob orqali chiqib ketadigan biofaol moddalar nisbati.
d) standart dori turining taklif etilgan dori turiga nisbati.

11 - LABORATORIYA MASHG‘ULOTI

YUMSHOQ DORI VOSITALARINING (SURTMA, KREM, GEL) SIFAT KO‘RSATKICHLARINI ZAMONAVIY TEXNOLOGIYALAR VA BIOFARMATSIYA ASOSIDA OSHIRISH

O‘qitish maqsadi: asoslar, dori moddasi va yumshoq dori vositalari haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularni sifatini tegishli MH asosida sifatini baholashni o‘rganish. Turli xil asoslarni yumshoq dori vositalaridan (surtma, krem va gel) dori moddasini ajralib chiqishiga ko‘rsatgan ta’sirini o‘zlashtirish.

Mavzuning ahamiyati: Yumshoq dori shakllaridan (YUDSH) dori moddasining ajralib chiqishini baholashda asosdan (masalan, surtmalarda) dori vositasini ajralib chiqishi qobiliyatiga asosida aniqlanadi. Bugungi kunda asoslardan dori vositasining ajralib chiqish tezligini o‘rganadigan bir qator usullar ishlab chiqib amaliyotga taqdim etilgan.

Nazorat savollari**
1.Yumshoq dori turlarini biofarmatsevtik nuqtai-nazardan o‘rganishdan maqsad
2. Surtma tayyorlashda ishlatiladigan asoslar va ularning tabiati
3. Krem tayyorlashda ishlatiladigan asoslar va ularning tabiati?
4. Gel tayyorlashda ishlatiladigan asoslar va ularning tabiati
5. Yumshoq dori vositalarining terapevtik samaradorligiga asoslarning ta’siri

****Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning “**Aqliy hujum” uslubidan** foydalanib o‘tkaziladi.

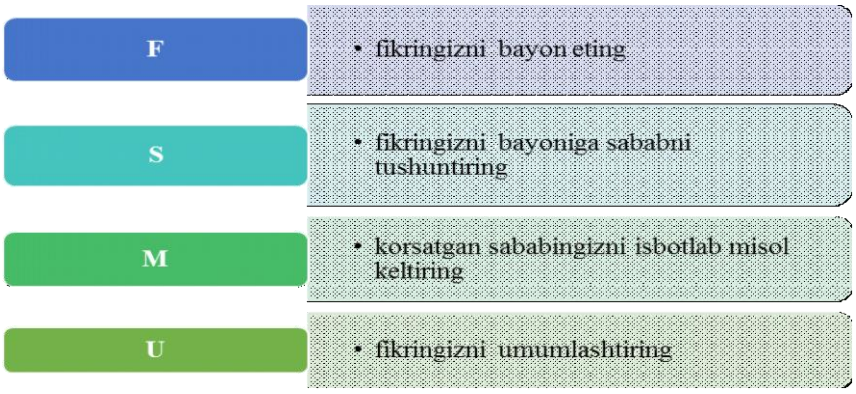
Mustaqil tayyorlash uchun savollar**
1. Yumshoq dori turlari va turli xil tabiatli asoslarni tasnifiy guruhlari bo‘yicha ma’lumotlarni daftarda aks ettirish.
2. Surtma, krem, gellar va turli xil tabiatli asoslarga oid meyoriy hujjatlar haqida ma’lumotlarni o‘rganib chiqish.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“FSMU” uslubi bo‘yicha olib boriladi.

“FSMU” metodi Mazkur texnologiya talabalardagi umumiy fikrlardan xususiy xulosalar chiqarish, taqqoslash, qiyoslash orqali axborotni o‘zlashtirish, xulosa chiqarish, shuningdek, mustaqil ijodiy fikrlash ko‘nikmalarini shakllantirish maqsadida foydalanish mumkin.

Ushbu texnologiya o‘quvchilarga tarqatilgan oddiy qog‘ozga yumshoq dori shakllarini yaratish zarurligini aniq va qisqa holatda ifoda yetib, tasdiqlovchi dalillar yoki inkor etuvchi fikrlarni bayon etishga yordam beradi.

“FSMU” metodi



O‘tkazilish tartibi:
1. Har bir o‘quvchiga FSMU texnologiyasining 4 bosqichi yozilgan qog‘ozlar tarqatiladi
- **F-** fikringizni bayon eting
- **S-**fikringiz bayoniga sabab ko‘rsating
- **M-** ko‘rsatgan sababingizni isbotlovchi misol keltiring
- **U-** fikringizni umumlashtiring

2. O‘quvchilar bilan bahs mavzusini yoki muammoni belgilab olinadi;
1. Kichik guruhlarga bo‘lib, tarqatilgan qog‘ozlarga fikr va misollar yoziladi;
2. Kichik guruhlarni yozgan fikrlarini o‘qib himoya qilinadi;
3. O‘qituvchi tomonidan muammo bo‘yicha fikrlar umumlashtiriladi

Vaziyatli masalalar

1. Talaba, biofarmatsiya fani bu farmakologiya fanining asosidaga fan dedi. Talaba qanday xatolikka yo‘l qo‘ydi?.
2. Talaba, diffuziya bu dori moddasining yarim o‘tkazuvchi membrana orqali shimilishidir dedi. To‘g‘rimi?
3. Talaba, dorilarning biosamaradorligiga ta’sir etadigan omillar odamning yoshi, jinsi, iqlim hamda gormonlarning holati dedi. To‘g‘rimi?
4. Talaba, dorilarning biosamaradorligini aniqlashda asosan insonlarda sinash orqali amalga oshirsa bo‘ladi dedi.To‘g‘rimi?

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

Yumshoq dori shakllaridan dori moddasining ajralib chiqishi

Yumshoq dori shakllaridan dori moddasining ajralib chiqishini baholashda asosdan (masalan, surtmalarda) dori vositasini ajralib chiqishi qobiliyatiga asosida aniqlanadi. Bugungi kunda asoslardan dori vositasining ajralib chiqish tezligini o‘rganadigan bir qator usullar ishlab chiqib amaliyotga taqdim etilgan. Bu usullarning hammasini quyidagi guruhlarga bo‘lish mumkin:

- fizik-kimyoviy va mikrobiologik tadqiqotlarga asoslangan, in vitro tajribalari;
- tirik va ajratib olingan organizmlarda olib boriladigan biologik usul in vivo tajribalari;

Ammo biologik usulda doim ham aniqlash sharoitlari mavjud emas, shuning uchun taqqosiy tajribalarda in vitro tajribalaridan foydalaniladi. Olingan natijalarni taqqoslash uchun tajribalarda doimiy haroratni ushlab turish, bir xil tajriba muhitini, dori moddasining bir xil konsentratsiyasini, bir xil sharoitda tayyorlangan namunalardan foydalanish talab etiladi.

1. Fizik-kimyoviy va mikrobiologik usullar

Bu guruh usullarga agar plastinkali usulni aytish mumkin. Bu usulning mohiyati quyidagida namoyon bo‘ladi: ozgina miqdor surtma reaktiv saqlovchi agar geliga surtiladi. Bunda dori moddasi bilan rangli birikma hosil qiladi. Dori moddasining gelga diffuziyasi natijasida gelning bo‘yalgan qismi kattalashadi. Bu qismning o‘sishi bilan dori moddasining surtmadan ajralib chiqish tezligini aniqlash mumkin bo‘ladi. Tajribani o‘tkazishni osonlashtirish maqsadida difundirlaydigan modda sifatida bo‘yoqdan foydalanish yaxshi samara beradi. Agar modda flyuoressiya xossasiga ega bo‘lsa, uni identifikatsiya qilishda flyuoretsensiya dastgohidan foydalanish mumkin bo‘ladi.

Agarda dori moddasi antiseptik yoki bakteritsid xossaga ega bo‘lsa, avvalgi identifikatsiya usullardan farq qiladigan **mikrobiologik test** ishlatiladi. Ma’lum miqdordagi surtma agarda qilingan standart mikrorganizm saqlaydigan muhit (kultura) silindrik tirshiqqa surtiladi. Mikroorganizmlar ozuqa muhitida dori moddasining ajralishi diffuziya bo‘lishi) joyida o‘smaydi yoki o‘sishi sekinlashadi yoki o‘ladi.

Shunday qilib, surtma atrofida mikrorganizmlarning o‘sishi sekinlashish qismi paydo bo‘ladi. Bu qismning diametri va kengligi surtma asosidan dori moddasining ajralib chiqish tezligini xarakterlaydi. U inkubatsiya davrining 24 yoki 48 soatidan so‘ng agarli Petri kosachasida (37°C) o‘lchanadi. Bu qismni aniqlash vaqti moddaning diffuziya tezligiga bog‘liq bo‘ladi.

Dori moddasini diffuziya qiluvchi surtma asosi to‘g‘ridan-to‘g‘ri muhit (eritma bilan, gel bilan va boshq) bilan kontaktda bo‘lsa, ko‘p hollarda **to‘g‘ri diffuziya usuli** qo‘llaniladi.

Xromatografik usul qo‘llanilganda filtr qog‘ozi indikator bilan namlangan bo‘lishi kerak. Katta bo‘lmagan, ikki tomoni ochiq silindrda surtma filtr qog‘ozi markaziga qo‘yiladi. Diffuziya tezligi surtmaning tashqi chekkasidan to filtr qog‘ozining bo‘yalgan qismining tashqi chekkasigacha bo‘lgan oraliqni o‘lchab topiladi.

Membrana orqali diffuziya usuli nisbatan keng qo‘llanilib, bunda surtma diffuziya muhitidan qandaydir yarimo‘tkazgich membrana orqali ajralib turadi. Membrana sifatida turli materiallar (ko‘p hollarda sellofan ishlatiladi) ishlatiladi. Sellofan plenkaning qalinligi diffuziyaga deyarli ta’sir ko‘rsatmaydi, shuningdek material dori moddasi bilan reaksiyaga kirishmaydi.

Tadqiqot jarayoni quyidagicha kechadi: ma’lum miqdordagi surtma fiziologik eritmaga tushirib dializ uchun kameraga joylashtiriladi. Tadqiqotlar 37°C haroratda olib boriladi. Diffuziyaga uchragan dori moddasi oddiy kimyoviy reaksiyalar bilan yoki fizik-kimyoviy usulda aniqlanadi.

Tadqiqot olib borilayotgan sharoitni organizmga (surtmani teriga surtgandek) yaqinlashtirish maqsadida qurilmada surtmani aralashtirish holati kuzatiladi. Tajribani biologik sharoitga yaqinlashtirishda ko‘p hollarda hayvon membranalaridan (masalan, tuxum po‘stlog‘i, quyon terisi) va mos holdagi muhitdan foydalaniladi.

2. Kimyoviy (fizik-kimyoviy) deteksiya usullari

Bu usullarda ajralgan dori moddasini baholashda yog‘li muhitdagi diffuziyani yoki suvli muhitdagi diffuziyani gidrogel holatida yoki suyuq muhitga o‘tgan holatida kuzatish mumkin.

Yog‘li muhitdagi diffuziya (yarimo‘tkazgichli membranadan o‘tmasdan) ni quyidagicha o‘rganish mumkin: surtma namunasi filtr qog‘izida belgilangan yuzaga surtiladi, so‘ngra retseptor fazani hisoblangan eritmaga tushiriladi. Yopiq holdagi kosacha 4 soatga termostatda 25°C haroratga qoldiriladi. Diffuziya darajasi retseptor fazadagi diffuziya bo‘lgan moddaning miqdori bilan aniqlanadi.

Xuddi yuqoridagi usulning boshqa ko‘rinishi quyidagicha: namuna filtr qog‘oziga surtiladi va Petri kosachasining joylashtiriladi vazelin quyiladi va 12 soatga 30°C haroratga qoldiriladi. Vazelindan ajralgan dori moddasi miqdori aniqlanadi. Gidrofil xarakterdagi moddalar uchun ham xuddi shunday usulga o‘xshash usuldan foydalanilsa bo‘ladi. Bunday holda namunaga suv quyiladi.

Agar gap gidrofob surtma haqida borsa, u holda uni to‘g‘ri diffuziya usulida o‘rganish mumkin, ya’ni eritilgan holdagi surtma suvli retseptor fazaga joylashtiriladi.

Yumshoq dori vositalarining biosamaradorligini in vitro usulida aniqlash

In vitro usulida surtmalardan ta’sir etuvchi moddalarni ajralib chiqish tezligi baholanadi.

1-usul: agar-agarga to‘g‘ri diffuziya usuli. Agar-agarga ta’sir etuvchi moddaga mos keluvchi reaktiv solinadi. Ta’sir etuvchi moddani agar-agarga diffuziya tezligi uning turli hil rangga bo‘yalganligiga qarab o‘lchanadi.

2-usul: dori moddalarni membranalar orqali o‘tishiga asoslangan (Kruvchinskiy usuli). Dorivor moddalarni surtmalardan ajralib chiqish tezligini aniqlash uchun belgilangan vaqt oralig‘ida muhitdan namunalar olinib, maxsus formula orqali dori moddani necha foizi yoki gramm miqdori muhitga o‘tgani aniqlanadi va maxsus chizmalar yoki jadvallar tuziladi. Membrana sifatida sellofan plyonkasi qo‘llanilishi mumkin.

Surtmalarning biosamaradorligini in vivo usulida baholash in vitro usullari yordamida surtmalarning biosamaradorligini to‘liq baholanishi imkoniyatini bermaydi. Shuning uchun in vivo usullari qo‘llaniladi. Ularning bir necha turlari ishlatiladi.

So‘rilgan dori moddalarni miqdorini aniqlash

Odamning yoki hayvonlarning terisiga belgilangan miqdorda surtma surtiladi va shu joyga bosim (100 mm simob ust) ta’siri ko‘rsatiladi.

Teri ostiga so‘rilgan moddalarning miqdori surtma namunalarining qoldig‘i bo‘yicha aniqlanadi (ya’ni teriga surtilgan surtmani namunasini va so‘rilmagan qoldig‘ining ayirmasi bo‘yicha). Gistologik tekshirishlar bo‘yicha.

Agar-agar geliga diffuziya usulining mohiyati. 1. Surtma dori shaklining biosamaradorligini 2% agar-agar geliga to‘g‘ri diffuziya usuli bilan aniqlash. Buning uchun 5 %

salitsil kislotasi surtmasi turli xil asoslarda tayyorlanadi:

1.Vazelin

2.Vazelin-lanolin (1:1)

3.Emulsion asos

Aniqlanishi: avval 30 ml 2% agar-agar geli tayyorlanadi. Buning uchun idishga 0,6 g agar-agar solinib, ustiga xona haroratidagi tozalangan suv quyiladi va 30 daqiqaga bo‘kish uchun qoldiriladi. So‘ng 1-2 daqiqa qaynatib, suv bilan hajmi 30 mlgacha yyetkaziladi. Sovutilgan agar geliga 1 ml 5 % temir (III) xlorid indikatori solinadi, aralashtiriladi va Petri idishi yoki bir hil diametrli probirkalarga iliq holda quyiladi. So‘ng muzlatgichga 10-15 daqiqaga qo‘yiladi va turli asoslardagi 5% salitsil kislotasi saqlagandan kremdan 2 g dan probirkadagi 2% agar geli ustiga solinadi va 0,5; 1; 2 soat mobaynida salitsil kislotaning diffuziya tezligi millimetrli shkala yordamida binafsha rangga bo‘yalgan maydonini o‘lchash yordamida aniqlanadi.

Petri idishiga 3-5 mm qalinlikda 2% agar geli quyiladi va sovuganidan keyin bir xil chuqurcha hosil qilib 2 g dan 5% salitsil kislotasining kremi solinadi va 0.5, 1, 2 soatdan so‘ng bo‘yalgan maydon hajmi o‘lchanadi. Olingan natija bo‘yicha chizma chiziladi va diffuziya koeffitsenti (K) quyidagi tenglama orqali hisoblanadi:

$$K = \frac{U}{X};$$

Bunda :

U - diffuziya chuqurligi mm,

X - diffuziya vaqti,soat,

K - diffuziya koeffitsenti

Ikki xil aniqlash usullari orqali olingan natijalar solishtiriladi. Ushbu usul dori moddalarni indikatorlar bilan rang hosil qilishiga asoslangan.

2. Dorivor moddaning 10% borat kislota surtmasidan ajralib chiqish dinamikasiga yordamchi moddalar - asosning ta’sirini o‘rganish (Kruvchinskiy usuli bilan). Kruvchinskiy usulini qo‘llab borat kislotani 10% surtmasidan ajralib chiqish tezligiga asos ta’sirini o‘rganish. Olingan natijalar bo‘yicha jadvalni to‘ldirish va chizma chizib, xulosa chiqarish.

10% borat kislotasining surtmasi vazelin, vazelin-lanolin, emulsion asoslarda tayyorlanadi. Dori moddaning umumiy miqdori 5% dan yuqori bo‘lganligi sababli, borat kislotasini maydalash uchun 1/2 qism eritilgan asos bilan 2 daqiqa davomida maydalanadi. So‘ng asosning qolgan qismi qo‘shiladi.[2]

Aniqlash mohiyati: borat kislotasining ajralib chiqishi naychali dializ usulida yarim o‘tkazuvchan (sellofan) membranadan tozalangan suvga o‘tishi o‘rganiladi. Turli asoslarda tayyorlangan surtmalar 5,0 gdan tekis qilib sellofanga surtiladi va dializ nayiga mahkamlanadi. Dializ nayining va muhitining harorati 37±0,5°C, dializ muhitining hajmi esa 25 ml. Kimyoviy shisha idishga dializ muhiti solinib, unga nay 2 mm tushib turadigan qilib joylashtiriladi. Asbob 37±0,5 C haroratli termostatga qo‘yiladi va har 0,5; 1; 1,5 soatda 5 ml dializatdan namunalar olinadi. Dializatning hajmi o‘zgarmasligi uchun olingan namunaga teng miqdorda suv quyilib turiladi. Namunaga 10 ml oldindan fenolftalein bo‘yicha neytrallashtirilgan glitserin qo‘shiladi va 0,01 M natriy gidroksid eritmasi bilan pushti rang hosil bo‘lguncha titrlanadi. So‘ng eritmaga 5 ml neytrallashtirilgan glitserin qo‘shiladi va rangi o‘chib ketsa, titrlash davom etadi. Shu tartibda oxirgi 5 ml glitserin rangini o‘zgartirmaguncha titrlanadi. 1 ml 0,01 M natriy gidroksid 0,0006183 borat kislotasiga teng.

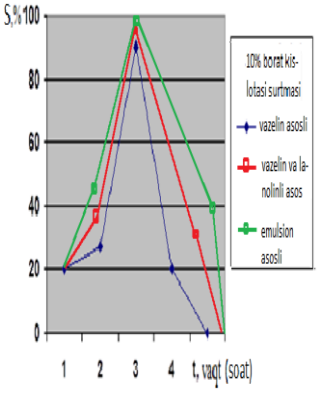
Olingan natija bo‘yicha chizma chiziladi va asosning dorivor moddani surtmadan ajralib chiqish tezligiga ta’siri o‘rganiladi.[3]

Laboratoriya ishi

1. 10,0 g 10% li borat kislotasi surtmasini tayyorlang va tayyorlash jarayoni tasvirini chizing, tayyor mahsulotni sifatini tekshiring.

2. 10,0 2% li diklofenak natriy gelini tayyorlang va tayyorlash jarayoni tasvirini chizing, tayyor mahsulotni sifatini tekshiring.
3. 10,0 oziqlantiruvchi krem tayyorlang (asosi sifatida asalari mumini oling)
4. Kruvchinskiy usulini qo‘llab, turli asoslarda tayyorlangan 10,0 g 10% li borat kislotasini surtmasidan ajralib chiqish tezligiga asos ta’sirini o‘raning.
5. Olingan natijalani jadvalga to‘ldirish va chizma chizib xulosa qilish.

Ishni bajarish tartibi:

1.	Oling: Mumdan 15,0 Salitsil kislotasi 5,0 Shaftoli moyi 35,0 A.B.B.			Pasport: Mum 15,0 Salitsil kislotasi 5,0 Shaftoli moyi 35,0 Um.og‘irlik: 50,0	
1.	Qo‘llarga Dizenfeksiya-lovchi vosita bilan ishlov beriladi		**5.**	Havonchada salitsil kislotasi maydalik darajasi 0,2 mkm gacha maydalaniladi	
2.	Ish stoli tayyorlab olinadi		**7.**	Aralashmaga erigan asalari mumi va shaftoli moyi solib yaxshilab dispergirlanadi	
3.	5,0 asali mumi tortib olinadi		**8.**	Tayyor surtmani og‘zi keng idishga qadoqlanib, uning biosamaradorligi aniqlaniladi	
4.	Tortib olingan mumni 60-65^{0}C suv hammomida eritamiz		**9.**	Tayyor surtmani maydalik darajasi 0,2mkmgacha bo‘lgan salitsil kislotasining so‘rilgan miqdorini aniqlash uchun 5% jelatin geliga to‘g‘ri diffuzisi bo‘yicha aniqlaniladi va chizma chiziladi	

Talabalarni bilimini baholash uchun test savollari

1. Surtma dori shakliga to‘g‘ri ta’rif keltirilgan qatorni toping.

a) bir yoki bir necha dori moddalarni moy yoki moysimon moddalar bilan aralashtirib tayyorlangan yumshoq dori shakli;

b) quyuq suyuqlik bo‘lib, sirtga qo‘llash uchun belgilangan va teri haroratida eriydigan dori shakli;

v) bir-birida juda kam yoki mutlaqo erimaydigan suyuqliklarni maxsus ishlash yo‘li bilan olingan dori shakli;
g) dispers sistema bo‘lib, tarkibiga ko‘ra dispersion muhit va dispers fazadan iborat dori shakli.

2. Surtma va shamcha dori shakllaridan dori moddasini ajralib chiqishiga sezilarli darajada ta’sir ko‘rsatadigan omil:
a) asos turi;
b) tahlil usuli;
v) dori moddasini asosga kiritish usuli;
g) saqlanish muddati;

3.Surtma dori shakllari uchun lipofil asoslar:
a) vazelin, vazelin moyi, silikonlar, gidrogenizirlangan yog‘, o‘simlik moylari, parafin;
b) metilsellyuloza, polietilenlar, vazelin moyi, gidrogenizirlangan yog‘, o‘simlik moylari, parafin;
v) vazelin, silikonlar, kakao moyi, o‘simlik moylari, polietilenglikol;
g) cho‘chqa yog‘i, kakao moyi, karboksimetilsellyuloza, o‘simlik moylari, vazelin moyi, parafin;

4. Surtmalardan dori moddasini ajralib chiqish tezligini aniqlashda in vitro usullari:
a) Dializ, 2% agar-agar gelida to‘g‘ri diffuziya, bo‘yalgan maydonni aniqlash, mikroskopda ko‘rish usullari;
b) Bo‘lingan maydonni bo‘yalgan qismini mikroskopda ko‘rish usuli, 2% agar-agar gelida to‘g‘ri diffuziya;
v) Dializ, solvometriya, 2% agar-agar gelida to‘g‘ri diffuziya usullari;
g) Suyultirish, bo‘lingan maydonni bo‘yalgan qismini mikroskopda ko‘rish, gelga to‘g‘ri diffuziya usullari;

5. Surtmalarning biologik samaradorliguni aniqlashda qanday usullar bor?
a) 2% agar-agar geliga to’g’ridan to’g’ri diffuziya qilish usuli va eng muvozanatli dializ (Kruvchinskiy)usuli;
b) “Aylanuvchi kajava” asbobi yordamida biosamaradorlikni aniqlash;
v) “Rezomat-1” asbobi yordamida biosamaradorlikni aniqlash;
g) “Aylanuvchi kolba” asbobi yordamida biosamaradorlikni aniqlash.

6. Surtmalarning biologik so’rilish darajasini aniqlash usullarining ko’rsating.
a) Kuvchinskiy va diffuziya usuli;
b) Diffuziya va “aylanuvchi kajava” usuli;
v) XI DF usuli;
g) MTSHda keltirilgan usul.

7. 2% agar-agar geliga to’g’ridan to’g’ri diffuziya qilish usuli nimaga asoslangan?
a) aniq dozadagi dorilarni ma’lum vaqt ichida membrana orqali o’tishiga
b) dori moddani 2% agar-agar geliga diffuziya qilishda ta’sir etuvchi moddani spektrofotometrik usulida aniqlashga;
v) 2% agar-agar geliga diffuziya qilgan ta’sir etuvchi modda miqdorini XI DFda keltirilgan tahlil usullaridan birida aniqlashga;
g) 2% agar-agar geliga diffuziya qilgan ta’sir etuvchi modda miqdorini fotokolorometrik tahlil usulida aniqlashga.

8. Surtma dori shakli tayyorlashda ishlatiladigan asoslarga qo‘yilgan talablar.
a) Hamma javoblar to‘g‘ri;
b) Qo‘llash maqsadiga muvofiqligi va yumshoq konsistensiyasi;

v) Biologik bezararligi va mikroblarga qarshi turg‘unligi;
g) Fizikaviy va kimyoviy turg‘unligi va neytral muhiti. Surtilgan joyidan yengil artilishi;

9. Davlat farmakopeyasi bo‘yicha dori moddasini erishi bu:
a) moddani suvda yoki boshqa erituvchida erish xossasi bo‘yicha, dori substansiyasini sifat ko‘rsatkichi bo‘yicha, “oson eriydi”, “juda oson eriydi”, “eriydi”, “kam eriydigan”, “deyarli erimaydi” kabi terminlarda izoh beriladi;
b) dori substansiyasini sifat ko‘rsatkichi, “oson eriydi”, “juda oson eriydi” kabi terminlarda izoh beriladi, mikroskop ostida aniqlaniladi, qurollanmagan ko‘z orqali aniqlaniladi;
v) qurollanmagan ko‘z orqali aniqlaniladi, dori substansiyasini sifat ko‘rsatkichi bo‘yicha, “oson eriydi”, “juda oson eriydi”, “eriydi”, “kam eriydigan”, “deyarli erimaydi” kabi terminlarda izoh beriladi;
g) Davlat farmakopeyasi bo‘yicha dori moddasini erishi aniqlanilmaydi;

10. Dori moddasi ichilgandan so‘ng, uning so‘rilishi quyidagilarga bog‘liq:
a) dori vositasining shakliga, bemorning oshqozon-ichak traktining holatiga;
b) dori vositasining shakliga va uning yuborish yo‘llariga;
v) dori vositasining shakliga, bemorning yurak-qon tomir tizimining holatiga;
g) dori moddasi ichilgandan so‘ng, uning so‘rilishiga hech qanday omillar sabab bo‘lmaydi.

12-LABORATORIYA ISHI

LINIMENTLARDAN TA’SIR ETUVCHI MODDASINI AJRALIB CHIQISHIGA ASOSLARNING KO‘RSATGAN TA’SIRI

O‘qitish maqsadi: asoslar, dori moddasi va surtma haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularni sifatini tegishli MH asosida sifatini baholashni o‘rganish. Turli xil asoslarni surtmadan dori moddasini ajralib chiqishiga ko‘rsatgan ta’sirini o‘zlashtirish.

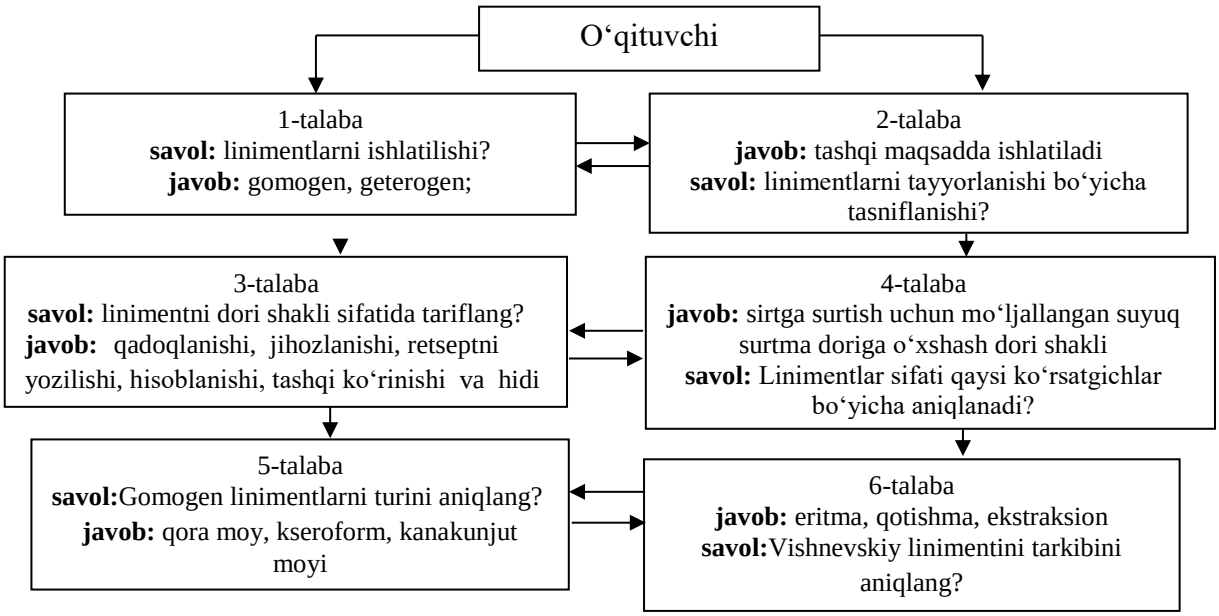
Mavzuning ahamiyati: Liniment dori shakllaridan dori moddasining ajralib chiqishini baholashda asosdan dori vositasini ajralib chiqish qobiliyati asosida aniqlanadi. Bugungi kunda asoslardan dori vositasining ajralib chiqish tezligini o‘rganadigan bir qator usullar ishlab chiqib amaliyotga taqdim etilgan.

Nazorat savollari**
1. Dori moddasi va yordamchi moddani fizik holati va uni dori shaklidan ajralib chiqish tezligiga ko‘rsatgan ta’siri
2. Polimorfizm nima?
3. Dorivor moddalarga qo‘yilgan talablar
4. Surtmalarni terapevtik samaradorligiga dorining maydalik darajasini ta’siri
7. Dorivor moddaning tozalik darajasini farmakoterapiyaga ko‘rsatgan ta’siri

****Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning “**Aqliy hujum” uslubidan** foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**
1. Linimentlar va dorivor moddalarning tasnifiy guruhlari bo‘yicha ma’lumotlarni daftarda aks ettirish.
2. Linimentlar va dorivor moddalarga oid meyoriy hujjatlar haqida ma’lumotlarni o‘rganib chiqish, ularni fizik-kimyoviy xossalarini daftarda yoritish.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi va laboratoriya mashg‘ulot mavzusini yoritishda **“Sen menga, men senga” ilg‘or pedagogik texnologiya usulidan foydalaniladi.



Vaziyatli masala:

1. 5% streptotsid surtmasini to‘g‘ridan-to‘g‘ri agar-agar geliga diffuziyasini o‘rganishda, talaba 2% agag-agar geliga 2 ml fenoftalein qo‘shdi. Vazifa to‘g‘ri bajarildimi?
2. Talaba 2% agar-agar gelini tayyorlashda agar-agarga tozalangan suv solib, suv hammomida isitdi. Texnologiya to‘g‘ri tanlandimi?
3. Rux oksid saqlagan surtmaning biosamaradorligini aniqlashda talaba “Aylanuvchi kajava” asbobidan foydalandi, to‘g‘rimi?
4. Kruvchinskiy usulida 10% oltingugurt saqlagan surtmaning biosamaradorligini aniqlashda, talaba 10-10^{o}C bo‘lgan dializatdan foydalandi. Qanday xatoga yo‘l qo‘yilgan?

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

Surtmani sifatini baholashda uni tashqi ko‘rinishi, biofaol modda miqdori, pH ko‘rsatkichi, mikroorganizmlardan tozaligi, dispersligi (suspenziya holidagi surtmada zarrachalar me’yori Germaniya farmakopeyasi bo‘yicha -60 mkm, ko‘z surtmasi uchun -10 mkm dan oshmasligi kerak).

a) dori moddasini maydaligini aniqlash: surtmadan namuna olinadi, agar dori modda miqdori 10% bo‘lsa uni asos bilan suyultiriladi. 0,05 g namuna olish va mikroskopni buyum oynachasiga qo‘yiladi. Orqa tomoniga olmos yordamida 15 mm kattalikda to‘g‘ri to‘rtburchak chiziladi. Liniyali oynaga qalam bilan chiziladi. Buyum oynachasi suv hajmida asos eriguncha isitiladi so‘ngra 0,1% sudan III eritmasi surtma moyli uglevodorodli va emulsion surtma suv/moy asosda tayyorlangan bo‘lsa yoki 0,05% metilen ko‘ki eritmasi gidrofil va emulsion asosning moy/suv asosda tayyorlangan bo‘lsa aralashadi. So‘ng ustiga shisha oynacha bilan yopiladi so‘ngra mikroskopda ko‘riladi va 5 marta tekshiriladi. Bunda belgilangan joyda zarrachalarni MXlarda keltirilgan me’yordan oshmasligi kerak.

b) surtmalarni og‘irlikdan farqi qadoqlangan 10 qadoq surtma og‘irligini tortish orqali aniqlaniladi. Emulsion surtmalarda maydalik darajasi dispers fazani o‘lchash orqali, okulyari mkm li bo‘lgan elektron mikroskop orqali aniqlaniladi. Buning uchun 1000 tomchi emulsion surtmaning diametri aniqlanilib, har xil o‘lchamli tomchilarning foiz miqdori topiladi.

Laboratoriya ishi

1. Agar-agar geli usulida 10,0 g 5% li sintomitsin linimentining maydalik darajasiga uni ajralib chiqishga ko‘rsatgan ta’sirini o‘rganish.

2. 5% li sintomitsin linimenti tayyorlashda turli xil maydalik darajasida:
   Surtma №1 – streptotsidning maydalik darajasi (d_s) = 0,1 mm;
   Surtma №2 – streptotsidning maydalik darajasi (d_s) = 0,38 mm; bo‘lgan streptotsid moddasini kiritib, surtma olish.
3. Olingan natijalar bo‘yicha xulosa chiqarish.

Ishni bajarish tartibi

Agar gelini tayyorlash texnologiyasi

1. Agar gelini 2% konsentratsiyasi oldindan tarirlangan va og‘zi mahkam berkitiladigan shisha stakanda tayyorlanadi. Maydalangan agarga (DSt 6470-53) tozalangan suv solinadi va 30 daq. bo‘ktirish uchun qoldiriladi. Bo‘kkan agarni qaynatish darajasigacha isitib, iliq agar geliga 5% Erlix reaktivi qo‘shiladi.
2. Tayyor agar gelni Petri kosachalariga (diametri 98-100 mm, balandligi 20 mm) ikki porsiyadan 10-15 ml dan quyib chiqiladi. Birinchi porsiyasi sovugandan so‘ng, har bir agarli kosachani ustiga zanglamaydigan qo‘rg‘oshindan yoki shishadan tayyorlangan uchta silindr qo‘yiladi va ikkinchi qavat agar quyiladi. Agarli gel sovugandan so‘ng, silindrlar sekin olinadi.

Liniment texnologiyasi

Turli xil maydalik darajasidagi sintomitsin fraksiyalarini olish uchun 10,0 g sintomitsinni elaklar yig‘indisidan o‘tkazilib, o‘lchami 0,38 mm bo‘lgan zarrachali massa ajratib olinadi. Zarrachalarning o‘lchami 0,38 mm kam bo‘lganlarini havonchada 95% etil spirti bilan 10 daq. davomida maydalanilib, elakdan o‘tkaziladi va orasidan zarrachasining o‘lchami 0,1 mm li massa ajratib olinadi.

Oling: Sintomitsin linimenti 5% -10,0

Liniment 5% qilib tayyorlanadi, asos sifatida vazelin moyi olinadi.

Linimentdan ta’sir etuvchi moddasini ajralib chiqish tezligini aniqlash

Tarkibida turli xil maydalik darajasiga ega bo‘lgan surtmalarni agar geli saqlagan kosachalarga solinadi. Kosachalar raqamlanib chiqiladi yoki maydalik darajasi ko‘rsatib yoziladi. Surtmani agar gelini ustiga shisha tayyoqcha yordamida jipsroq qilib solinadi. So‘ng kosachalarni harorati 37^{o}C li termostatga qo‘yiladi.

Dorivor modda surtmadan ajralib chiqayotganda agar gelida diffundirlab va Erlix reaktivi bilan o‘zaro ta’sirlanib, surtma maydoni bo‘yaladi. 0.5, 1, 2 soatlardan so‘ng chizg‘ich yordamida bo‘yalgan maydon o‘lchab chiqiladi.Olingan natijalar, Monsevichyute-Eringene usuli yordamida statistik ishlov beriladi.

O‘rtacha arifmetik xatoliklar quyidagi formula orqali aniqlaniladi:

$$m = \pm \Sigma a * R$$

bu erda:

m – bo‘yalgan maydonning diametrining o‘rtacha arifmetik xatoligi;

Σ – summa;

a –zonalarning diametrini chetlanishining sonli ko‘rsatkichlari;

R – har bir surtma uchun tajribalar soni (1-jadvalga qaralsin)

Misol uchun: (d_s = 0,1 mm)

1 soat

d_1 = 20 mm

d_2 = 20 mm

d_3 = 20 mm

Tajriba raqami	a
1	20,3 -20 = +0,3
2	20,3 -20 = +0,3
3	20,3 -21 = - 0,7

a = (+0,3)+(+0,3)+(-0,7) =1,3
m = 1,3*0,29004=0,38
d = 20,3±0,38 (mm)

Olingan natijalarni 1-jadvalga kiritiladi.

Jadval 1

Turli xil maydalik darajasidagi sintomitsin linimentining diffuziyasi

Surtma	Bo‘yalgan maydonning diametri, mm		
	0,5 soat	1 soat	2 soat
№1			
№2			

Topshiriqni bajargandan so‘ng, dorivor moddaning maydalik darajasini linimentdan ajralib chiqishiga oid o‘zingizni xulosangizni daftaringizda yoriting.

Talabalarni bilimini baholash uchun test savollari

1. Qanday holatlarda suspenzion liniment hosil bo‘ladi?
a) dori modda suvda va asosda erimasa;
b) dori modda asosda erisa;
v) dori modda suvda erisa;
g) dori modda asosda erimasa.

2. Qanday holatlarda gomogen liniment hosil bo‘ladi?
a) dori modda asosda erisa;
b) dori modda suvda erisa;
v) dori modda suvda erimasa;
g) dori modda asosda erimasa.

3. Qachon eritma tipidagi liniment hosil bo‘ladi?
a) dori modda asosda erisa;
b) dori modda suvda va asosda erimasa;
v) dori modda suvda erisa;
g) dori modda asosda erimasa.

4. Qachon qotishma tipidagi liniment hosil bo‘ladi?
a) dori modda asosda erisa;
b) dori modda suvda erisa;
v) dori modda asosda erimasa;
g) dori modda suvda erimasa.

5. Linimentlar sifati qaysi ko‘rsatgichlar bo‘yicha aniqlanadi?
a) qadoqlanishi, jihozlanishi, retseptni yozilishi, hisoblanishi, tashqi ko‘rinishi va hidi;
b) jihozlanishi, hidi;
v) jihozlanishi va hisoblash;
g) qadoqlash, jihozlash, hidi.

6. Vishnevskiy linimentini tarkibini aniqlang?
a) qora moy, kseroform, kanakunjut moyi;
b) qora moy, zig‘ir moyi;
v) qora moy, kseroform;
g) qora moy, ohakli suv.

7. Linimentni dori shakli sifatida tariflang?
a) sirtga surtish uchun mo‘ljallangan suyuq surtma doriga o‘xshash dori shakli;
b) ichish uchun mo‘ljallangan dori shakli;
v) sirtga va kompress uchun ishlatiladigan dori shakli;
g) ichish va sirtga ishlatilish uchun mo‘ljallangan dori shakli.

13-LABORATORIYA ISHI

LINIMENTLARDAN TA’SIR ETUVCHI MODDASINING AJRALIB CHIQISHIGA TEXNOLOGIK JARAYONNING KO‘RSATGAN TA’SIRI

O‘qitish maqsadi: linimentlar, dori moddasi, asoslar, texnologik jarayonlar haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularni sifatini tegishli MH asosida sifatini baholashni o‘rganish. Turli xil asoslarni surtmadan dori moddasini ajralib chiqishiga ko‘rsatgan ta’sirini o‘zlashtirish.

Mavzuning ahamiyati: Liniment dori shakllaridan dori moddasining ajralib chiqishini baholashda texnologik jarayonning dori vositasini ajralib chiqish qobiliyati asosida aniqlanadi. Bugungi kunda asoslardan dori vositasining ajralib chiqish tezligini o‘rganadigan bir qator usullar ishlab chiqib amaliyotga taqdim etilgan.

Nazorat savollari**
1. Linimentlarni biosamaradorligiga texnologik jarayonlar qanday ta’sir ko‘rsatadi, sanab o‘ting.
2. Kimyoviy modifikatsiya nima, uni biosamaradorlikka ko‘rsatgan ta’siri?
3. Dorivor moddalarga qo‘yilgan talablar
4. Linimentlarni terapevtik samaradorligiga dorining maydalik darajasini ta’sir

****Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning “**Aqliy hujum” uslubidan** foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**
1. Linimimentlarni biologik samaradorligi qaysi ko‘rsatkichlar bo‘yicha baholanadi.
2. Linimentlarga oid meyoriy hujjatlar haqida ma’lumotlarni o‘rganib chiqish, ularni fizik-kimyoviy xossalarini daftarda yoritish.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“SWOT-tahlil” metodi” grafik organayzer uslubi bo‘yicha olib boriladi.

Mazkur metod mavjud nazariy bilimlar va amaliy tajribalarni tahlil qilish, taqqoslash asosida muammoni hal etish yo‘llarini topishga, bilimlarni mustahkamlash, takrorlash, baholashga, mustaqil, tanqidiy fikrlashni, nostandart tafakkurni shakllantirishga mo‘ljallangan.

S – (strength)	• кучли томонлари
W – (weakness)	• заиф, кучсиз томонлари
O – (opportunity)	• имкониятлари
T – (threat)	• тўсиқлар

Vaziyatli masala:

1. 5% streptotsid surtmasini to‘g‘ridan-to‘g‘ri agar-agar geliga diffuziyasini o‘rganishda, talaba 2% agag-agar geliga 2 ml fenoftalein qo‘shdi. Vazifa to‘g‘ri bajarildimi?
2. Talaba 2% agar-agar gelini tayyorlashda agar-agarga tozalangan suv solib, suv hammomida isitdi. Texnologiya to‘g‘ri tanlandimi?
3. Rux oksid saqlagan surtmaning biosamaradorligini aniqlashda talaba “Aylanuvchi kajava” asbobidan foydalandi, to‘g‘rimi?
4. Kruvchinskiy usulida 10% oltingugurt saqlagan surtmaning biosamaradorligini aniqlashda, talaba 10-10^{o}C bo‘lgan dializatdan foydalandi. Qanday xatoga yo‘l qo‘yilgan?

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

Biofarmatsiya ta’limotining kelib chiqishi nafaqat farmatsiyaning, balki tibbiyotning, kimyoviy fanlarning va boshqa fanlarning rivoji asosida paydo bo‘ldi. Biofarmatsiyaning boshlanishi xususan bir qator rivojlangan sohalar kesimida yuzaga keldi.

U asosan bir xil dori preparatlarining noekvivalentligi asosida kelib chiqdi, ya’ni turli farmatsevtik korxonalarda ishlab chiqarilgan bir xil nomda va dozada bo‘lgan dori preparatlarini turli terapevtik ta’sir ko‘rsatishi natijasida kelib chiqdi. Bu holat asosan quyidagi sabablar asosida tushuntirildi: farmatsevtik omillar - turli xil yordamchi moddalarning ishlatilishi, turli texnologik jarayonlarning ishlatilishi, dori vositalar va yordamchi moddalarning maydalik darajasi...

Maxsus adabiyotlarda “farmatsevtik omillar” termini ba’zi klinik tadqiqotlar asosida dori preparatlarining olinish texnologiyasi ularning terapevtik faolligiga bog‘liqligi bilan tushuntirildi.

Texnologik jarayon – ishlab chiqarish jarayoning bir bo‘lagi bo‘lib, ilmiy asoslangan hujjatlar asosida maqsadga erishish uchun o‘tkaziladigan jarayon. Ishlab chiqarish bosqichlari – texnologik jarayonlar yig‘indisi bo‘lib, jarayon so‘ngida tayyor sifatli mahsulot olinadi.

Texnologik (ishlab chiqarish) jarayonlar – bu shunday usulki, u aniq texnologik qabul va operatsiyalardan tashkil topadi.

XX asrning 60-yillarigacha dori preparatlarini tayyorlash usuli preparat terapevtik faolligiga ta’sir ko‘rsatuvchi omil ekanligiga e’tibor berilmagan. Dori preparatlari tovarshunoslik nuqtai nazardan baholangan.

Dori preparatlarga bunday yondashuvda dori vositasining organizmdagi holati farmatsevtik texnologiyaga bog‘liqligi e’tiborga olinmagan. Dorixona va sanoat ishlab chiqarish miqyosida dori preparatlari umumiy texnologiyalar asosida tayyorlangan va tayyor mahsulotni uning ko‘rinishi, massasi, konsitensiyasi, geometrik shakli, biofaol moddalarning miqdori va boshqalarga qarab baholangan.

Klinika sharoitida dori preparatlarining tayyorlanish usullari ularning terapevtik ta’siri bilan bog‘liq ekanligi ko‘ringach famatsevtik texnologiyalar jarayonlari prinsipial asosda yangicha tushunchaga ega bo‘ldi. Ko‘pincha dori moddalarining o‘zgarishini kimyoviy usullar

bilan aniqlash mumkin emas, bu faqatgina dori vositalarning sifatini biologik nuqtai nazardan baholash ishonchli hisoblanadi.

Biofarmatsevtik tadqiqotlar dorilar terapevtik faolligini oshirishda texnologik jarayonlarning ahamiyatini ilmiy ravishda tushuntirish imkonini berdi. Biofarmatsiya paydo bo‘lgungacha bu savolga deyarli ahamiyat berilmagan.

Bugungi kunda dori preparatlarining olinish usullari dori moddalarining turg‘unligi, ajralib chiqish tezligi, organizmda so‘rilish intensivligigi va uning terapevtik faolligini belgilashi isbotlangan.

Dori shakllarining fizik-kimyoviy, fizik-mexanik va boshqa xarakteristikalariga qarab ularning tayyorlash usullari va apparatura tanlab olinadi. Masalan, suppozitoriyalar tayyorlashda - maydalash, elash, asosni eritish, aralashtirish, suppozitoriya massasini shaklga quyish, sovutish va hakozolar; tabletkalar olinayotganda – maydalash, quritish, elash, aralashtirish, donadorlash, pudralash, presslash, kerak bo‘lsa qobiq bilan qoplash kabilar amalga oshiriladi.

Tabletkalarning boshqa dori shakllariga qaraganda bir qator afzalliklarga egaligi tufayli ular XX asr o‘rtalarida asosiy dori shakllaridan biriga aylanib qolgan va farmatsevtik va biofarmatsevtik nuqtai nazardan eng keng o‘rganilgan. Bundan tashqari, tabletkalar olishda barcha alohida jarayonlarning dori preparatining fizik-kiyoviy xossalariga terapevtik faolligiga ta’siri o‘rganilgan. Ayniqsa chuqur eksperimental tadqiqotlar donadorlash, presslash, quritish va boshqa jarayonlarda olib borilgan. Nazariy va amaliy tomondan o‘tgan yuz yillikning 60 yillarida tabletkalar tayyorlashda tabletka olish bosqichlarini ratsional selektiv yondashuvdan asosida tanlash lozimligi asoslangan.

Suspenziyalar, emulsiyalar, linimentlar, aerozollar va boshqa dori shakllarining olinishida texnologik jarayonlarning ta’siri biofaollikka ta’siri eng kam darajada o‘rganilgan.

Shuni ham esdan chiqarish kerak emaski, ba’zi dori preparatlarni tayyorlashda bir jarayon bir necha marotaba qaytarilishi ham mumkin.

Texnologik bosqichlar texnologik reglamentda keltiriladigan parametrlar va rejimlariga ega. Bu parametrlarga rioya qilmaslik dori moddalarining qayta ishlash vaqtida o‘ziga xos o‘zgarishlarga olib keladi, chunki barcha turdagi mexanik, nur, issiqlik, tovush va boshqa ta’sirlar orqali molekulalar strukturasining o‘zgarishi (mexanokreking)ga olib keladi.

Molekulalaring mexanokrekingi natijasida bo‘sh radikallar paydo bo‘ladi, ular bo‘sh radikalli reaksiyalarga kirishib kislorod bilan kimyoviy zaharli peroksid bog‘lanish hosil qiladi, yoki bir biriga ta’sir ko‘rsatib, faol bo‘lmagan polimerlar hosil qiladi.

Moddalarda turli xildagi mexanik-kimyoviy o‘zgarishlar masalasi bilan yangi fan soha ***mexanokimyo*** shug‘ullanadi.

Qadoqlash va saqlash muddati , hamda qobiq bilan qoplanganligi dori preparatlarining terapevtik faolligiga sezilarli ta’sir ko‘rsatadi.

Dori preparatlarini tayyorlashda s*ub’ektiv faktorlar* ham o‘ziga xos o‘ringa ega. Ayniqsa bu kichik seriyali ishlab-chiqarishga tegishli. Masalan, dorixonada texnologik jarayonlar tanlash, *mutaxassisning kvalifakatsiyasi va bilim darajasi, uning ishlab chiqarish amaliyoti, analitik fikrlashi, vaziyat va hakozolarga* bog‘liq, va bu hamma faktorlar ishlab chiqarilayotgan mahsulotning sifatiga ta’sir ko‘rsatishi mumkin.

Dori preparatlarini tayyorlashda farmatsevt turli o‘zgaruvchi faktorlarni inobatga olish uchun yuqori darajadagi malakaga ega bo‘lishi kerak.

Linimentlar deb (yoki suyuq surtmalar) – tana haroratida eriydigan sirtga qo‘llash uchun mo‘ljallangan quyuq suyuqliklar ko‘rinishida bo‘lgan dori turiga aytiladi.

Linimentlar nomlanishi lat. Linire - surtish so‘zidan olingan bo‘lib, ushbu dori turining qo‘llanilish usulini ko‘rsatadi (teriga surtish). DF X ularga alohida «Linimentlar» maqolasi keltirilgan edi, lekin DF X1 esa ular “Surtmalar” umumiy maqolasiga kiritilgan

Linimentlarning afzalliklari

- Linimentlar tarkibidagi dorivor moddalar linimentlardan teriga oson o‘tadi, bu degani ular yuqori biologik faollikga ega;

- Surtmalarga nisbatan linimentlar teriga osonroq surtiladi;
- Bemorning terisida va kiyimida kamroq dog‘ qoldiradi;

Linimentlarning kamchiliklari

- Ba’zi bir retseptlar bo‘yicha tayyorlangan linimentlarning yuqori turg‘unlikga ega emasligi;
- Tashish noqulayligi

Linimentlarning tasnifi

Terapevtik ta’siri bo‘yicha:

- Og‘riq qoldiruvchi
- Qizdiruvchi
- Yallig‘lanishga qarshi
- Quritуvchi
- Burishtiruvchi
- Insektitsid ta’sirli
- Fungitsid ta’sirli

Dispers muhitning turi bo‘yicha:

- Yog‘li
- Spirtli
- Sovun-spirtli
- Vazolimentlar

Dispers tizim tipi bo‘yicha:

- Gomogen (liniment-eritma va ekstraksion linimentlar)
- Geterogen (liniment-suspenziya, emulsiya, aralash)

Yog‘li linimentlar (Linimenta pinquia seu Olimenta) – dispersion muhit sifatida yog‘li moylar yoki yog‘simon moddalar saqlaydi. Tarkibiga ham suyuq ham kukun holida dorivor moddalar kiritilgan bo‘lishi mumkin.

Spirtli linimentlar – (Linimenta spirituosa) – tarkibida spirt yoki nastoyka hamda turli dorivor moddalar saqlaydi

Sovun-spirtli linimentlar –(Saponimenta) dispersion muhit sifatida sovunning spirtli eritmalarini saqlaydi. Ular suyuq bo‘lishi (agar tarkibida kaliyli sovun saqlasa) yoki quyuq (agar tarkibida natriyli sovun saqlasa) bo‘lishi mumkin.

Vazolimentlar - (Vasolimenta) – dispers muhit sifatida vazelin moyini saqlaydi. Vazelin moyining kimyoviy inertligi sababli ular saqlanish jarayonida ancha turg‘undir.

Linimentlar tayyorlashning umumiy qoidalari

1. Gomogen linimentlar to‘g‘ridan-to‘g‘ri bemorga beriladigan quruq idishda tayyorlanadi. Bunda quyuq va qovushqoq suyuqliklarni, hamda zichligi suvdan farq qiladigan suyuqliklar og‘irlik bo‘yicha o‘lchanadi;
2. Eruvchan dorivor moddalarni linimentlar tarkibiga kiritishda ularning dorixatda keltirilgan komponentlarda eruvchanligidan kelib chiqqan holda kiritish lozim (qaysi erituvchida yaxshi erisa usha erituchida eritiladi);
3. Liniment-suspenziya tayyorlashda berilgan suyuqliklarda erimaydigan dorivor moddalarni havonchada Deryagin qoidasiga binoan maydalab, so‘ng suyuq komponentlar bilan aralashtiriladi;
4. Emulsion linimentlar emulgatorlardan foydalangan holda emulsiyalarni tayyorlashning umumiy qoidalariga binoan tayyorlanadi. Ba’zi hollarda linimentlarning bu turi to‘g‘ridan-to‘g‘ri bemorga beriladigan idishda tayyorlanadi, chunki emulsiya oson hosil bo‘ladi;
5. Hidli va uchuvchan moddalar oxirida qo‘shiladi;

Laboratoriya ishi

1. 10,0 g 5% li sintomitsin linimentining bajarilish algoritmida ketma-ketlikni o‘zgartirib

liniment tayyorlang.
2. Tayyorlangan 5% li sintomitsin linimentini sifatini biofarmatsevtik nuqtai-nazardan baholang.
3. Olingan natijalar bo‘yicha xulosa chiqaring va daftarga yozing.

Ishni bajarish tartibi:
Liniment texnologiyasi

Turli xil maydalik darajasidagi sintomitsin fraksiyalarini olish uchun 10,0 g sintomitsinni elaklar yig‘indisidan o‘tkazilib, o‘lchami 0,38 mm bo‘lgan zarrachali massa ajratib olinadi. Zarrachalarning o‘lchami 0,38 mm kam bo‘lganlarini havonchada 95% etil spirti bilan 10 daq. davomida maydalanilib, elakdan o‘tkaziladi va orasidan zarrachasining o‘lchami 0,1 mm li massa ajratib olinadi.

Oling: Sintomitsin linimenti 5% -10,0

Liniment 5% qilib tayyorlanadi, asos sifatida vazelin moyi olinadi.

Talabalarni bilimini baholash uchun test savollari

1. Linimentlar sifati qaysi ko‘rsatgichlar bo‘yicha aniqlanadi?
a) qadoqlanishi, jihozlanishi, retseptni yozilishi, hisoblanishi, tashqi ko‘rinishi va hidi;
b) jihozlanishi, hidi;
v) jihozlanishi va hisoblash;
g) qadoqlash, jihozlash, hidi.

2. Vishnevskiy linimentini tarkibini aniqlang?
a) qora moy, kseroform, kanakunjut moyi;
b) qora moy, zig‘ir moyi;
v) qora moy, kseroform;
g) qora moy, ohakli suv.

3. Linimentni dori shakli sifatida tariflang?
a) sirtga surtish uchun mo‘ljallangan suyuq surtma doriga o‘xshash dori shakli;
b) ichish uchun mo‘ljallangan dori shakli;
v) sirtga va kompress uchun ishlatiladigan dori shakli;
g) ichish va sirtga ishlatilish uchun mo‘ljallangan dori shakli.

4. Linimentlarni tayyorlanishi bo‘yicha tasniflanishi?
a) gomogen, geterogen;
b) emulsion;
v) suspension;
g) eritma, emulsion.

5. Gomogen linimentlarni turini aniqlang?
a) eritma, qotishma, ekstraksion;
b) emulsion;
v) suspension;
g) eritma.

6. Linimentlar necha kunga mo’ljallab tayyorlanadi?
a) keragida (ex tempore);
b) 6 oyga;
v) uzoq muddatga;
g) 30 kunga.

7. Suspenzion linimentni aniqlang?
a) Vishnevskiy;
b) ohakli;
v) ammiakli;
g) mentol va xloroformli.

14 -LABORATORIYA MASHG‘ULOTI

SHAMCHA ASOSINING DORI VOSITASINING BIOSAMARADORLIGIGA TA’SIRI

O‘qitish maqsadi: asoslar, dori moddasi va shamcha haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularni sifatini tegishli MH asosida sifatini baholashni o‘rganish. Turli xil asoslarni shamchadan ajralib chiqishiga ko‘rsatgan ta’sirini o‘zlashtirish.
Mavzuning ahamiyati: Shamchalardan dori moddasining ajralib chiqishini baholashda asosdan dori vositasini ajralib chiqish qobiliyati asoslangan holda aniqlanadi. Bugungi kunda asoslardan dori vositasining ajralib chiqish tezligini o‘rganadigan bir qator usullar ishlab chiqib amaliyotga taqdim etilgan.

Nazorat savollari**
1. Biosamaradorlik nima?
2. Biosamaradorlikni aniqlash usullari
3. Shamchalarning terapevtik samaradorligini aniqlash qanday amalga oshiriladi?
4. Asoslarning shamchalarga qo‘shishdan maqsad nima?
5. Shamcha asoslariga qo‘yilgan talablar
6. Shamchalarni terapevtik samaradorligiga ta’sir etuvchi omillar
7.Kruvchinskiy asbobida shamchalarni terapevtik samaradorligi qanday aniqlaniladi?
8. Shamchalarning sifat ko‘rsatkichlari qanday baholanadi?

Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning “Charxpalak” uslubidan** foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**
1. Shamchalarni biofarmatsevtik baholash prinsiplari haqida tushuncha bering.
2. Biosamaradorlikka ta’sir etuvchi omillarni keltiring.
3. Qo‘llaniladigan in vitro usullari mohiyati nimaga asoslangan

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“Zakovatli zukko” uslubi bo‘yicha olib boriladi.

“Zakovatli zukko” metodida mustaqil tayyorlash savollarini muhokamasini o‘tkazish uchun ko‘rsatma:

1.Metod o‘z xohishlarga ko‘ra shaxsiy imkoniyatlarni sinab ko‘rish istagida bo‘lgan talabalar uchun qulay imkoniyatni yaratadi;
2.Talabalar o‘qituvchi tomonidan berilgan savollarga qisqa muddatda (2 daqiqada!) to‘g‘ri va aniq javob qaytarishlari kerak;
3.Savollarni murakkabligi darajasiga ko‘ra talabalarga har bir to‘g‘ri bergan javoblarga ko‘ra ballar belgilanadi;
4.Yakuniy ballarning o‘rtacha arifmetik qiymatini topish asosida talabalarining tafakkur tezligi aniqlanadi;
5.O‘qituvchining yakunlash so‘zi. Bunda o‘qituvchi talabalarining javoblarini tahlil qilib,

to‘ldiradi va baholaydi, shuningdek ularning shaxsiy imkoniyatlari to‘grisida aniq tasavvurga ega bo‘ladi va “Eng zakovatli zukko talabasi”ni e’lon qiladi.

Vaziyatli masala:

1. Talaba shamchaning terapevtik samaradorligini aniqlashda “Aylanuvchi kajava” asbobidan foydalanildi, to‘g‘rimi?
2. Talaba glitserinli rektal shamchani tayyorlash uchun asos sifatida lanolin va kakao moyidan foydalandi, to‘g‘rimi?
3. Talaba, korrillyasion koeffitsent nima degan savolga, in vitro tajribalarining in vivo tajribalariga nisbati bo‘lib, 5 dan katta bo‘lishi kerak dedi. To‘g‘rimi?
4. Talaba, dorilarning biosamaradorligini aniqlashda asosan insonlarda sinash orqali amalga oshirsa bo‘ladi dedi.To‘g‘rimi?

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

Shamcha dori turlari alohida va sistemali ta’sir ko‘rsatishi mumkinligi biofarmatsevtik nuqtai nazardan ahamiyatli hisoblanadi. Rektal yo‘l bilan suppozitoriylardan tashqari surtmalar, klizmalar, turli tamponlar, ko‘piklar, kapsulalar va boshqalar organizmga yuboriladi. To‘g‘ri ichak shillig‘i muhitining pH ko‘rsatkichi 7,6-7,9 ga teng. Shamollash davrida esa bu ko‘rsatkich 6,3-6,6 ga teng bo‘ladi. Shu sababli dori vositasi bu erga tushganida muhitni o‘zgartirib yuborishi mumkinligini unutmaslik lozim bo‘ladi. Yuqoridagi hollarda dori vositasining to‘g‘ri taqsimlanishi va so‘rilishini boshqarish uchun kerakli choralar ko‘rilishi talab etiladi.

Shamcha dori vositalari tarkibiga kirgan dorivor moddalar ichak shilliq suyuqligi bilan o‘zaro ta’sirga uchrab yuza tarangligini pasaytiradi va bu bilan ichakdagi to‘qimalar o‘tkazuvchanligini oshiradi. Shamcha dori vositalarining absorbsiyasi asosan to‘g‘ri ichakning yuqorigi qismi hisoblanadi va bu o‘z navbatida dori moddasining qon oqimiga tushishini va bir qismi jigardan o‘tishini bildiradi. Shamcha dori preparatining absorbsiyasi natijasida birinchi fazada jigarga atigi 20% tushadi. Shamcha dori turlari tarkibiga emulgatorlarning qo‘shilishi bilan absorbsiyalanuvchi vositalar miqdori 45% gacha ortishi mumkin. Barcha dori preparatlari kabi shamcha dori preparatlarida ham absorbsiya jarayoniga dori moddasining eruvchanligi, uning molekulasining o‘lchami, zarrachalar o‘lchami, dori vositalarining asos bilan o‘zaro ta’siri kabilar ta’sir ko‘rsatadi.

Agarda asos suvda erimasa undagi dori vositasi diffuziya orqali absorbsiyaga uchraydi. Agarda asos suvda erisa, absorbsiya erish tezligiga bog‘liq bo‘ladi. Shamcha dori preparatlarini biologik samaradorligini asoslash qiyin bo‘lishiga qaramasdan, asosga qarab shularni aytish mumkin: agar dori vositasi suvda qancha yaxshi erisa uning so‘rilishi shuncha tez bo‘ladi. Shamcha dorilar so‘rilishida rektal suyuqlik konsentratsiyasi alohida ahamiyat kasb etadi.

Konsentratsiya qancha yuqori bo‘lsa membrana orqali dori vositasining o‘tishi shuncha tez bo‘ladi. Shamchalar muayyan tarkibini tanlashda asos miqdori va tabiati, yordamchi moddalar va dori vositasi xususiyatlari, texnologik jarayon kabilar ahamiyatli hisoblanadi. Asosning strukturaviy – mexanik xossalarini yaxshilash maqsadida asosga alyuminiy stearat, magniy stearat va boshqa moyli kislotalarning tuzlari qo‘shiladi

Shamchalar bu – uy haroratida qattiq, tana haroratida eriydigan, dozalargan bo‘lingan, tanadagi har-xil tabiiy yoki biror kasallik natijasida sodir bo‘lgan bo‘shliqlarga qo‘yiladigan dori shaklidir.

Ishlatilishi va tayyorlanishiga ko‘ra shamchalar quyidagilarga bo‘linadi:

1. Rektal– suppositoria rectalia (to‘g‘ri ichakka mo‘ljalangan)
2. Vaginal – suppositoria vaginalia (ayollarning tanosil a’zolariga qo‘yishga mo‘ljallangan)
3. Tayoqchalar - suppositoria bacilli (siydik yo‘llariga, eshitish yo‘llari naylariga, bachadon kanaliga qo‘yish uchun mo‘ljallangan)

Rektal shamchalar - konussimon, uchi uchli silindrsimon yoki torpedasimon ko‘rinishda bo‘lib, ularning uzunligi - 2,5 dan 4 sm gacha, diametri 1,5 sm, massasi -1,0 dan 4,0 g gacha, bolalar uchun esa - 0,5 dan 1,5 g gacha bo‘lish ruxsat etilgan.
Agarda retseptda rektal shamchaning og‘irligi ko‘rsatilmagan bo‘lsa, unda 3,0 g dan tayyorlanadi. Bolalarga mo‘ljallangan shamchalarning og‘irligi retseptda ko‘rsatilishi shart.
Vaginal shamchalar - sharsimon (globuli), tuxumsimon (ovula) va uchi yumaloqlangan yassi (pessaria) ko‘rinishda bo‘lib, massasi – 1,5 dan 6,0 g gacha bo‘ladi.
Agar retseptda ularning og‘irligi ko‘rsatilmagan bo‘lsa 4,0 g dan tayyorlanadi.
Tayoqchalar – odatda uchli silindr shaklida bo‘lib, yo‘g‘onligi va uzunligi retseptda ko‘rsatilishi shart. XI DF bo‘yicha ularning diametri - 1 sm dan oshmasligi, uzunligi - 10 sm dan oshmasligi kerak, massasi esa – 0,5 dan 1,0 g gacha bo‘ladi.
Shamchalarning turlari va yuborish yo‘llari turli xil bo‘lishiga qaramay, ular bitta umumiy xarakterga ega: xona haroratida qattiq, tana bo‘shliqlariga yuborilganda esa suyuqlikka aylanadi.

Shamchalarga qo‘yiladigan talablar

1. Shamchalarning tashqi ko‘rinishi va massasidan qat’iy nazar, ularning og‘irlikdan chetlanishi ±5 dan oshmasligi kerak;
2. Tarkibidagi dori moddalarining miqdori aniq dozalarga bo‘lishi kerak;
3. Retseptda ko‘rsatilgan asosning miqdori va og‘irligi, vrachning ruxsatisiz kamaytirilishi kerak emas;
4. Tayyor shamcha to‘g‘ri va bir xil shaklga ega bo‘lgan, ta’sir etuvchi moddasi bir xilda tarqalgan, ma’lum qattiqlikka ega va tana haroratida erishi, g‘ovaklarsiz va yaltirrab turishi kerak;

Asoslarga qo‘yiladigan talablar

- Xona haroratida deyarli qattiq va 37^0Cdan yuqori bo‘lmagan haroratda erishi, ya’ni asos qattiq holatdan suyuq holatga tezda o‘ta olishi, qovushqoq, hidsiz, dori moddani shilliq qavat orqali so‘rilishini ta’minlay olishi kerak;
- Kimyoviy va farmakologik tomondan indefferent bo‘lishi, shilliq qavatni qitiqlamasligi va tashqi omillar (issiqlik, namlik, nur, havodagi kislorod va mikroorganizmlar) ta’sirida o‘zgarmasligi kerak;
- Ko‘p miqdordagi dori moddalari bilan oson aralashishi va kerakli shaklga oson o‘tishi, ular bilan ta’sirlashmasligi va saqlanish vaqtida o‘z shaklini yo‘qotmasligi kerak;
- Undan dori moddasini oson ajralib chiqishi va farmakologik ta’sirini tezda ko‘rsatishi kerak. Asoslarning sifati MTX asosida tekshiriladi.

Hozirgi paytda shamchalarni tayyorlash uchun juda katta assortimentli asoslar ishlatiladi. Ularni fizik-kimyoviy xossalariga qarab 2 guruhga bo‘linadi: gidrofob va gidrofil tabiatli asoslarga.

Gidrofob asoslar

Gidrofob asoslar sifatida tibbiyotda ishlatishga ruxsat etilgan quyidagi asoslar kiradi: bu kakao moyi, gidrogenizirlangan o‘simlik va hayvon yog‘lari, butirol, subvinol, yog‘larning parafin va mum bilan aralashmalari, yog‘ va yog‘simon moddalar, ularning emulgatorlar bilan qotishmalari, qattiq yog‘ va qattiq parafin kiradi.
Agar retseptda asos ko‘rsatilmagan bo‘lsa, unda XI DF talabiga ko‘ra kakao moyi ishlatiladi.

Gidrofil asoslar

Gidrofil asos sifatida asosan jelatin-glitserinli va sovun-glitserinli asoslar keng ishlatiladi. Ushbu asoslar bilan shamcha, sharcha va tayyoqchalar faqat quyish usuli bilan tayyorlanadi.
Jelatin-glitserinli asos (Massa gelatinosa)-
1 qism - jelatin
2 qism –suv

5 qism –glitserindan iborat

Sovun-glitserinli asos (Massa sapo-glycerinata) –ushbu asos sovun eritmasi va glitserindan iborat bo‘lib, X DF da 20 ta shamcha uchun tarkibi quyidagichadir:

60 gramm – glitserin

2,6 gramm – natriy karbonat (kristtal tuzlisi)

5,0 g – stearin kislotasi

Suvda eruvchi asoslardan shamchalar tayyorlash

Ma’lumki, suvda eruvchi asoslarga jelatin-glitserin, sovun-glitserin va polietilenoksid asoslarini kiradi. Shamchalar tayyorlashda jelatin-glitserinli asosning zichligini hisobga olish kerak (kakao moyining zichligi 0,95g/sm3). Demak, jelatin-glitserinli asosning zichligi kakao moyining zichligidan 1,21 marta ortiq.

1,21 soni yog‘li asoslarda suvda eriydigan asoslarga o‘tish koeffitsienti deb ataladi (boshqa nomi o‘tish moduli).

Laboratoriya ishi

1. 10 dona efedrin gidroxlorid saqlagan shamchani tayyorlang.
2. Tayyorlash jarayonini texnologiyasini va pasportini daftarda yoriting
3. Tayyor shamchani sifatini tekshiring

4. Tajribalar in vivo usulda amalga oshirilib, bunda 140 - 150 g og‘irlikdagi erkak kalamushlarda olib boriladi. Buning uchun kalamushning orqa ichagiga efedrin gidroxloriddan 15 mg saqlaydigan shamcha og‘iz orqali yuboriladi. Jadvalda keltirilgan vaqt oralig‘ida kalamushning siydigi olinib tarkibidagi ta’sir etuvchi modda miqdori X DFda keltirilgan titrlash usul bo‘yicha miqdoriy tahlil qiling.

5. Keltirilgan natijalarga asoslanilgan holda efedrin gidroxloridning shamcha dori turi tarkibidagi ta’sir etuvchi moddaning ajralib chiqish egri chizig‘ini grafik holda chizing. Bunda grafikning ordinata o‘qiga ta’sir etuvchi modda miqdori(S%), absissa o‘qiga esa ta’sir etuvchi moddaning aniqlangan vaqtini ko‘rsating.

Ishni bajarish tartibi:

Dori turi	Namunalar №	Dori miqdori(mkg/ml)		
		3 soat	6 soat	9 soat
SHamcha	1	3,16	4,00	2,67
	2	4,09	7,57	4,69
	3	2,82	3,31	2,69
	4	3,16	3,36	2,67
	5	3,08	3,31	2,91

Shamcha tarkibidan ajralib chiqqan efedrin gidroxloridning farmakokinetik egri chiziq tagidagi yuzalarning miqdorini quyidagi formula yordamida hisoblang.

$$S = \frac{1}{4} * \frac{(\mathrm{Y0} + \mathrm{Yn})}{\mathrm{Y}}$$

1- Rasm. Shamchani to‘liq deformatsiyaga uchrashini aniqlaydigan tester

Talabalarni bilimini tekshirish uchun test savollari

1). In vitro usulining in situ usulidan farqi nima?
a) farqi yo‘q.
b) farqi bor.
v) in vitro - instrumental usul bo‘lib, asboblar yordamida moddalarni ajralishini aniqlasa,in situ usuli –hayvondan ajratilib olingan ichakda biofaol moddalarni ajralishini aniqlaydi.
g) in vitro usuli – dori moddasini hayvonlarga yuborish yo‘li orqali aniqlasa,in situ usuli– dori moddasini ajralib chiqishini asboblar yordamida aniqlaydi.
d) in vitro usuli instrumental usul bo‘lib,in situ usulga o‘xshamaydi.

2). Absalyut (mutloq) samaradorlik nima?
a) taklif etilgan dori turlaridan dori moddasining qonga so‘rilgan biofaol modda miqdori,tajriba usulida yuborilgan in’eksiya dori turidan so‘rilgan biofaol modda miqdori orasidagi farqdir.
b) yuborilgan in’eksiya dori turining qonga so‘rilgan biofaol modda miqdori, taklif etilgan dori turidan so‘rilgan biofaol modda miqdoriga nisbatdir.
v) organizmga so‘rilgan biofaol moddalar.
g) nisbiy biosamaradorlikning in vitro ga nisbati.
d) dori moddani to‘la qonga so‘rilgan miqdori.

3. Quyish usuli bilan shamcha tayyorlashda eritilgan asos konsistentsiyasi qanday?
a) quyuq;
b) suyuq;
c) qattiq;
d) gazsimon.

4.Quyish usuli bilan shamcha tayyorlashda gidrofob asosni suv hammomida necha gradusda suyultirish kerak?
a) 30 – 35;
b) 40-45;
c) 40-50;
d) 45-50.

5. Quyish usuli bilan shamcha tayyorlashda qolip qanday tayyorlanadi?
a) 1 soat muzlatkichda saqlash kerak;
b) 0,5 soat muzlatkichda saqlash kerak;
c) xona haroratida bo‘lishi kerak;

d) bir oz qizdirib olish kerak.

6. 1gr dori moddasi egallagan hajmga qancha miqdor kakao moyi to‘g’ri kelishi bu:
a) o‘rin olish koeffitsienti;
b) teskari o‘rin olish koeffitsienti;
c) to‘g’ri javob yo‘q;
d) o‘rin almashish koeffitsienti.

7. Shamcha og’irligi retseptda ko‘rsatilmagan bo‘lsa necha gramm tayyorlanadi?
a) 3 – 4 gr dan;
b) 4,0 gr dan;
c) 3,0 gr dan;
d) 2,5 gr dan.

8. Quyish usulining afzalligi:
a) tez;
b) oson;
c) gigienik jihatdan toza;
d) aniq dozalangan.

9. Quyish usulining kamchiligi:
a) texnologiyasi murakkab;
b) maxsus asbob kerak;
c) bir xil quyilmaydi;
d) a va b javob to‘g’ri.

15-LABORATORIYA MASHG‘ULOTI

SHAMCHALARDAN DORI MODDASINI AJRALIB CHIQISHINI UNING MAYDALIK DARAJASIGA BOG‘LIQLIGI

O‘qitish maqsadi: asoslar, dori moddasi va shamcha haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularni sifatini tegishli MH asosida sifatini baholashni o‘rganish. Turli xil asoslarni shamchadan ajralib chiqishiga ko‘rsatgan ta’sirini o‘zlashtirish.
Mavzuning ahamiyati: Shamchalardan dori moddasining ajralib chiqishini baholashda asosdan dori vositasini ajralib chiqishi qobiliyatiga asoslangan holda aniqlanadi. Bugungi kunda asoslardan dori vositasining ajralib chiqish tezligini o‘rganadigan bir qator usullar ishlab chiqib amaliyotga taqdim etilgan.

Nazorat savollari**
1. Biosamaradorlik nima?
2. Biosamaradorlikni aniqlash usullari
3. Shamchalarning terapevtik samaradorligini aniqlash qanday amalga oshiriladi?
4. Shamcha tayyorlashda ishlatiladigan asoslar va ularga qo‘yilgan talablar qanday?
5. Shamcha asoslariga qo‘yilgan talablar
6. Shamchalar tayyorlashda ishlatiladigan yordamchi moddalar
7.Kruvchinskiy asbobida shamchalarni terapevtik samaradorligi qanday aniqlaniladi?
8. Shamchalarning sifat ko‘rsatkichlari qanday baholanadi?
9. Dori moddalarning biologik samaradorligini aniqlash usullari
10. Yumshoq dori shaklarining biosamaradorligini in vitro usulida aniqlashning mohiyati nimada?
11. Agar-agarga to‘g‘ri diffuziya qilish usulini mohiyati

******Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning “**Charxpalak” uslubidan** foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**

1. Yumshoq dori shakllarini biofarmatsevtik baholash prinsiplari haqida tushuncha bering.
2. Biosamaradorlikka ta’sir etuvchi omillarni keltiring.
3. Qo‘llaniladigan in vitro va in vivo usullari mohiyati nimaga asoslangan.
4. Kruvchinskiy usulida yarim o‘tkazgich membrana usulining mohiyati nimada

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“Zakovatli zukko” uslubi bo‘yicha olib boriladi.

“Zakovatli zukko” metodida mustaqil tayyorlash savollarini muhokamasini o‘tkazish uchun ko‘rsatma:

1.Metod o‘z xohishlarga ko‘ra shaxsiy imkoniyatlarni sinab ko‘rish istagida bo‘lgan talabalar uchun qulay imkoniyatni yaratadi;

2.Talabalar o‘qituvchi tomonidan berilgan savollarga qisqa muddatda (2 daqiqada!) to‘g‘ri va aniq javob qaytarishlari kerak;

3.Savollarni murakkabligi darajasiga ko‘ra talabalarga har bir to‘g‘ri bergan javoblarga ko‘ra ballar belgilanadi;

4.Yakuniy ballarning o‘rtacha arifmetik qiymatini topish asosida talabalarining tafakkur tezligi aniqlanadi;

5.O‘qituvchining yakunlash so‘zi. Bunda o‘qituvchi talabalarining javoblarini tahlil qilib, to‘ldiradi va baholaydi, shuningdek ularning shaxsiy imkoniyatlari to‘grisida aniq tasavvurga ega bo‘ladi va “Eng zakovatli zukko talabasi”ni e’lon qiladi.

Vaziyatli masala:

1. Talaba shamchaning terapevtik samaradorligini aniqlashda “Aylanuvchi kajava” asbobidan foydalanildi, to‘g‘rimi?
2. Talaba papaverin rektal shamchani tayyorlash uchun asos sifatida jelatin-glitserinli asosdan foydalandi, to‘g‘rimi?

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

Shamcha tarkibidagi ta’sir etuvchi moddasini ajralib chiqishini aniqlash uchun in vitro (asbob-uskunalar yordamida) biologik usulda amalga oshiriladi. Taqqoslash uchun tajribalar asosan in vitro usulida fizik-kimyoviy va mikrobiologik usullar yordamida amalga oshiriladi.

Dorivor moddalarni biologik samaradorligini in vitro usulida aniqlash. In vitro usulida dorivor moddalarni biologik samaradorligini suyuqlikga o‘tish tezligi orqali o‘rganiladi. Dori moddani tarkibidagi ta’sir etuvchi moddani suyuqlikka ajralish tezligini o‘rganish. Har qanday dori moddasiga ajralish tezligini o‘rganish lozim.

Dorivor moddalarni biologik ta’sirchanligini in vivo usulida aniqlash. In vivo usulida hayvon organizmlarida va to‘qimalarida olib boriladi. It, mushuk, sichqon, kalamushlarda olib boriladi. Hayvon og‘irligiga nisbatan / 1kg massa / olib boriladi.

Bizning mamlakatimizda biologik samaradorlik faqat hayvonlarda olib boriladi. Odam tanasidan dorivor modda qanday yo‘l bilan chiqib ketsa xuddi shunday yo‘l bilan chiqadigan hayvon tanlab olinadi.

Masalan kuchuk, dengiz cho‘chqasi, quyon kabi hayvonlarni bir xil og‘irlik va eshiga qarab tanlab olinadi va bir xil sharoitda saqlanadi. Hayvonlarga yuboriladigan dori miqdori toksik dozasida 10dan 20% tashkil qiladi. Tabletka va qattiq dori turlari maydalanib so‘ngra zond yordamida hayvon og‘zidan yuboriladi, quyonlarga esa tabletkalar butunligicha beriladi.

Teri ostiga yuboriladigan hamma aseptik sharoitlar bilan qilinadi. Qon 1 ml atrofida quruq probirkalarga solinadi. Qonning zardobini sentrifugada ajratiladi.

Ta'sir qiluvchi moddani yoki uning parchalanishidan hosil bo'lgan moddani miqdorini turli-tuman fizik-kimyoviy usul bilan aniqlanadi. Bu usullar aniq, sezgir va ma'lum xususiyatlarga ega bo'lishi kerak. Biologik samaradorlik farmakopeya usuli bo'yicha aniqlansa dorining foydalanilishiga qarab tananing turli a'zolarida olib boriladi.

Odatda agar-agarli plastinka usuli keng qo'llaniladi. Agar-agar geliga shamcha massasi solinadi. O'zaro muloqotni yakunlash maqsadida shamcha bir oz yumshatiladi va dori moddani diffuziya darajasi bo'yalgan maydonni o'lchash orqali amalga oshiriladi.

Agar dori modda antiseptik yoki bakteritsid ta'sirga ega bo'lsa, mikrobiologik test orqali aniqlaniladi. Bundan tashqari shamchalar uchun to'g'ri diffuziya usuli, membrana orqali va xromatografik usullar qo'llaniladi.

XI DF Kruvchinskiy usulini qo'llashni tavsiya etadi. Bu usul yarim membranadan dori moddani muhitga ajralib chiqishiga asoslanadi. Yarim membrana sifatida tabiiy va sintetik materiallar ishlatish mumkin.

Shamchaning to'liq deformatsiyaga uchrash vaqtini aniqlash: To'liq deformatsiya vaqtini aniqlash kapilyar o'tish joyi bo'lgan ikki tomoni ochiq shisha naycha, shisha shtok va metal sterjendan (og'irligi 7,5g va D=2 mm) dan iborat bo'lgan moslamada olib boriladi. Shisha naychaning bir tomoni tiqin bilan berkitiladi va harorati 37^0C gacha isitilgan suvga solinadi. Aniqlash boshlanmasdan oldin bu naycha suvga solinadi. Shamcha avval sovuqda 15 min. davomida ushlanadi, so'ngra naychaga solinadi va shisha shtok yordamida qattiqlanadi. Shamcha uchiga darhol metall sterjen o'rnatiladi va sekundomer yoqiladi. Metal sterjenning naycha tagiga tekkan vaqti shamchaning to'liq deformatsiya vaqti deb hisoblanadi va bu vaqt 15 daqiqadan oshmasligi kerak

Shamchalarning biosamaradorligini aniqlash

Samchalarning biosamaradorligini aniqlashda ham turli usullar qo'llaniladi. Ulardan asosy ta'sir etuvchi moddalarning membrana orqali diffuziyasiga asoslangan. Membrana sifatida sellofan, "SARTORIUS" firmasining membranasi (teri modeli) qo'llaniladi.

Aniqlash uchun shamcha maydalaniladi va 3,0 g dan tortib olinadi va dializ kamerasiga joylashtiriladi. Dializat 37^0C haroratda bo'lishi kerak. Dializat aralashtirib turiladi. Aniqlashni 6 soat davomida olib boriladi. Dializatga ajralgan dori moddalar miqdori tegishli fizik-kimyoviy usullar bilan aniqlanadi.

Laboratoriya ishi

1. Papaverin gidroxlorid saqlagan shamcha tarkibiga turli xil maydalik darajasidagi papaverin gidroxloridni qo'shib, quyish usuli bo'yicha shamcha tayyorlang.
2. Tayyor shamchani biosamaradorligini Kruvchinskiy usuli - in vitro- (amaliy) va in vivo usullari (nazariy) bo'yicha aniqlang
3. Tayyor shamchani sifatini tekshiring va jadval to'ldiring

Ishni bajarish tartibi

Papaverin gidroxlorid shamchasi in vitro usuli

Dializ usuli - muhit sifatida izotonik eritma, yarim o'tkazuvchi membrana sifatida sellofan ishlatildi, dializ maydonining yuzasi 10 sm^2 ni tashkil qildi. 250 ml hajmdagi shisha stakanga 50 ml muhit solindi. Uzunligi 12-15sm, ichki diametri 2,5-3,5sm bulgan shisha naychaning bir tomoniga membrana mahkamlanadi, naycha ichiga tortilgan shamcha (aniq tortma) solindi va muhitga tushirildi. So'ngra 15; 30; 60 va 120 daqiqa davomida muhitdan 5 mldan namuna olindi va filtrlandi. Har safar muhitga 5 mldan izotonik eritma solindi. Muhitdagi harorat 37±1°C atrofida saqlab turildi. Namunaning nur yutish zichligi spektrofotometrda λ=258 nm to'lqin uzunligida, qalinligi 10 mm bo'lgan kyuveta yordamida aniqlandi. Solishtirma eritma sifatida tozalangan suvdan, ishchi standart namuna sifatida papaverin

gidroxloridning 0,0001 g/ml eritmasidan foydalanildi.
Biofaol moddani muhitga ajralib chiqqan miqdori foizda hisoblandi.

Papaverin gidroxlorid shamchasini terapevtik samaradorligi (in vivo usuli)

Papaverin gidroxlorid shamchasini organizmga so‘rilishini o‘rganish quyonlarda (2300 - 2500g) olib borildi. Ular maxsus vivariy sharoitida 6 kun mobaynida saqlandi. Quyonlarni to‘g‘ri ichagiga 0,099 - 0,110 g dozada bo‘lgan turli asoslarda tayyorlangan dimedrol shamchasi yuborildi. 15; 30; 45; va 60 daqiqa oralig‘ida quyon qulog‘ining orqa venasidan sterill shpritsda 2 ml miqdorda qon olindi.
Qonni daqiqasiga 3000 marta aylanadigan sentrifugada sentrifugalandi. So‘ngra zardobdan 1 ml olib, unga 0,2 ml 6 N xlorid kislota va 0,8 ml bufer eritmasi qo‘shildi. Aralashma qayta sentrifugalandi, hosil bo‘lgan cho‘kma tashlab yuborildi. Eritma xloroform bilan ekstraksiya qilindi. Ajratmalarni birlashtirib, ajratuvchini xona haroratida bug‘latildi. Quruq qoldiqqa 5 ml etil spirti qo‘shib chayqatildi va yot moddalardan tozalash maqsadida ion almashinish xromatografiyasi kolonkasidan o‘tkazildi. Eritmaning nur yutish zichligi spektrofotometrda λ=258 нм to‘lqin uzunligida, qalinligi 10mm bo‘lgan kyuvetada o‘lchandi. Biofaol moddaning miqdori andoza eritmaga nisbatan hisoblandi.
Ta’sir etuvchi moddaning miqdori (X) grammda hisoblandi.

Eslatma: ishchi standart namuna sifatida papaverin gidroxloridning 0,0001 g/ml eritmasidan foydalanildi.
Korrelyasiya koeffitsienti jadval bo‘yicha hisoblanadi.

1-jadval

In vitro va in vivo tajribalarida olingan natijalar

№	Vaqt, daqiqa	in vivo x	in vitro y	$x-x_{o‘rt.}=dx$	$y-y_{o‘rt.}=dy$	dx^2	dy^2	dx• dy
1.	15	28,60	102,00	-14,4	-63,50			
2.	30	50,51	187,50	7,48	22,00			
3.	45	49,20	186,60	6,18	22,10			
4.	60	43,80	185,90	0,78	20,40			
	Summa	∑=172,1	∑=662,0	∑=0	∑=0	∑=	∑=	∑=

Korrelyasiya koeffitsienti bo‘yicha olingan natijalarni Styudent kriteriya bo‘yicha berilgan jadval bilan f=n-2=2; t (P 95,f) =4,30 solishtirildi.

Talabalarni bilimini tekshirish uchun test savollari

1. Xona haroratida qattiq, tana haroratida eriydigan, tana bo‘shliqlariga qo‘yiladigan dori turi?

a) shamchalar;
b) surtmalar;
s) linimentlar;
d) hab dorilar.

2. Rektal shamchalar haqida 1- marta nechanchi yilda aytib o‘tilgan?

a) eramizdan oldin 2500 yil avval;
b) eramizdan oldin 2600 yil avval;
v) eramizdan oldin 2700 yil avval;
d) eramizdan oldin 2900 yil avval.

3. Vaginal shamchalar og'irligi qanday?
a) 1,5 - 7,0;
b) 1,5 – 6,0;
c) 1,5 – 4,0;
d) 1,5 – 5,0.

4. Agar dorixatda ko‘rsatilmagan bo‘lsa vaginal shamcha necha gramm tayyorlanadi?
a) 3,0;
b) 5,0;
c) 4,0;
d) 2,5.

5. Qo‘llanilishiga ko‘ra shamchalar tasnifini ko‘rsating:
a) mahalliy;
b) mahalliy va umumiy;
c) og'riq qoldiruvchi va shamollashga qarshi;
d) rezorbtiv.

6. Quyish usuli bilan shamcha tayyorlashda qaysi turdagi asoslardan foydalaniladi?
a) Gidrofil turdagi;
b) Gidrofob turdagi;
v) Difil turdagi;
d) barcha turdagi.

7. Moyli asosdan gidrofil asosga o‘tish koeffitsientini ko‘rsating?
a) 1,21;
b) 1,2;
c) 0,95;
d) 9,5.

16 - LABORATORIYA MASHG‘ULOTI

SHAMCHA VA SURTMA DORI SHAKLIDAN DORIVOR MODDASINI AJRALIB CHIQISHINI ANIQLASH USULLARI

O‘qitish maqsadi: asoslar, dori moddasi, shamcha va surtma haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularni sifatini tegishli MH asosida sifatini baholashni o‘rganish. Turli xil asoslarni shamcha va surtmadan ajralib chiqishiga ko‘rsatgan ta'sirini o‘zlashtirish. In vitro va in vivo usullarini mohiyatini chuqur o‘zlashtirish.

Mavzuning ahamiyati: Shamcha va surtmalardan dori moddasining ajralib chiqishini baholashda asosdan dori vositasini ajralib chiqishi qobiliyatiga asoslangan holda In vitro va in vivo usullarida aniqlanadi. Bugungi kunda asoslardan dori moddasini ajralib chiqish tezligini o‘rganadigan bir qator usullar ishlab chiqib amaliyotga taqdim etilgan.

Nazorat savollari**

1. Yumshoq dori turlarini biofaolligini aniqlash zaruriyati
2. Yumshoq dori turlaridan ta'sir etuvchi moddalarni biologik so‘rilish darajasini aniqlash yo‘llari
3. Surtmalar va shamchalarni biofaolligiga ta'sir etuvchi farmatsevtik omillar (asos turi , dori moddani fizik-kimyoviy xossalari, texnologik jarayon)
4. Surtmalarni biologik so‘rilish darajasini agar-agarga to’g’ri diffuziya usuli bilan aniqlash mohiyati
5. Surtmalarni biologik so‘rilish darajasini yarim o‘tkazgich membrana orqali aniqlash mohiyati
6. 10%-borat kislotasini biosamaradorligiga substantsiyaning maydalik darajasining ta'siri
7. 5%-salitsil kislotasini biologik so‘rilish darajasini agar-agarda to’g’ri diffuziya orqali aniqlash usulining mohiyati.

Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning “Aqliy hujum” uslubidan** foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**

1. Dori moddalarining biologik samaradorligini aniqlash usullari;
2. Farmatsevtik omillar va ularni terapevtik samaradorligiga ta'siri;
3. Substantsiyaning fizik-kimyoviy xossalarini surtmalar biosamaradorligiga ta'siri;
4. Yumshoq dori turlarining biologik samaradorligiga texnologik jarayonning ta'siri;
5. Surtmalarni terapevtik samaradorligiga asoslarning ta'siri;
6. Yumshoq dori turlari biofaolligini in vitro aniqlash usullarining mohiyati:
7. Kruvchinskiy usulida yarim o‘tkazgich membrana orqali;
8. Agar-agarga to’g’ri diffuziya qilish usulida

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“Bilaman. Bilishni xohlayman. Bilib oldim” grafik organayzer uslubi bo‘yicha olib boriladi. Bu metod talabalarga muayyan mavzu bo‘yicha bilimlari darajasini baholay olish imkonini beradi. **“BBB”** usuli bo‘yicha yakka tartibda mavzuni o‘zlashtirish jarayonida quyidagi jadvalni to‘ldirilish lozim. Usuldan foydalanish quyidagi bosqichlarda amalga oshiriladi:

olgan bilimi bo‘yicha tushunchaga egalik darajasi aniqlanadi;
mavzu bo‘yicha bilimlarni boyitishga bo‘lgan ehtiyoji o‘rganiladi;
talaba olgan bilimi bo‘yicha o‘z fikr-mulohazalarini bildiradi va o‘zi xulosa chiqaradi.
Shu usuldan amaliy mashg‘ulotning boshida va yakunida foydalanish maqsadga muvofiq.

Mavzuning ahamiyati		
Bilaman	**Bilishni xohlayman**	**Bilib oldim**
Biologik samaradorlik haqida quyidagilarni bilaman: 1. 2. 3.	In vivo haqida yana nimani bilishni xoxlaymanaman:	In vitro usuli haqida hamda dorivor moddalarning maydalik darajasini va asoslarning dori moddasidan ajralib chiqishi haqida quyidagilarni bilib oldim:

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

1974 yilda "Biosamaradorlik testi" tushuncha Butun jahon sog‘liqni saqlash tashkilotining 17-assambleyasida qabul qilinib, 1983 yildan boshlab shu tashkilotning tavsiyasi bilan tibbiyotga ruxsat etish uchun tavsiya etilayotgan hamma dori preparatlarning biosamaradorligi aniqlanishi lozim deb qabul qilindi.

Biosamaradorlik testini aniqlash in vitro va in vivo tajribalar yordamida olib boriladi. Bunda so‘rilish tezligi (biosamaradorlik) preparatning biosuyuqlikda maksimal konsentratsiyasining hosil bo‘lish vaqti bilan ifodalanadi; so‘rilish darajasi esa taklif etilgan va andoza (standart) dori turlarining so‘rilgan dori miqdoriga nisbati bilan ifodalanadi. Ammo bu ko‘rsatgichlar so‘rilish to‘liq bo‘lganligi yoki bo‘lmaganligini ifodalab bera olmaydi. Bunda farmakokinetik yoki farmakodinamik usullar yordam beradi.

Farmakokinetika organizm yoki biologik suyuqlikda dorivor moddalarni ma’lum vaqt ichida sifat va miqdoriy ko‘rsatgichlarini o‘zgarishini o‘rganadi. Bunda eng asosiy ko‘rsatgichlardan biri bu dorivor moddaning biosuyuqlikdagi maksimal konsentratsiyasini aniqlash va uning pasayishini kuzatishdir. Bunda tekshirilayotgan dori shakli bilan standart taqqoslanadi.

Biologik samaradorlik darajasi foiz (%) bilan ifodalanadi:

$$BS = \frac{V}{A} \times 100,$$

Bunda:

BS - biologik samaradorlik darajasi, %.

A - standart dori shaklidagi preparatni yuborilganida organizmga so‘rilgan preparat miqdori, mg/ml.

V - tekshiralayotgan dori shaklining yuborilganida organizmga so‘rilgan preparat miqdori, mg/ml.

So‘rilish darajasi - bu kinetik egri chiziq tegidagi aniqlanadigan va standart dori shaklidagi dorilardan so‘rilgan dorivor moddalar maydoni mutanosibligigga aytiladi.

Biosamaradorlik testi tirik organizmlarda olib boriladi va aniqligi bilan ajralib turadi, ammo ular murakkab va uzoq vaqt talab etganligi uchun ishlab chiqarishda kam qo‘llaniladi. Shu sababli Butun jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti tavsiyasi bilan biosamaradorlikni instrumental - in vitro usuli qo‘llanila boshlandi. In vitro usullari orasida eng ko‘p qo‘llaniladigan dializ, "Aylanuvchi kajava" va "Aylanuvchi kolba" usullaridir.

"Aylanuvchi kajava" usuli qattiq dori turlaridan biofaol ajralib chiqishini aniqlashda qo‘llaniladi va XI DFga rasmiy usul sifatida kiritildi.

Biosamaradorlikni aniqlash bo‘yicha ko‘proq izlanishlar erimaydigan yoki qiyin eriydigan dorivor moddalar bilan olib borilgan. Shuni alohida qayd etish lozimki, har doim ham in vitro va in vivo tajribalari asosida olingan ko‘rsatkichlar bir-biriga mos kelavermaydi. Shuning uchun tajribalarni korrelyasion koeffitsientini aniqlash zarurdir. Korrelyasiya natijasi bo‘yicha in vitro tajribalarini qo‘llanilishi yoki qo‘llanmasligi ma’lum bo‘ladi. Qanchalik son birga yaqin bo‘lsa, shuncha olingan natija ijobiy deb hisoblanadi. In vitro va in vivo tajribalari korrelyasiyasini baholash usullari yuzasidan olib borilgan izlanishlar, bu usullarni qo‘llab olingan natijalarda ajralib chiqqan moddaning miqdori, uning terapevtik konsentratsiyasi bilan farqini aniq ifodalamaydi. Bu korrelyasiyani to‘g‘ri yuqori koeffitsient bilan ifodalash uchun "o‘rtacha so‘rilish vaqti" degan tushunchalarni kiritish lozim. Ko‘rsatilgan tushunchalarni aniqlashda matematik, farmakokinetik va fizik- kimyoviy usullardan foydalanish zarur bo‘ladi.

Dorivor moddalarning ta’sir kuchi faqat ularning fizik-kimyoviy xususiyati, maydalik darajasi, tabiatidangina iborat emas, balki dorini tayorlash texnologiyasidan, dori turidan va uni tanaga yuborish yo‘llariga bog‘liq ekan. Shuning uchun har bir dori turini farmakopeya talabi bo‘yicha tekshirishdan tashqari, uni davolovchi ta’sirini ko‘rsatuvchi "test" bo‘yicha ham tekshirmoq

lozimdir.

Bu tekshirish dorivor moddaning qancha qismi, qanday tezlik bilan dori turidan tanaga ajralib chiqishini ko‘rsatadi. Eki boshqa so‘z bilan aytganda ta’sir qiluvchi moddalarning biologik samaradorligi bildiradi.

Hozir biologik samaradorlikni aniqlaydigan juda ko‘p usullar mavjuddir. Shular ichida aniq usul in vivo va in vitro usullari taklif etilgan.

Bunda dori turidan ta’sir qiluvchi moddalarning qon aylanish sistemasiga so‘rilish darajasi va tezligi aniqlaniladi. Bu usul hozir qabul qilingan va biofarmatsevtik nashriyotlarda keltirilgan va hozirgi paytda DF XI talabi bo‘yicha dori turlarini biologik moyilligini aniqlash shart.

Biologik samaradorlikni aniqlash quyidagi hollarda lozim:

- yangi dori turi ishlab chiqarilganda, dorini ma’lum yil saqlagandan so‘ng,
- bir necha xil dori turini bir-biri bilan taqqoslaganda (agar ta’sir qiluvchi moddasi bir xil bo‘lib tanaga yuborish yo‘llari turlicha bo‘lsa) ishlab chiqarish texnologiyasi farq qilsa va x.k.

Dorilarning biologik samaradorligini aniqlash ularning sifatini oshirishga, takomillashtirishga xizmat qiladi.

Biologik samaradorlikni aniqlash testi - bu dorining davolovchi ta’sirini o‘rganadi, dorivor moddaning davolovchi ekvivalenti haqida ma’lumot berish biologik moyillikni dori sifatini belgilashda eng muhim ko‘rsatkichlardan biridir.

Biologik moyillikni aniqlashning ikkita asosiy usuli bor.

1-usulda dorivor modda miqdorini ajralib chiqish tezligi va vaqti bilan bog‘liqligini o‘lchaydi.

2-usulda esa dori moddalarining farmakodinamik yoki bioximik reaksiyasi o‘rganiladi. Bu usul juda murakkab bo‘lib, ko‘proq birinchi usul qo‘llaniladi.

Dorilarni so‘rilish effekti farmatsevtik omillarga bog‘liq bo‘ladi va ular quyidagilardan iborat:

1. kimyoviy holatni tanlash
2. fizikaviy holati
3. yordamchi moddalarni so‘rilishi
4. bir vaqtda boshqa dorilarni qo‘llash
5. dori shaklini tanlash
6. yuborish yo‘lini tanlash
7. dorini aniq dozasini tanlash
8. fiziologik omillar

Yumshoq dori turlarini biosamaradorligini aniqlash yo‘llari

Surtmalarning asosiy sifat ko‘rsatkichlaridan biri bu ularning biosa maradorligidir. Bu ko‘rsatkichni aniqlash uchun 2 ta usul ishlatiladi**:** in vitro va in vivo. Surtmalarning biosamarodorligiga bir nechta omillar ta’sir qiladi. Ularning asosiylari:

a) asoslar - ya’ni tanlangan asosning tabiati, xususiyati. Hozirgi vaqtda asoslarning surtmalarning terapevtik kuchiga ko‘p tomonlama ta’siri tasdiqlangan.

v) dori moddalarning fizik-kimyoviy xususiyatlari: ya’ni disperslik, polimorfizm.

g) texnologik usullar.

A) Asoslarning ta’siri. Qator ilmiy tadqiqotlar natijalariga ko‘ra asos surtmalar biofaolligiga yuqori darajada ta’sir etuvchi omil ekanligi tasdiqlaydi. Asosan emulsion va gidrofil asoslar surtmalardan dori moddalarni so‘rilishini tezlatishi aniqlangan. Masalan**:** PGS tarkibli emulsion va bentonit asoslardan oltingugurt, anestezin, furatsillin, etakridin laktatlarning biosamaradorligi yuqori bo‘lishi ko‘rsatildi.

B) Moddalarning fizik-kimyoviy xususiyatlaridan maydalik darajasi va polimorfizm sezilarli darajada surtmalarning biosamaradorligiga ta’sir ko‘rsatadi.

V) Texnologik usullar - ya’ni surtma tayyorlash usuli ham ta’sir ko‘rsatadi. Masalan, turli xil texnologik usullar (mexanik, ultratovush, UPM-apparatlari yordamida) qo‘llanilish mumkin.

Albatta surtmaga dori moddalarni qo‘shish tartibi ham ahamiyatga ega. Masalan, protargol surtmasining biofaolligi uni asosga qo‘shish tartibi (ya’ni texnologiyasi) ga bog‘liq. Agar protargolni asosga kiritishdan oldin eritilmasa, uning terapevtik ta’siri namoyon bo‘lmaydi.

Shularni hisobga olgan holda albatta surtmalarning biosamaradorligini aniqlash muhim ahamiyatga ega.

Surtmalarning biosamaradorligini in vitro usulida aniqlash. Bu surtmalarning asosiy, uning terapevtik faolligini ifodalovchi, ko‘rsatkich hisoblanadi. In vitro usulida surtmalardan ta’sir etuvchi moddalarni ajralib chiqish tezligi baholanadi.

1-usul: Agar-agarga to‘g‘ri diffuziya usuli. Agar-agarga ta’sir etuvchi moddaga mos keluvchi reaktiv solinadi. Ta’sir etuvchi moddani agar-agarga diffuziya tezligi uning turli xil rangga bo‘yalganligiga qarab o‘lchanadi.

2-usul: Dori moddalarni membranalar orqali o‘tishiga asoslangan (Kruvchinskiy usuli). Kruvchinskiy usulida surtmalarni biosamaradorligi aniqlash moslamasi 4-laboratoriya mashg‘ulotida keltirilgan.

Dorivor moddalarni surtmalardan ajralib chiqish tezligini aniqlash uchun belgilangan vaqt oralig‘ida muhitdan namunalar olinib, maxsus formula orqali dori moddani necha foizi yoki gramm miqdori muhitga o‘tgani aniqlanadi va maxsus chizmalar yoki jadvallar tuziladi. Membrana sifatida sellofan plyonkasi qo‘llanilishi mumkin.

Surtmalarning biosamaradorligini in vivo usulida baholash in vitro usullari yordamida surtmalarning biosamaradorligini to‘liq baholanishi imkoniyatini bermaydi. Shuning uchun in vivo usullari qo‘llaniladi.

Ularning bir necha turlari ishlatiladi.

1. So‘rilgan dori moddalarni miqdorini aniqlash. Odamning yoki hayvonlarning terisiga belgilangan miqdorda surtma surtiladi va shu joyga bosim (100 mm simob ust) ta’siri ko‘rsatiladi.

Teri ostiga so‘rilgan moddalarning miqdori surtma namunalarining qoldig‘i bo‘yicha aniqlanadi (ya’ni teriga surtilgan surtmani namunasini va so‘rilmagan qoldig‘ining ayirmasi bo‘yicha).

2. Gistologik tekshirishlar bo‘yicha.

Laboratoriya ishi

1. Kruvchinskiy usulini qo‘llab borat kislotani 10% surtmasidan va efedrin gidroxlorid shamchasidan ajralib chiqish tezligiga asos ta'sirini hamda dorivor moddaning maydalik darajasini ko‘rsatgan ta’sirini o‘rganing.
2. Olingan natijalar bo‘yicha jadvalni to‘ldirish va chizma chizib, xulosa qiling.
3. Agar-agar geliga diffuziya usuli bilan salitsil kislotani 5% li surtmalarning biofaolligini baholang.

Ishni bajarish tartibi:

10 % borat kislotasining surtmasi vazelin, vazelin-lanolin (6:4), konsistent emulsion va PGSli emulsion asoslarda tayyorlanadi. Dori moddaning umumiy miqdori 5% dan yuqori bo‘lganligi sababli, borat kislotasini maydalash uchun 1 qismi 2 qism eritilgan asos bilan 2 daqiqa davomida maydalanadi. So‘ng asosning qolgan qismi qo‘shiladi.

Aniqlash mohiyati: borat kislotasining ajralib chiqishi naychali dializ usulida yarim o‘tkazuvchan (sellofan) membranadan tozalangan suvga o‘tishi o‘rganiladi. Turli asoslarda tayyorlangan surtmalar 5,0 gdan tekis qilib sellofanga surtiladi va dializ nayiga mahkamlanadi.

Yumshoq dori turlarini biosamaradorligini teng muvozanatli dializ (Kruvchinskiy) usuli bo‘yicha aniqlash

Dializ nayining va muhitining harorati 37^oC (0,5), dializ muhitining hajmi esa 25 ml. Kimyoviy shisha idishga dializ muhiti solinib, unga nay 2mm tushib turadigan qilib joylashtiriladi. Asbob 37^oC (0,5) haroratli termostatga qo‘yiladi va har 0,5; 1; 1,5 soatda 5 ml dializatdan namunalar olinadi. Dializatning hajmi o‘zgarmasligi uchun olingan namunaga teng miqdorda suv quyilib turiladi. Namunaga 10 ml oldindan fenolftalein bo‘yicha neytrallashtirilgan glitserin qo‘shiladi va 0,01 M natriy gidrooksid eritmasi bilan pushti rang hosil bo‘lguncha titrlanadi. So‘ng eritmasiga 5 ml neytrallashtirilgan glitserin qo‘shiladi va rangi o‘chib ketsa,

titrlash davom etadi.Shu tartibda oxirgi 5 ml glitserin rangini o‘zgartirmaguncha titrlanadi. 1 ml 0,01 M natriy gidrooksid 0,0006183 borat kislotasiga teng.

Borat kislotasining kontsentratsiyasini hisoblash tenglamasi:

$$S\ q\ \text{----------} \times 100\ \% = \frac{K \times T \times U_1 : 25}{U_2 \times a}$$

Bunda :

K- to’g’rilash koeffitsenti q 1,04;

T - 0,01M NaON eritmasi titri borat kislotasi bo‘yicha (0,0006183);

U_1- titrlashga ketgan 0,01M NaON eritmasining hajmi, ml;

25 - dializatning umumiy hajmi, ml;

U_2 - namunaga olingan dializat hajmi, ml;

a - surtmadagi ta'sir etuvchi moddaning miqdori, g.

Olingan natija bo‘yicha chizma chiziladi va asosning dorivor moddani surtmadan ajralib chiqish tezligiga ta'siri o‘rganiladi.

II. Yumshoq dori turilarini biosamaradorligini agar-agar geliga to‘g‘ri diffuziya usuli bilan aniqlash.

2% salitsil kislotasining surtmasi turli asoslarda tayyorlanadi:

1. Vazelin
2. Jelatin-glitserin

Aniqlash: avval 20 ml 2% agar-agar geli tayyorlanadi. Buning uchun idishga 0,4g agar-agar solinib, ustiga xona haroratidagi tozalangan suv quyiladi va 30 daqiqaga bo‘kish uchun qoldiriladi. So‘ng 1-2 daqiqa qaynatib, suv bilan hajmi 20 mlgacha yetkaziladi. Sovutilgan agar geliga 1 ml 5% temir (III) xlorid indikatori solinadi, aralashtiriladi va Petri idishi yoki bir xil diametrli probirkalarga iliq holda quyiladi. So‘ng muzlatgichga 10-15 daqiqaga qo‘yiladi va turli asoslardagi 2% salitsil kislotasi surtmalaridan 2 gdan probirkadagi 2% agar geli ustiga solinadi va 0,5; 1; 2 soat mobaynida salitsil kislotaning diffuziya tezligi millimetrli shkala yordamida binafsha ranga bo‘yalgan maydonini o‘lchash yordamida aniqlanadi.

3. Petri idishiga 3-5 mm qalinlikda 2% agar geli quyiladi va sovuganidan keyin bir xil chuqurcha hosil qilib 2 gdan 2% salitsil kislotasining surtmasi solinadi va 0,5, 1, 2 soatdan so‘ng bo‘yalgan maydon hajmi o‘lchanadi. Olingan natija bo‘yicha chizma chiziladi va diffuziya koeffitsenti (K) quyidagi tenglama orqali hisoblanadi:

$$K = \frac{U}{X};$$

Bunda :

U - diffuziya chuqurligi mm,

X - diffuziya vaqti,soat,

K - diffuziya koeffitsenti

Ikki xil aniqlash usullari orqali olingan natijalar solishtiriladi.

Topshiriqlarni bajarish uchun kerakli materiallar, asbob-uskunalar:

a) Dializ trubkasi (diametri 2sm),

b) Laklanmagan polietilen,

s) Petri kosachasi (2 ta), probirka (2 ta), suv hammomi,

d) Mor torozi, qo‘l torozi, toshlar, havonchalar,

i) Chinni kosachalar, plastmassadan tayyorlangan og‘zi keng idishlar (surtmalar uchun), etiketkalar yozish uchun qog‘oz.

Jelatin (1,0 gdan), glitserin (100,0 g), tozalangan suv, vazelin (200,0 g) salitsil kislotasi (2,0

g), vazelin moyi (10,0 g), natriy gidroksid 0,01 mol, 1% fenolftalein eritmasi, 5% temir xlorid eritmasi.

Talabalarni bilimini tekshirish uchun test savollari

1. Shamcha va surtmalarning biologik samaradorliguni aniqlashda qanday usullar bor?
a) 2% agar-agar geliga to‘g’ridan to‘g’ri diffyziya qilish usuli va eng muozanatli dializ (Kruvchinskiy)usuli
b) “Aylanuvchi kajava”asbobi yordamida biosamaradorlikni aniqlash
g) “Rezomat-1”asbobi yordamida biosamaradorlikni aniqlash
d) “Aylanuvchi kolba” asbobi yordamida biosamaradorlikni aniqlash
e) Kruvchinskiy asbobi to‘liq deformatsiyaga uchrashini o‘rganish

2. 2% agar-agar geliga to‘g’ridan to‘g’ri diffyziya qilish usuli nimaga asoslangan?
a) aniq dozadagi dorilarni ma’lum vaqt ichida membrana orqali o‘tishiga
b) dori moddani 2% agar-agar geliga diffyziya qilishda ta’sir etuvchi moddani spektrofotometrik usulida aniqlashga
g) 2% agar-agar geliga diffyziya qilgan ta’sir etuvchi modda miqdorini XI DF da keltirilgan tahlil usullaridan birida aniqlashga
d) 2% agar-agar geliga diffyziya qilgan ta’sir etuvchi modda miqdorini fotokolorometrik tahlil usulida aniqlashga
e) dori moddalarni turli indikatorlar bilan rangli reaktsiya hosil qilishiga

3. Dorilarni biologik samaradorligini farmakokinetik usulda o‘rganish qaysi usullar yordamida amalga oshiriladi?
a) in vivo, in vitro, in situ
b) in vivo, in vitro
g) in vivo, in situ
d) “Aylanuvchi kajava”usuli
e) Kruvchinskiy usuli

4. Dori vositalarini biosamaradorligiga ta’sir etuvchi farmasevtik omillarni keltiring?
a) dori moddani fizik-kimyoviy holati, dori shakli va yuborish usuli, yordamchi moddalar turi va miqdori, dori shaklini olishda qo‘llaniladigan texnologik jarayon
b) dorini maydalik darajasi va polimorf shakli
g) dorini eruvchanligini ta’minlovchi omillar
d) dori vositasini shakillanishida qo‘llaniladigan yordamchi moddalar turi va miqdori
e) dori shakli va yuborish yo‘llari

5. Surtma va shamchalarning biologik so‘rilish darajasini aniqlash usullarini ko‘rsating.
a) Kruvchinskiy va diffuziya usuli
b) Diffuziya va “aylanuvchi kajava” usuli
g) XI DF usuli
d) MTSHda keltirilgan usul
e) langebuxer usuli

6. Dorilar biosamaradorligiga ta’sir etuvchi farmatsevtik omillar:
a) dorivor modda tarkibi, biologik suyuqlikdagi o‘zgarishlar
b) dori turi, texnologik jarayon, dorivor modda va yordamchi modda tabiyati
g) biologik suyuqlik, pH
d) yordamchi modda va ta’sir etuvchi modda hosil qilgan kompleks birikmalar
e) dori modda turg’unligini ta’minlash

7. Dori vositalarni biosamaradorligiga ta’sir etuvchi farmatsevtik omillarni keltiring?
a) Dori moddani fizik-kimyoviy holati, dori shakli va yuborish usuli, yordamchi moddalar turi va miqdori, dori shaklini olishda qo‘llanilgan texnologik jarayon
b) Dorini maydalik darajasi va polimorf shakli
g) Dorini eruvchanligini ta’minlovchi omillar
d) Dori vositani shakllantirishda qo‘llaniladigan yordamchi modalar turi va miqdori
e) Dori shakli va yuborish usuli

8. Farmakokinetik usulning farmakodinamik usuldan farqi nima?
a) farqi yo‘q.
b) farqi bor.
g) farmakokinetika-organizmga so‘rilgan dori moddasini biosuyuqlikdagi miqdorini aniqlash, farmakodinamika-dori moddasini bevosita organizmga ta’sirini aniqlash.
d) farmakinetika- dori moddani farmalogik ta’siri bo‘yicha baholash, farmakodinamika – dori moddasining qondagi miqdorini aniqlash.
e) usullarning farqi har xil tajribalarda aniqlashdir.

9. In vitro usulining in situ usulidan farqi nima?
a) farqi yo‘q.
b) farqi bor.
g) in vitro - instrumental usul bo‘lib, asboblar yordamida moddalarni ajralishini aniqlasa,in situ usuli –hayvondan ajratilib olingan ichakda biofaol moddalarni ajralishini aniqlaydi.
d) in vitro usuli – dori moddasini hayvonlarga yuborish yo‘li orqali aniqlasa,in situ usuli– dori moddasini ajralib chiqishini asboblar yordamida aniqlaydi.
e) in vitro usuli instrumental usul bo‘lib,in situ usulga o‘xshamaydi

17 - LABORATORIYA MASHG‘ULOTI

SUYUQ DORI SHAKLLARINI BIOLOGIK SAMARADORLIGINI ANIQLASH

O‘qitish maqsadi: suyuq dori shakllarini biofarmatsevtik xossalari ko‘rib chiqiladi. Bunda dori moddasini ajralishini boshqarish haqidagi ma’lumotlar keltiriladi. Bu esa o‘z navbatida yangi dori terapiyasi yo‘nalishini ochib beradi.

Mavzuning ahamiyati: suyuq dori shakllaridan dori moddasining ajralib chiqishini baholashda ta’sir etuvchi dori vositasini ajralib chiqishi qobiliyatiga asoslangan holda aniqlanadi. Bugungi kunda kapsulalardan dori moddasini ajralib chiqish tezligini o‘rganadigan bir qator usullar ishlab chiqib amaliyotga taqdim etilgan.

Nazorat savollari**
1. Suyuq dori shakllarining ta’rifi va tasnifini bering
2 Suyuq dori shakllarining farmatsiyada tutgan o‘rni qanday?
3. Suyuq dori shakllarining afzallik va kamchiliklari
4. Dori shakllarini biosamaradorligini aniqlashda zamonaviy usullar

******Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“Charxpalak”** uslubidan foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**
1. in vitro va in vivo tajribalari haqida ma’lumotlarni daftarda aks ettirish.
2. in vitro usuliga oid ko‘rsatmalar va talablar qaysi adabiyotlarda aks ettirilgan.

3. Korrelyasiya koeffitsienti va uning ahamiyati

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“Zakovatli zukko” uslubi bo‘yicha olib boriladi.

“Zakovatli zukko” metodida mustaqil tayyorlash savollarini muhokamasini o‘tkazish uchun ko‘rsatma:

1.Metod o‘z xohishlarga ko‘ra shaxsiy imkoniyatlarni sinab ko‘rish istagida bo‘lgan talabalar uchun qulay imkoniyatni yaratadi;

2.Talabalar o‘qituvchi tomonidan berilgan savollarga qisqa muddatda (2 daqiqada!) to‘g‘ri va aniq javob qaytarishlari kerak;

3.Savollarni murakkabligi darajasiga ko‘ra talabalarga har bir to‘g‘ri bergan javoblarga ko‘ra ballar belgilanadi;

4.Yakuniy ballarning o‘rtacha arifmetik qiymatini topish asosida talabalarining tafakkur tezligi aniqlanadi;

5.O‘qituvchining yakunlash so‘zi. Bunda o‘qituvchi talabalarining javoblarini tahlil qilib, to‘ldiradi va baholaydi, shuningdek ularning shaxsiy imkoniyatlari to‘grisida aniq tasavvurga ega bo‘ladi va “Eng zakovatli zukko talabasi”ni e’lon qiladi.

Vaziyatli masalalar

Suyuq dori shaklining tahlilidan so‘ng uning biosamaradorligi past chiqdi, nima qilish kerak?

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

Eritmalar, emulsiyalar, suspenziyalar va turli dozalangan dori turlari (tabletkalar, granulalar, kapsulalar, pilyular va boshqalar) peroral qabul qilinadi. Ularning tarkibidagi dori vositasi oshqozon-ichak traktining turli qismlarida so‘rilishi mumkin, chunki uning membranasi shunga moslashgan bo‘ladi. Ammo, asosiy absorbsion organ bo‘lib ingichka ichakning yuqorigi bo‘limi hisoblanadi. Ma’lum bir darajada dorilar kislotali muhitda eriganda va muayyan tarqalish koeffitsientiga ega bo‘lganda absorbsion xususiyati namoyon bo‘lishi mumkin. Oshqozon-ichak traktining (OIT) peroral qabul qilingan dori vositasining absorbsiyasida zarur bo‘lgan bu ikki qismining anatomik va fiziologik xossasi fiziologiya va farmakologiya kurslarida bayon etilgan.

Suyuq dori shakllari

Eritmalar. Eritmalar biofarmatsevtik nuqtai nazardan qaralganda, boshqa dori turlariga qaraganda ko‘proq fiziologik va ta’sirli hisoblanadi. Eritma holida qabul qilingan dori vositalari yaxshi biologik samaradorlikka ega bo‘ladi, ya’ni tezroq so‘riladi va ta’siri tez boshlanadi. Bunga sabab dori vositasining dori turiga eritib qo‘shilganida deb hisoblanadi. Shuning uchun tayyorlanayotgan suyuq dori turida asosiy shart – uning *eruvchanlik parametri* hisoblanadi.

Eruvchanlik parametri har xil erituvchida dori vositasining farmakologik faolligi va ma’lum konsentratsiya oralig‘idagi ta’sirini aniqlash bilan belgilanadi.

Eruvchanlik moddaning kimyoviy strukturasi va uning erituvchi muhit bilan o‘zaro bog‘liqligi bilan bog‘liqdir. Dorilar texnologiyasida u dori vositasini dori preparatiga qo‘shish holatini belgilaydi. Absorbsiyaga eritmalarda dori moddasining eruvchanligidan tashqari, erituvchi tarkibi, uning pH muhiti, yopishqoqligi, yuza tarangligi kabi xossalari ham ta’sir etadi. Ma’lumki, tozalangan suv va boshqa erituvchilar chegaralangan eritish qobiliyatiga ega. Ko‘pincha eritmalar tayyorlashda erituvchi sifatida suv yoki suvga ko‘p moddalarning eruvchanligini yaxshilovchi etil spirti, glitserin, propilenglikol va boshq. qo‘shib qo‘llaniladi.

Shuningdek eruvchanlikni yaxshilash maqsadida kompleks hosil qiluvchilar, solyubilizatorlar, qo‘shimcha erituvchilar (mochevina, polivinilpirrolidon, polietilenglikol, dimetilsulfoksid) ishlatiladi. Bu moddalarning hammasi dori turining biosamaradorligiga o‘z ta’sirini ko‘rsatadi. Eruvchanlikni yaxshilagan holda ularning absorbsiyasini oshiradi, bu bilan ularning biosamaradorligini ham oshiradi. Ammo dori vositalari bilan komplekslar hosil qilib uni yomonlashtirishi ham mumkin.

Eruvchanlik va absorbsiya dori turlarini turg‘unligini boshqarib turuvchi o‘tkazuvchining pH muhitiga (masalan, kislotali pH muhiti alkaloid tuzlari uchun) ham bog‘liq. Yopishqoqlikni oshiruvchi moddala absorbsiyani sekinlashtiradi, chunki yuqori yopishqoqlikka ega suyuqliklar OIT da sekin tashiladi.

Dori shaklining biosamaradorlik darajasi faol dori vositasining ajralib chiqish va so‘rilishi tezligiga va oshqozon-ichak traktiga bilan ta’siriga uchrashi bilan aniqlanadi. Dori vositasining dori preparatidan ajralib chiqish tezligi va mos holda biologik samaradorligi asosida barcha peroral dori shakllarini quyidagi qatorga joylashtirish mumkin: *eritmalar – emulsiyalar – suspenziyalar – kukunlar- granulalar – tabletkalar*.

Muayyan xossalarga ega bo‘ladigan suyuq dorilarni yaratishda dori vositalarining quyidagi fizik-kimyoviy xossalarini yetarli o‘rganish lozim bo‘ladi: zichlik, eruvchanlik, ho‘llanish, hajmiy ko‘rsatkichlar, shuningdek ularning eritma tayyorlash texnologik jarayonida organik bog‘lar hosil qilishi.

Dori vositalarining eritmalarda qo‘llaniladigan asosiy xarakteristikalaridan biri hajm oshishi koeffitsienti (HOK) hisoblanadi. Analitik kattalik sifatida HOK M.B.Revzin, R.I.Alasheva, N.A.Kudakova va A.I.Bondarenko taklif etgan turli usullar bilan topilishi mumkin.

Bugungi kunda eksperimental tadqiqotlar natijasida bir qator o‘quv va ilmiy adabiyotlarda turli dori vositalarining suvli, spirtli va moyli eritmalardagi HOK ko‘rsatkichi keltirilgan.

Shuni ham esdan chiqarmaslik kerakki, dori vositasining kimyoviy strukturasi ularning dispers muhit bilan turli o‘zaro ta’sirini aniqlaydi va HOK ko‘rsatkichiga ta’sir ko‘rsatadi. Ma’lumki, noorganik tabiatli dori vositalarining suvdagi HOK ko‘rsatkichi, organik tabiatligiga qaraganda sezilarli darajada kam. Noorganik molekulalar kompakt va erituvchi strukturasi bilan oson qo‘shilib ketadi. Bir zaryadli kation saqlagan tuzlardan faqat ammoniy xloridni HOK ko‘rsatkichi bo‘yicha organik tabiatlilarga yaqinlashtirish mumkin. Bu o‘z navbatida uning molekulasining hajmi bilan tushuntiriladi.

Tarkibida kristallizatsion suv saqlagan noorganik dori vositalari soni kam emas. Kristallogidratlarda suvsizlantirilgan preparatlar bilan solishtirganda HOK ko‘rsatkichi kattaligii bo‘yicha yuqori va suv massasiga yaqin. HOK ga kimyoviy guruhlarning ta’siri ham juda qiziq. Ya’ni, aminogruppa tarkibidagi vodorodni metil gruppasiga almashtirish dori vositasining gidrofobligini sezilarli darajada oshishiga olib keladi va mos holda HOK ham oshadi. Masalan, natriy salitsilatda para holida joylashgan aminogruppa hisobiga HOK ko‘rsatkichi natriy aminosalitsilatdan 9,2% ga farqlanadi. Benzol halqasida gidroksil gruppalar sonining ortishi gidrofillikni oshiradi, ya’ni HOK kamayadi. U fenolga nisbatan rezorsinda u 11,9 , gidroxinonda 15,9, taninda 20,7% past bo‘ladi.

Polyarlikning kamayishi HOKning oshishiga olib keladi (masalan, aminokapron kislotasi organik kislotalar bilan solishtirilsa). Eriydigan sulfanilamidlar guruhida HOKga ta’sirni tiazol gruppasi bilan solishtirilganda faqat tiodiazol gruppasida (etazol-natriy) kuzatiladi.

Agarda dori preparati kompleks hisoblansa, unda HOK kattaligi o‘sha, ya’ni preparat tarkibida ko‘proq miqdorda bo‘lgan komponentga to‘g‘ridan-to‘g‘ri bog‘liq bo‘ladi. Masalan, quruq ekstraktlar tarkibida suyultiruvchi sifatida sut qandi bo‘ladi. Shuning uchun HOK ko‘rsatkichi, ekstragent moddalar hisobiga bir muncha pasaygan, mana shu sut qandiga bog‘liq bo‘ladi.

HOKning moddalar strukturasiga bog‘liqligi holati kuzatiladigan boshqa erituvchilarda (spirtli, moyli) ham kuzatiladi. Shunday qilib, turli dori vositalari turli HOK ko‘rsatkichiga ega bo‘lib, suyuq dori preparatlari tayyorlanganda hisobga olinishi kerak. HOK ko‘rsatkichlari bo‘yicha funksional gruppalar inkrementini va kukunsimon dori vositalar eritmasining zichligini

hisoblash mumkin. Ayniqsa, HOK ko‘rsatkichlaridan dorixona sharoitida og‘irlik hajm usulida murakkab suyuq dori turlari tayyorlanganda keng foydalaniladi.

Eritmalarning asosiy hajmiy xarakteristikalari bo‘lib quyidagilar hisoblanadi:

- erigan moddaning molyar hajmidek;
- parsional ortiqcha hajmlar;
- parsional to‘yingan molyar hajmlar.

Molyar hajmdek ko‘rinadigan kattaliklar dori vositasining kimyoviy strukturasiga, eritma zichligiga va HOK ga bog‘liq. Turli erituvchilar bilan olingan molyar hajmdek ko‘ringan hajmlar, dori vositasining eruvchanlik mexanizmini guvohi bo‘lishlari mumkin. Bu esa o‘z navbatida eritmalarning muayyan texnologiyasini ishlab chiqilayotganda asosiy jarayonlardan biri hisoblanadi.

DF BO‘YICHA ERUVCHANLIK JADVALI

Belgilangan atamalar	**1 g moddani eritishi uchun kerak bo‘lgan erituvchi (ml) miqdori**
Juda oson eriydi	1 ml gacha
Oson eriydi	1 ml dan to 10 ml gacha
Eriydi	10 ml dan to 30 ml gacha
Ma’lum qismda eriydi	30 ml dan to 100 ml gacha
Kam eriydi	100 ml dan to 1000 ml gacha
Juda kam eriydi	1000 ml dan to 10000 ml gacha
Amalda erimaydi	10000 ml dan kip

Laboratoriya ishi

1. Mahalliy ishlab chiqaruchi tomonidan ishlab chiqilgan 3% vodorod peroksid eritmasini biosamaradorligiga erituvchi muhitining ta’sirini aniqlang;
2. Turli xil ishlab chiqaruvchilar tomonidan ishlab chiqilgan ushbu eritmani olingan natijalari bilan taqqoslang;
3. Furatsillin eritmasini ikki xil erituvchi (tozalangan suv va 0,9% natriy xlor eritmasi) bilan tayyorlang va biologik samaradorligini aniqlang
4. Olingan natijalar bo‘yicha umumiy xulosa chiqaring.

Ishni bajarish tartibi:

Eritmalarni tayyorlash quyidagi bosqichdan iboratdir:

a) "A" va "B" ro‘yxatiga kiruvchi moddalarning dozasini tekshirish;
b) erituvchining miqdorini aniqlash;
v) eritish;
g) filtrlash, suzish;
d) jixozlash;
e) sifatini baholash

Misol uchun:

Rp: Solutionis Cupri sulfatis 2% - 200 ml
D.S. Yuvish uchun.

Mis sulfat suvda yaxshi eriydi (1:3), lekin kristallari yirik va yomon xo‘llanish xossasiga ega bo‘lgani uchun erish sekin boradi. Bu jarayonni tezlashtirish uchun mis sulfatni xovonchada maydalanadi va issiq 80-90°C suv ishtirokida eritiladi. Tayyor eritma shisha idishga paxta orqali suzib beriladi.

Talabalarni bilimini baholash uchun test savollari

1. **“Erish” - ...**

a) standart sharoitda muayyan vaqt davomida dori shaklidan eritmaga o‘tishi lozim bo‘lgan ta’sir etuvchi va yordamchi moddalar miqdori;

b) standart sharoitda muayyan vaqt davomida (45 daq.) suyuq dori shaklidan eritmaga o‘tishi lozim bo‘lgan ta’sir etuvchi modda miqdori;
v) standart sharoitda muayyan vaqt davomida (45 daq.) ta’siri uzaytirilgan dori shaklidan eritma yoki qonga o‘tishi lozim bo‘lgan ta’sir etuvchi modda miqdori;
g) standart sharoitda muayyan vaqt davomida dozalangan dori shaklidan eritmaga o‘tishi lozim bo‘lgan ta’sir etuvchi modda miqdori.

2. Agar DF keltirilgan xususiy maqolada boshqa ko‘rsatmalar bo‘lmasa, erituvchi muhit sifatida nima ishlatiladi?
a) in’yeksiya uchun suv;
b) tozalangan suv;
v) 0,1 mol/l ishqor eritmasi (NaOH);
g) 0,1 ml/l HCl eritmasi.

3. Erituvchi muhit sifatida ishqor eritmalaridan foydalanish mumkinmi?
a) umuman mumkin emas;
b) ha, me’yordagi sharoitlarni imitatsiya qilish uchun foydalanilsa bo‘ladi;
v) ha, ichish uchun mo‘ljallangan suyuq dori shaklarini “Erish” ko‘rsatkichini yaxshilash uchun ishlatsa bo‘ladi;
g) to‘g‘ri javob berilmagan.

4. Erituvchi muhit sifatida bufer eritmalaridan foydalanish mumkinmi?
a) umuman mumkin emas;
b) ha, me’yordagi sharoitlarni imitatsiya qilish uchun foydalanilsa bo‘ladi;
v) ha, ichish uchun mo‘ljallangan suyuq dori shaklarini “Erish” ko‘rsatkichini yaxshilash uchun ishlatsa bo‘ladi;
g) ha, faqat ichakdagi sharoitlarni imitatsiya qilish uchun foydalanilsa bo‘ladi.

5. Oshlovchi moddalarni eritmalari qaysi eritmalarga kiradi?
a) yarimkolloid;
b) chin;
v) suspenziya;
g) emulsiya.

6. Protargol va kollargol eritmalari qanday idishlarda beriladi?
a) qo‘ng‘ir flakonlarda
b) oddiy flakonlarda
v) polietilen bankalarda
g) og‘zi keng idishlarda

7. Jelatina eritmasi DF ko‘rsatmasiga binoan qaysi usulda tayyorlanadi?
a) og‘irlik hajm bo‘yicha;
b) og‘irlik bo‘yicha;
v) byuretka moslamasidan foydalanib;
g) hajm bo‘yicha.

8. Jelatinni bo‘ktirish uchun o‘ziga nisbatan necha barobar ko‘p suv olinadi?
a) 4-10 barobar;
b) ikki barobar;
v) uch barobar;
g) olinmaydi.

9. Kolloid eritmalarni qanday yo‘l bilan mexanik zarrachalaridan tozalanadi?

a) shisha filtr orqali filtrlab;
b) filtr qog’oz orqali filtrlab;
v) paxta orqali filtrlab;
g) keramik filtrlar orqali filtrlab.

10. Kollargol, protargol moddalardan eritmalar tayyorlanganda, qanday eritmalar hosil bo‘ladi?

a) kolloid eritmalar;
b) chin eritmalar;
v) suspenziyalar;
g) YUMB lar

18-LABORATORIYA MASHG‘ULOTI

SUSPENZIYA DORI SHAKLINING BIOLOGIK SAMARADORLIGINI ANIQLASH

O‘qitish maqsadi: suspenziya, maydalik darajasi, erituvchi muhit, stabilizator haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularni sifatini tegishli MH asosida sifatini baholashni o‘rganish, ularning biologik samaradorligini DF ko‘rsatmasiga binoan baholash

Mavzuning ahamiyati: Peroral dori shakllari, jumladan suspenziyalarni tayyorlashda dorivor moddaning maydalik darajasi, suspeziya dori moddasining ajralib chiqishini baholashda ta’sir etuvchi dori vositasini ajralib chiqishi qobiliyatiga asoslangan holda aniqlanadi. Bugungi kunda dori moddasini ajralib chiqish tezligini o‘rganadigan bir qator usullar ishlab chiqib amaliyotga taqdim etilgan.

Nazorat savollari**

1. Suspenziyaa dori shaklini tayyorlashda ishlatiladigan yordamchi moddalar va ularning tabiati
2. Yordamchi moddalarni suspenziyaga qo‘shishdan maqsad nima?
3. Yordamchi moddalarning klassifikatsiyasi va ularni dori shaklida tutgan o‘rni
4. Dori shakllarini biosamaradorligini aniqlashda zamonaviy usullar
5. Suspenziyalarga qo‘yilgan talablar
6. Tabletkalarni terapevtik samaradorligiga yordamchi moddalarning ta’siri

****Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“Loyiha” uslubidan** foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**

1. in vitro va in vivo tajribalari haqida ma’lumotlarni daftarda aks ettirish.
2. in vitro usuliga oid ko‘rsatmalar va talablar qaysi adabiyotlarda aks ettirilgan.
3. Korrelyasiya koeffitsienti va uning ahamiyati

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“SWOT-tahlil” metodi” grafik organayzer uslubi bo‘yicha olib boriladi.

Mazkur metod mavjud nazariy bilimlar va amaliy tajribalarni tahlil qilish, taqqoslash asosida muammoni hal etish yo‘llarini topishga, bilimlarni mustahkamlash, takrorlash, baholashga, mustaqil, tanqidiy fikrlashni, nostandart tafakkurni shakllantirishga mo‘ljallangan.

S – (strength)	• кучли томонлари
W – (weakness)	• заиф, кучсиз томонлари
O – (opportunity)	• имкониятлари
T – (threat)	• тўсиқлар

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

Suyuq geterogen dispers sistemalar. Emulsiya va suspenziya holida qo‘llaniladigan dorivor vositalar absorbsiyasi asosn ingichka ichakning yuqorigi qismida boradi, chunki oshqozonda ular suvda yetarli eruvchanlikni namoyon qilmaydilar. Bunday preparatlarning suyuq holati ularning absorbsiya joyida tez o‘tishiga, oshqozon ichak traktining sekretsiyasining ko‘tarilishiga va peristaltikani qo‘zg‘alishiga ta’sir ko‘rsatadi. Dori vosistasining oshqozondan ichakka o‘tish tezligiga emulsiyalarning tarkibidagi lipidlar va yopishqoqlik to‘siq bo‘ladi, shuningdek suspenzion sistemalarda ham. Bu dori turlari tarkibidagi yordamchi moddalar ichak membranasi bilan o‘zaro ta’sirga kirib dori vositalarining membrana orqali o‘tishini yaxshilaydi.

Emulsiya va suspenziyalarda dori vositasining ajralib chiqishi va transportirovkasida asosiy o‘ringa ega dori vositasining fizik-kimyoviy xossalari quyidagi tenglamada ifodalanadi:

Ingredientlarning dispers muhitda eruvchanligi qobiliyati. Suyuq geterogen sistemalarda disperslik darajasini yaxshilashda ko‘p hollarda texnologik qarash nuqtai nazaridan qaralganda etanol, sorbitol, glitserin, propilenglikol, dimeksid va boshq. qo‘shiladi. Bu moddalar absorbsiyani tezlashtiradi va kattalashtiradi.Ya’ni birinchidan, suspendirlangan moddalarning eruvchanligi hisobiga, ikkinchidan esa, o‘zining katta lipofilligi hisobiga dori moddasini membranadan o‘tishini osonlashtiradi.

Yuza kattaligi. Suspenziyalarda yuza kattaligi dispers zarrachalarga kattaligiga bog‘liq bo‘ladi. Absorbsiya nuqtai nazaridan qaralsa, suspenziyalar eritmalar va tabletkalar orasida turadi, chunki dorivor modda suspenziyalarda to‘liq erimagan holatda bo‘ladi, ammo ajralib chiqish muhiti (parchalanishi) va namlanish holatlari mavjud emas.

Suspendirlangan dorivor moddalar zarrachalarining yuzadagi kattaligi ularning erishida va absorbsiyasida hal qiluvchi omil hisoblanadi. Zarrachalarni maydalash yo‘li bilan ularning eruvchanligi sezilarli darajada yaxshilanmaydi, eritish tezligi esa sezilarli ortadi. Eritishning tezlashishi uning diffuziya qonunlari asosida amalga oshsa ham absobsiyasini tezlatishga olib keladi.

Zarrchalarning o‘lchamlari kattaligining kamaytirilish u nafaqat texnologik nuqtai nazardan, balki, BS nuqtai nazardan ham o‘ziga xos chegaraga ega bo‘ladi. Masalan, zarrachalarining kattaligi 12 va 6 nm bo‘lgan trimeoprimsulfametoksazolni qabul qilinganda ularning farqi kuzatilmagan, shu bilan birga 5 va 3 nm u umuman mavjud bo‘lmagan. Bunga sabab dori moddasining juda kuchsiz namlanish qobiliyatiga egaligidir.

Yuqori BS ta’minlash uchun zarracha kattaligi emas, balki zarrachalar o‘lchami va dispers muhitning sirt tarangligi yuzasining o‘zaro ta’siriga bog‘liq faol yuza hal etuvchi hisoblanadi. Bu holat tarkibida ko‘p miqdorda shilliq moddalar saqlagan dori absorbsiyasi nima uchun tabletkalarga nisbatan sekinroq amalga oshishini tushuntiradi.

Laboratoriya mashg‘uloti

1. Oltingugurt suspenziyasini maydalik darajasi ikki xil 0,1 mkm va 100 mkm kattalikda tayyorlang

2. Tayyor suspenziyalarni zarrachalarining cho‘kish tezligini aniqlang va biosamaradorligini baholang
3. Olingan natijalarni daftaga kiriting va xulosa yozing

Ishni bajarilish tartibi:

Suspenziyalar turg‘unligiga ta’sir etuvchi eng muhim omil qattiq modda zarrachalarining o‘lchami hisoblanadi: modda qanchalik yaxshi maydalangan bo‘lsa, suspenziya shuncha turg‘un bo‘lib, dozalash ham aniqroq, terapevtik ta’siri samaraliroq bo‘ladi.

Rp: Sulfuris praecipitati 4,0
Spiritus aethylici 10 ml
Glycerini 15,0
Aq. purif. ad 180 ml
M.D.S. Sirtga.

Hovonchada 4 g oltingugurt, 2 g glitserin bilan maydalanadi. So‘ng qolgan glitserin va suv qo‘shib shisha idishga chayib quyiladi. 10 ml 90% li etanol va oxirida suspenziyaga 0,4 g kaliyli sovun qo‘shiladi va yaxshilab chayqatiladi.

Suspenziyalar biofarmatsevtik baholash

Resuspendirlanish. Suspenziya 24 soatdan so‘ng 15—20 soniya chayqatilganda, 3 sutkadan so‘ng esa 40—60 soniya chayqatilganda o‘zining asl holini tiklashi, ya’ni zarrachalar bir xilda tarqalishi lozim.

Dispers faza zarrachalarnning bir xilligi. Zarrachalar o‘lchami mikroskopda ko‘rilganda ularning o‘lchami xususiy maqolada ko‘rsatilgan darajadan oshib ketmasligi kerak.

Talabalarni bilimini baholash uchun test savollari

1. Suspenziya hosil qiladigan moddalarni ko‘rsating.
a) kamfora;
b) protorgol;
v) magniy sulfat;
g) pepsin.

2. Suspenziyalarga geterogen sistemalar kabi unga kinetik va sedimintatsion beqarorlik mansub. Gidrofob xossali moddalar bilan tayyorlangan suspenziyani turg‘unligini oshiruvchi moddani ko‘rsating:
a) natriy xlor;
b) borat kislota;
v) natriy sulfat;
g) emulsiyali mum;

3. Deryagin qoidasi bo‘yicha suspenziyalarda dori moddasini maydalash uchun ketadigan yordamchi suyuqlikning miqdori qanday o’lchanadi?
a) dori moddaga nisbatan teng yarim miqdorda;
b) 30% gacha;
v) 25 % gacha;
g) dori moddaga nisbatan teng miqdorda.

4. Suspeziyalarning biofarmatsevtik parametrlari qaysi ko‘rsatkichlar asosida baholanadi?
a) zarrachalarning o‘lchami, qovushqoqligi;
b) turg‘unligi, zarrachalarning o‘lchami;

v) suspenziyalarning biofarmatsevtik ko‘rsatkichlari mavjud emas;
g) pH muhiti, turg‘unligi, zarrachalarning o‘lchami.

5.Ko‘rsatilgan moddani qaysi birlariga jelatozani stabilizator sifatida ishlatish mumkin?
a) kamfora, mentol, fenilsalitsilat;
b) magniy oksid, oq gil, oltingugurt;
v) magniy karbonat, kraxmal, borat kislota;
g) rux oksidi, talk, vismut nitrat.

6.Yuborish yo‘llari, biotransformatsiya, qon oqsillari bilan bog‘lanishini, tarqalishini va dori moddasini chiqib ketishini quyidagi fan o‘rganadi:
a) farmakokinetika;
b) biofarmatsiya;
v) farmakologiya;
g) farmakodinamika.

7.Dori vositalarining biologik samaradorligi qaysi usul orqali aniqlaniladi?
a) farmakokinetik;
b) fotometrik;
v) farmatsevtik;
g) spektrofotometrik.

8.Klinikagacha sinovlar olib boriladi:
a) hayvonlarda;
b) sog‘lom insonlarda;
v) shifoxonada davolanilayotgan kasal insonlarda;
g) in vitro.

9.Dori moddasi ichilgandan so‘ng, uning so‘rilishi quyidagilarga bog‘liq:
a) dori vositasining shakliga, bemorning oshqozon-ichak traktining holatiga;
b) dori vositasining shakliga va uning yuborish yo‘llariga;
v) dori vositasining shakliga, bemorning yurak-qon tomir tizimining holatiga;
g) dori moddasi ichilgandan so‘ng, uning so‘rilishiga hech qanday omillar sabab bo‘lmaydi.

19-LABORATORIYA MASHG‘ULOTI

EMULSIYA DORI SHAKLINING BIOLOGIK SAMARADORLIGINI ANIQLASH

O‘qitish maqsadi: emulsiya, moy zarrachalarining o‘lchami, erituvchi muhit, emulgator haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularni sifatini tegishli MH asosida sifatini baholashni o‘rganish, Ularning biologik samaradorligini DF ko‘rsatmasiga binoan baholash

Mavzuning ahamiyati: Peroral dori shakllari, jumladan emulsiyalarni tayyorlashda moy turi, dorivor moddani moy tarkibiga kiritish, emulgatorlarni tanlash. Emulsiya dori moddasining ajralib chiqishini baholashda ta’sir etuvchi dori vositasini ajralib chiqishi qobiliyatiga asoslangan holda aniqlanadi.

Nazorat savollari**
1. Suspenziyaa dori shaklini tayyorlashda ishlatiladigan yordamchi moddalar va ularning tabiati
2. Yordamchi moddalarni suspenziyaga qo‘shishdan maqsad nima?
3. Yordamchi moddalarning klassifikatsiyasi va ularni dori shaklida tutgan o‘rni

4. Dori shakllarini biosamaradorligini aniqlashda zamonaviy usullar
5. Suspenziyalarga qo‘yilgan talablar
9. Tabletkalarni terapevtik samaradorligiga yordamchi moddalarning ta’siri

Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“Aqliy hujum” uslubidan foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**

1. Emulsiyalarni in vitro va in vivo tajribalari haqida ma’lumotlarni daftarda aks ettirish.
2. in vitro usuliga oid ko‘rsatmalar va talablar qaysi adabiyotlarda aks ettirilgan.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“SWOT-tahlil” metodi” grafik organayzer uslubi bo‘yicha olib boriladi.

Mazkur metod mavjud nazariy bilimlar va amaliy tajribalarni tahlil qilish, taqqoslash asosida muammoni hal etish yo‘llarini topishga, bilimlarni mustahkamlash, takrorlash, baholashga, mustaqil, tanqidiy fikrlashni, nostandart tafakkurni shakllantirishga mo‘ljallangan.

S – (strength)	• кучли томонлари
W – (weakness)	• заиф, кучсиз томонлари
O – (opportunity)	• имкониятлари
T – (threat)	• тўсиқлар

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

Emulsiya (Emulsa. Emulsiones) – dispers faza va dispers muhitdan tashkil topgan mikrogeterogen sistema bo‘lib, bir-birida juda kam yoki mutlaqo erimaydigan suyuqliklar aralashmasiga aytiladi.

Emulsiyalarning fizik, kimyoviy va mikrobiologik turg‘unligi muammolari bu dori turi texnologiyasida asosiy hisoblanadi.

Emulsiyalar turg‘unligi emulgatorlarning tabiatiga, dispers muhitga va moyli fazaga, moy, suv va emulgator nisbatiga, tayyorlash texnologiyasiga, uni ishlatish usuliga, emulgatorlarni (YUFM,YUMB va boshq.) bog‘liq bo‘ladi. Qo‘yilgan maqsadlardan kelib chiqib, emulsiyalar tarkibidan dori moddasi tez va to‘liq ajralish qobiliyatiga ega bo‘lishi yoki ta’siri uzaytirilgan bo‘lishi lozim. Yuqoridagi bu omillar emulsiyalar tarkibini va texnologiyasini ishlab chiqishda hisobga olinishi zarur. Bunda YUFMlarning va erituvchilarning dorilarning biosamaradorligiga ta’siri bo‘lishi mumkinligini unutmaslik lozim. Masalan, propilenkglikol, polietilenoksid (PEO), dimetilsulfoksid, glitserin membrananing struktura holatiga va ichki to‘qima suviga ta’sir ko‘rsatadi. Glyukokortikoidli retseptorlar eritmaning ionli kuchiga, kalsiy va magniy ionlari konsentratsiyasiga, xelat moddalarga, glitseringa sezgir bo‘lishadi. Ya’ni yordamchi moddalarni qo‘shish so‘rilishni va terapevtik ta’sirni kuchaytirishi yoki pasaytirishi mumkin.

Emulsiyalarni YUFMlarning alohida guruhlari bilan turg‘unligi oshirilganda emulsiyalarning dispersligi, turg‘unligi, solishtirma elektr o‘tkazuvchanligi m/s va s/m emulgatorlarini gidrofil-lipofil balansiga bog‘liq ekanligi aniqlangan. Gidrofil-lipofil balansli emulgatorlar nomenklaturasi juda kam. Shunga qaramasdan emulsiyalar tarkibini kritik gidrofil-lipofil balansi asosida aniqlash eng asosiy va ko‘p qo‘llaniladigan usullar qatoriga kiradi.

Emulsiyalarning muayyan tarkibini ishlab chiqishda triangulyar diagramma usuli ham qo‘llaniladi. Ammo, bu uslub ko‘p qirrali izlanishlar natijalari bo‘lib, ko‘p axborot bersa ham, uni bajarish qiyinligi bu usulni qo‘llashni chegaralab qo‘yadi.

Emulsiyalar tarkibini tanlashning eng istiqbolli usullaridan biri inversiya fazasining haroratini aniqlash asosidagi usul hisoblanadi. Fazalar hajm, haroratga bog‘liq bo‘lib, Bankroft qonuniga bo‘ysunadi. Qattiq emulgatorlar bilan stabilizatsiya qilingan emulsiyalarda inversiya fazasi muomalasi zarrachalarning namlanishining ikki faza oralig‘idagi nisbatiga bog‘liq bo‘ladi.

Ba’zi bir adabiyotlarda emulsiyalarning turg‘unligi unga ikki xil m/s va s/m emulgatorlarini qo‘shish hisobiga oshirish mumkinligi keltirilgan. Bunda emulgatorlar orqali tartibli uchinchi faza yuzaga keladi. Bu fazalar elektron mikroskopiya va strukturaviy rengten tahlillari bilan o‘rganilgan. Moddalarning suyuqkristallik (mezomorf) holati deb, suyuqlik va qattiqlik xossalari orasidagi struktura holati tushiniladi. Bunda krisstallarda molekulalar tartibli joylashgan bo‘ladi. Suyuq kristallarda esa, molekulalarga mo‘ljal tartibli bo‘ladi, ammo ularning joylashishida korrelyasiya bo‘lmaydi. Bunda molekulalar o‘zaro aralashib ketishi mumkin, lekin mezofazalarda turli yo‘nalishlardagi fizik xossalarni tavsiflovchi anizotropiya saqlanadi.

Liotrop suyuq kristallar ikki yoki undan ko‘p komponentli sistemalar bo‘ladi. Ular YUFM larning difil molekulalarini suvda yoki boshqa polyar erituvchilarda erigan eritmalarida hosil bo‘ladi. Ular o‘z navbatida suv bilan aralashadi. Suyuq kristallar turli holatda (mezofazada) uchrashi mumkin. YUFMlar turidan va qo‘shilgan suv miqdoridan kelib chiqib liotrop fazalar turli strukturalar hosil qilishi mumkin.

Sferik mitsellalardan farqli o‘laroq suyuq liotrop kristallar ko‘proq YUFM molekulasini zich qadoqlash qobiliyatiga ega bo‘ladi va ko‘proq anizotropiya holati kuzatiladi. Natijada bu holatlar sfera ko‘rinishisiz shaklga ega bo‘ladi va o‘zaro bo‘shliq orqali to‘r hosil qiladi.

Shunday qilib, emulsiya texnologiyasini ishlab chiqishda quyidagi masalalarni yechish talab etiladi: muayyan tarkib tanlash, tayyorlash texnologiyasi jarayonini aniqlash, muayyan dispergirlash usulini qo‘llash va kerakli dastgohlar bilan ta’minlash.

Muayyan tarkib tanlash bilan texnologiyani soddalashtirish mumkin bo‘ladi. Masalan, kritik gidrofil-lipofil balansi saqlanganda o‘zi emulgirlash xossasiga ega bo‘ladi va natijada gomogenizatorlarni qo‘llash kerak bo‘lmay qoladi. Texnologik jarayonni to‘g‘ri tanlashga harorat rejimi, emulgatorlarni asosga kiritish va ularni birlamchi lokalizatsiya qilish, emulsiyalarni qaytmas fazalarda olish va boshq. kiradi. Bir qator hollarda bu emulsiyalarning xossalariga ta’sir ko‘rsatishi mumkin, ammo emulgirlashda energetik sarfni kamaytirib dispergirlash effektini oshiradi. Dispergirlash usulini va dastgohlarni tanlash, shuningdek uni qo‘llash ko‘pgina adabiyotlarda keltirilgan.

Laboratoriya mashg‘uloti

1. 100 ml moyli emulsiya tayyorlang;
2. Tayyor emulsiyalardagi moy zarrachalarining o‘dchamini mikroskop ostida tekshiring;
3. Sentrefugada 1500 ayl.daq. tayyor emulsiyani qavatlanishini tekshiring
4. Olingan natijalarni daftaga kiriting va xulosa yozing

Ishni bajarilish tartibi:

Rp: Emulsi oleosi 120,0
Camphorae 2,0
M.D.S. 1 osh qoshiqdan kuniga 3 mahal ichilsin.

Hisoblash: Shaftoli moyidan -12,0
Kamforadan — 2,0
Jelatozadan — 7,0
Birlamchi suv — 10,5ml
Ikkilamchi suv — 90,5 ml

122-(12+2+7+10,5) = 90,5ml
Umumiy og‘irlik 122 g

Chinni kosachaga 12 g bodom yoki shaftoli moyi solinadi. Olingan moy suv hammomida 40—50°C haroratgacha qizdirilib, unda 2 g kamfora eritiladi. Hovonchada 7 g jelatoza maydalanadi va ustiga sovutilgan kamforaning moyli eritmasi solinib yaxshilab aralashtiriladi. Hosil bo‘lgan massaning ustiga tezda 9,5 ml suv solinadi va birlamchi emulsiya hosil bo‘lguncha aralashtiriladi. Birlamchi emulsiya hosil bo‘lganini tekshirib ko‘rilgandan so‘ng qolgan suv oz-ozdan aralashtirib turgan holda qo‘shiladi. Tayyor emulsiya shisha flakonga suziladi va og‘irligi 122 g ra yetkaziladi.

Emulsiya biosamaradorligini tekpshrish

1. Mikroskopda dispers faza o‘lchamini bir xilligi tekshiriladi. Bunda katta zarrachalar bo‘lmasligi kerak.
2. Qavatlanishi 1500 ayl/daq. tezlikda sentrifugalanadi. Qatlamlarga ajralmasligi kerak.
3. Termik turg‘unligi termosgatda 50°C da tekshirilatsi.
4. Qovushqoqligi viskozimetrlarda aniqgsanadi.

Kelajakda emulsiyalarni dori shakli sifatida rivojlantirishning 3 ta yo‘nalishi ko‘zda tutilgan:
1. Emulsiya tayyorlashda kichik mexanizatsiyalarni qo‘llash (dispergator, gomogenizatorlar);
2. Emulgatorlar ko‘lamini kengaytirish;
3. Emulsiya sifatini baholashning yangi usullarini joriy etish.

Talabalarni bilimini baholash uchun test savollari

1.Emulsiya bu:
a) o‘zaro aralashmaydigan suyuqliklar aralashmasi (moy va suv);
b) qattiq dispers faza va suyuq dispers muhitdan tashkil topgan dori turi;
v) ion molekulyar sistemalar;
g) eritmalarda tarqalgan makromolekular yoki makroionlar majmui.

2.Emulsiya tayyorlash uchun moy turi ko‘rsatilmagan bo‘lsa, qaysi moy ishlatiladi.
a) shaftoli moyi;
b) vazelin moyi;
v) parafin;
g) efir moylari.

3.Emulsiyaning biofarmatsevtik parametrlari qaysi ko‘rsatkichlar asosida baholanadi?
a) moy va dorivor modda zarrachalarning o‘lchami, qovushqoqligi;
b) turg‘unligi, dorivor modda zarrachalarning o‘lchami;
v) emulsiyaning biofarmatsevtik ko‘rsatkichlari mavjud emas;
g) pH muhiti, turg‘unligi, moy va dorivor modda zarrachalarning o‘lchami.

4. Biofarmatsiya fanining asosiy vazifasi nimadan iborat?
a) Dorilarni odam va hayvon organizmining biologik faolligiga ta’sir ko‘rsatadigan omillarini o‘rganish va shunga binoan terapevtik unumdorligini oshirish va qo‘shimcha ta’sirini kamaytirish;
b) Dorilarni hayvonlarning biologik faolligiga ta’sir ko‘rsatadigan omillarini o‘rganish va shunga binoan terapevtik unumdorligini kamaytirish;
v) Dorilarni odam va hayvonlarning biologik faolligiga ta’sir ko‘rsatadigan omillarni o‘rganish va shunga binoan terapevtik unumdorligi va qo‘shimcha ta’sirini oshirish;
g) Dorilarni odam va hayvonlarning biologik faolligiga ta’sir ko‘rsatishini o‘rganish va shunga binoan qo‘shimcha ta’sirini kamaytirish.

5. Dorilarning biologik faolligiga ta’sir etadigan omillarni o‘rgangan dastlabki

namoyondalar kimlar?
a) Gippokrat (e.a. 460-370 y.) dorilar faolligi uning turi va tayyorlanish jarayoniga bog‘liq;
b) Borzunov E.E. (e.a. 460-370 y.) dorilar faolligi uning turi va tayyorlanish jarayoniga bog‘liq;
v) Maxkamov S.M. (e.a. 460-370 y.) dorilar faolligi uning turi va tayyorlanish jarayoniga bog‘liq;
g) Gippokrat (e.a. 460-370 y.) dorilar faolligiga hech qanday omillar ta’sir etmaydi.

6. Galen va Ibn Sinolarni biofarmatsevtik qarashlari nimalardan iborat edi?
a) Dorilarning faolligi uning maydalik darajasiga bog‘liq;
b) Dorilarning faolligi uning molekulyar massasiga bog‘liq;
v) Dorilarning faolligi uning qadoqlanishiga bog‘liq;
g) Dorilarning faolligi uning saqlanishiga bog‘liq.

7. Dorilarning so‘rilishiga ta’sir etadigan omillar?
a) Bemorning yoshi, jinsi, tananing holati;
b) Dorining yuborilish yo’li;
v) Dori shakli;
g) Eruvchanligi.
8. Biosuyuqlikka o‘tgan dori qanday qonunga asosan so‘riladi?
a) Diffuziya;
b) Osmos;
v) Vant-Goff;
g) Dializ.

9. Emulgatorlar bu - ...
a) dorivor eritmalarining oksidlanish tezligini kamaytiradigan moddalar;
b) dori vositalarini mikroblardan himoya qiluvchi moddalar;
v) dori moddalarini eruvchanligini oshiruvchi moddalar;
g) dori vositalarini organizmda uzoq vaqt bo‘lishini ta’minlovchi moddalar.

10. Stabilizatorlar bu - ...
a) konservantlar, antioksidantlar, solyubilizatorlar;
b) antioksidantlar, pH stabillovchilar, emulgatorlar, to‘ldiruvchilar;
v) konservantlar, antioksidantlar, pH stabillovchilar, agregativ barqarorlikni oshiruvchi stabilizatorlar;
g) parchalovchi, to‘ldiruvchi, sirpantiruvchi moddalar.

20-LABORATORIYA MASHG‘ULOTI

IN’EKSION ERITMALARNING SIFAT KO‘RSATKICHLARI VA ULARNING BIOLOGIK SAMARADORLIGINI ANIQLASH

O‘qitish maqsadi: in’eksion eritma, in’eksiya uchun suv, erituvchi muhit haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularni sifatini tegishli MH asosida sifatini baholashni o‘rganish, ularning biologik samaradorligini DF ko‘rsatmasiga binoan baholash

Mavzuning ahamiyati: Tomir orqali yuboradigan dori shakllari tayyorlashda erituvchi muhitning turi, dorivor modda, dorivor moddani eritish, sterilizatsiya vaqtlarini tanlash. In’eksion eritmalardan dorivor moddani ajralib chiqishini baholashda ta’sir etuvchi dori vositasini ajralib chiqishi qobiliyatiga asoslangan holda aniqlanadi.

Nazorat savollari**
1. In’eksion eritmalarni tayyorlashda ishlatiladigan erituvchi va ularning tabiati

2. In’eksiya uchun suvni qo‘shishdan maqsad nima?
3. Dori shakllarini biosamaradorligini aniqlashda zamonaviy usullar
4. In’eksion eritmalarga qo‘yilgan talablar

******Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“Aqliy hujum” uslubidan** foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**

1. In’eksion eritmalarni biofarmatsevtik tahlil usullari haqida ma’lumotlarni daftarda aks ettirish.
2. in vitro usuliga oid ko‘rsatmalar va talablar qaysi adabiyotlarda aks ettirilgan.

Mustaqil tayyorlash uchun savollarni muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning “Loyixa”** uslubidan foydalanib o‘tkaziladi.

“Loyixa” usulida mustaqil tayyorlash savollarini muhokamasini o‘tkazish uchun ko‘rsatma
1.Talabalar kichik guruhlarga bo‘linadi (2-3 talaba);
2. Har bir guruhga bitta savol (muammo) beriladi;
3. Talabalar guruhlariga, mustaqil ishlab va savolni yechishiga 10 daqiqa beriladi;
4.Savollarni muxokamasi: buning uchun har bir guruh vakillari chiqib savolni yechimini bayon etadilar;
5.O‘qituvchining yakunlash so‘zi. Bunda o‘qituvchi javoblarni tahlil qilib, to‘ldiradi va guruhlarni javoblarini baholaydi

Mazkur metod mavjud nazariy bilimlar va amaliy tajribalarni tahlil qilish, taqqoslash asosida muammoni hal etish yo‘llarini topishga, bilimlarni mustahkamlash, takrorlash, baholashga, mustaqil, tanqidiy fikrlashni, nostandart tafakkurni shakllantirishga mo‘ljallangan

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

In’eksion dori turlari alohida guruhni tashkil qilib, davolash profilakgika muassasalari qaramog‘idagi dorixonalar retsepturasining deyarli 60% ni tashkil etadi.
In’eksion dori turlariga XI DFsi tomonidan qo‘yilgan umumiy talablar quyidagilardan iborat:
1) sterillik;
2) ko‘zga ko‘rinadigan mexanik qo‘shilmalardan amalda holi bo‘lishlik;
3) apirogenlik;
4) turg‘unlik;
5) xususiy maqola talabiga ko‘ra izotoniklik, izoioniklik va izogidriklik.
Dorivor moddalarni erituvchisi sifatida DF va normativ texnik hujjatlar talablariga javob beruvchi in’eksiya uchun suv, o‘simlik moylari, etiloleat ishlatiladi.
Kompleks erituvchi tarkibida esa etil spirti, glitserin, propilenglikol, polietilenoksid 400, benzilbenzoat, benzil spirti va boshqa erituvchilar ishlatiladi. In’eksiya uchun ishlatiladigan suv XI DF ga asosan tozalangan suvga qo‘yilgan talablardan tashqari apirogen bo‘lishi kerak (FS 42 o‘z - 0512 - 2002).
Bu suv aseptik sharoitda tomchilarni ushlab qoladigan maxsus separator o‘rnatilgan distillyasion apparat yordamida olinadi. In’eksiya uchun ishlatiladigan suv va in’eksion eritmalarning pirogenligini tekshirish XI DF 2-tomining 183 betida keltirilgan «Pirogenlikka tekshirish» maqolasiga ko‘ra olib boriladi.

In’eksion eritmalar tayyorlashning shart-sharoitlari

In’eksion dorilarni tayyorlash mikroorganizmlardan holi, ya’ni aseptik sharoitda olib boriladi. Bu maxsus jihozlangan xona, steril asboblar va idishlar bo‘lishi kerak deganidir. Dorixona

sharoitida tayyorlanadigan dori vositalari sifatini yaxshilash borasida O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligining 2000 yil 21 aprelda №195 buyrug‘i chiqarildi.
1. Bir vaqgning o‘zida bir ish stolining ustida bir necha in’eksion dori turini, har xil dori moddalari saqlovchi yoki turli konsentratsiyali eritmalarni tayyorlash qat’iyan man qilinadi.
2. Ish stolida in’eksion dorilarni tayyorlash vaqtida eritma tayyorlashga aloqasi bo‘lmagan shtanglasdagi dori moddalari bo‘lmasligi kerak.
3. Retsept tarkibida zaharli yoki kuchli ta’sir etuvchi dori moddalari bo‘lsa, uni buyruq bilan maxsus tayinlangan xodim assistent ishtirokida tortib beradi va uni tezda eritiladi.
Assistent zaharli moddani olganda retseptdagi yozuv shtanglasdagi yozuv bilan bir xilligiga ishonch hosil qilishi kerak.
4. Barcha tayyorlangan in’eksion dorilarga assistent tekshiruv taloni talab qilishi shart. Unda olingan dorining nomi va uning miqdori ko‘rsatiladi.
5. In’eksion eritmalar sterilizatsiyagacha va undan so‘ng to‘liq kimyoviy tahlil qilinadi.
Novokain, atropin sulfat, kalsiy xlorid, glyukoza, natriy xlorning izotonik eritmasi sifat va miqdoriy tahlil qilinishi shart. Hamma hollarda ham in’eksion eritmalar aseptik sharoitda tayyorlanadi. In’eksion eritmalar qopqoq bilan zich yopilib, pergament qog‘oz bilan o‘raladi va qattiq bog‘lanadi. Pergament qog‘oz T-shaklida tayyorlanib, uning uzun tarafiga oddiy qalam bilan retsept tarkibi, konsentratsiyasi yoziladi va sterillashga qo‘yiladi. Sterilizatsiya qilinadigan suyuqliklar hajmi 1 litrdan oshmasligi kerak. Sterillangandan keyin flakonlarga assistent nomer yopishtiradi, agar davolash muassasasida bo‘lsa yorliq yopishtiradi va tekshirishga beriladi. Eritmalarning tiniqligi, rangi, mexanik zarrachalar bor-yo‘qligi tekshirilib, flakonlarga havo rangli yorliqlar yopishtiriladi. Yorliqqa dorixona nomeri, dori moddasining tarkibi, ishlatilishi, tayyorlangan sana, saqlanish muddati yoziladi. Eritmani qayta sterillash mumkin emas.

Laboratoriya ishi

1. 25% analgin in’eksion eritmasini tayyorlang.
2. Tayyor eritmani in vivo tajribasi orqali biologik samaradorligini aniqlang.
3. Olingan natijalarni korrelitsiya koeffitsientini aniqlang.

Ishni bajarilish tartibi:

Rp: Sol. Analgini 25%- 10 ml
Sterilisetur!
D.S. 01 ta flakon

Eritma 2 xil tayyorlanishi mumkin:
1. Steril o‘lchov kolbasiga 250g analgin aseptik sharoitda tortib olib solinadi. Ustiga in’eksiya uchun ishlatiladigan suvdan solib eritiladi va eritma hajmi 1 litrga yetkaziladi.
2. O‘lchov kolbasi bo‘lmaganda suv miqdori eritmaning zichligiga ko‘ra hisoblab topiladi. 25% li analgin eritmasining zichligi 1,080 g / ml.
Steril yordamchi idishga 250 g analgin va 830 ml in’eksiya suvi solib eritiladi. Erituvchi miqdorini dori moddasining hajm oshish koeffitsienti (HOK) orqali ham hisoblash mumkin. Analginning HOK 0,68 ga teng. Bundan, 250 g analgin suvda eriganda eritma hajmi 170 ml (250 x 0,68) ga ortadi. Demak, in’eksiya uchun ishlatiladigan suvning miqdori: 1000ml — 170ml = 830 ml bo‘lishi kerak. Tayyor eritma steril filtr orqali 10 ml hajmdagi idishlarga qadoqlanadi. Idishning og‘zi rezinka probka va alyumin qopqoq bilan zich qilib berkitiladi. Mexanik zarrachalar bor-yo‘qligi tekshirilib, so‘ng avtoklavda 120°C haroratda 8 daqiqa davomida sterillanadi. Yana qaytadan mexanik zarrachalar bor-yo‘qligi tekshirilib, tegishli yorliq yopishtiriladi. Eritmaning yaroqlilik muddati 30 kun bo‘lib, u qorong‘i va salqin joyda saqlanishi lozim.

Talabalarni bilimini baholash uchun test savollari

1. Quyida keltirilgan javoblarning qaysi biri in’yeksiya dori turiga kiradi?

a) suvli va moyli eritmalar, miksturalar, steril poroshoklar, nastoykalar;
b) chin eritmalar, miksturalar, emulsiya, steril poroshok, nastoykalar;
v) suvli va moyli eritmalar, emulsiya, suspenziya, steril poroshoklar;
g) suvli va spirtli eritmalar, steril poroshok va tabletkalar, nastoykalar.

2. In'yeksiya dori turiga qo'yilgan umumiy talab:
a) izotonik, izogidrik, izoionik, izoplastik, apirogen, turg'un, mexanik zarrachalardan holi, steril bo'lishi kerak;
b) mexanik zarrachalardan holi, toza, izotonik, izogidrik, turg'un, apirogen, steril bo'lishi kerak;
v) izotonik, izogidrik, turg'un, apirogen, steril bo'lishi kerak;
g) izoplastik, izogidrik, turg'un, apirogen, steril bo'lishi kerak.

3. In'yeksiya dori turidagi ta'sir qiluvchi moddalarning miqdori qaysi usullar yordamida aniqlanadi?
a) fizik, kimyoviy va biologik;
b) refraktometrik, haydash va disstilyasion;
v) qaynash harorati, quruq qoldiq va ekstraktiv moddalar bo'yicha;
g) yuqorida keltirilgan bironta ham usul yordamida tekshirilmaydi.

4. In'yeksiya dori turiga ayrim hollarda qo'yiladigan qo'shimcha talablarni ko'rsating?
a) fizik, kimyoviy va biologik;
b) refraktometrik, haydash va disstilyasion;
v) qaynash harorati, quruq qoldiq va ekstraktiv moddalar bo'yicha;
g) yuqorida keltirilgan bironta ham usul yordamida tekshirilmaydi.

5. Alohida idishlardagi steril quruq modda?
a) fizik, kimyoviy va biologik;
b) refraktometrik, haydash va disstilyasion;
v) qaynash harorati, quruq qoldiq va ekstraktiv moddalar bo'yicha;
g) yuqorida keltirilgan bironta ham usul yordamida tekshirilmaydi.

6. In'yeksion eritmalar tayyorlash texnologiyasining qaysi bosqichlarida mexanik zarrachalarining yo'qligi tekshiriladi ?
a) filtrlash va sterilizatsiyadan so'ng;
b) sterillashdan so'ng;
v) berish uchun jihozlashdan so'ng;
g) filtrlashdan so'ng.

7. In'yeksion suvni haydab olingandan so'ng qancha saqlash mumkin ?
a) 24 soat;
b) 3 sutka;
v) 7 sutka;
g) in'yeksion suvni saqlanish muddati yo'q.

8. In'yeksion eritmalarni berilganda shisha flakonlarni navi (markasi) inobatga olinadimi ?
a) ha;
b) yo'q;
v) agarda tarkibga kirgan dori moddalar oson gidrolizga uchrasagina;
g) to'g'ri javob keltirilmagan.

9. In’yeksion eritmalarga kerakli bo‘lgan stabilizatorni vrach bilan maslahatlashmay provizor-texnolog qo‘shishi mumkinmi ?

a) ha;
b) yo‘q;
v) vrach bilan maslahatlashib mumkin;
g) to‘g‘ri javob keltirilmagan.

10. Katta miqdordagi vena ichiga yuboriladigan in’yeksion eritmalar (100 ml va undan yuqori) qanday nomlanadi?

a) infuzion eritmalar;
b) suvli va moyli steril eritmalar;
v) in’yeksiya uchun eritmalar;
g) to‘g‘ri javob keltirilmagan.

21-LABORATORIYA MASHG‘ULOTI

KO‘Z UCHUN MO‘LJALLANGAN DORI VOSITALARINING BIOSAMARADORLIGIGA DORI SHAKLINING TA’SIRI

O‘qitish maqsadi: ko‘z uchun mo‘ljallangan dori shakllari, ko‘z surtmalari, ko‘z namlamalari, ko‘z surtmalari, erituvchi muhit, emulgator, in’eksiya uchun suv haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularni sifatini tegishli MH asosida sifatini baholashni o‘rganish, ularning biologik samaradorligini DF ko‘rsatmasiga binoan baholash

Mavzuning ahamiyati: Ko‘z uchun mo‘ljallangan dori shakllari tayyorlashda erituvchi muhitning turi, dorivor modda, dorivor moddani eritish, sterilizatsiya vaqtlarini tanlash.

Nazorat savollari**

1. Ko‘z uchun mo‘ljallangan dori shakllarini tayyorlashda (surtma uchun) asos turi, erituvchi muhit va in’eksiya uchun suvga qo‘yilgan talablar
2. Ko‘z surtmalariga emulgator lanolin qo‘shishdan maqsad nima?
3. Dori shakllarini biosamaradorligini aniqlashda zamonaviy usullar
4. Ko‘z dor shakllariga qo‘yilgan talablar

******Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“Aqliy hujum” uslubidan** foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**

1. In’eksion eritmalarni biofarmatsevtik tahlil usullari haqida ma’lumotlarni daftarda aks ettirish.
2. in vitro usuliga oid ko‘rsatmalar va talablar qaysi adabiyotlarda aks ettirilgan.

Mustaqil tayyorlash uchun savollarni muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning “Loyixa**” uslubidan foydalanib o‘tkaziladi.

“Loyixa” usulida mustaqil tayyorlash savollarini muhokamasini o‘tkazish uchun ko‘rsatma

1.Talabalar kichik guruhlarga bo‘linadi (2-3 talaba);
2. Har bir guruhga bitta savol (muammo) beriladi;
3. Talabalar guruhlariga, mustaqil ishlab va savolni yechishiga 10 daqiqa beriladi;
4.Savollarni muqokamasi: buning uchun har bir guruh vakillari chiqib savolni yechimini bayon etadilar;
5.O‘qituvchining yakunlash so‘zi. Bunda o‘qituvchi javoblarni tahlil qilib, to‘ldiradi va guruhlarni javoblarini baholaydi

Mazkur metod mavjud nazariy bilimlar va amaliy tajribalarni tahlil qilish, taqqoslash asosida muammoni hal etish yo‘llarini topishga, bilimlarni mustahkamlash, takrorlash,

baholashga, mustaqil, tanqidiy fikrlashni, nostandart tafakkurni shakllantirishga mo‘ljallangan.

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

Ko‘z dorilari tomchi, namlama va surtma dori shaklida ishlatiladi. Ko‘z shilliq pardasining tashqi ta’sirga sezgirligini hisobga olgan holda, ko‘z dorilariga qator talablar qo‘yiladi: ular turli mexanik aralashmalardan tozalangan, izogonik, turg‘un va steril bo‘lishi kerak. Ko‘z dori shakllari aseptik sharoitda boks xonada, sterillangan idish, steril erituvchi va yordamchi vositalardan foydalangan holda tayyorlanadi. Ayrim ko‘z tomchilari sterillanadi. Eritmalarni sterillash ko‘rsatmasi XI DFda, O‘zR Sog‘ liqni saqlash vazirligi tomonidan chiqarilgan 195, 198-sonli buyruqlarda va in’eksion eritmalarni sterillash jadvalida keltirilgan. Ko‘z tomchilarini tayyorlash bo‘yicha ko‘rsatma XI DF ning umumiy maqolasida keltirilgan («Ko‘z tomchilari» 138-bet). Ko‘z tomchilari hajmi kamligini inobatga olib, ularni mexanik iflosliklardan tozalash uchun oldin dori moddalari va yordamchi moddalar bir qism in’eksiya uchun ishlatiladigan suvda eritilib (filtr qog‘oz va paxta tampon oldindan in’eksiya uchun ishlatiladigan suvda yuvilgan bo‘ladi) va uni filtrdan o‘tkazilib, keyin qolgan suvni shu filtr orqali o‘tkaziladi. Ko‘z tomchisini 2 yoki 3-sonli sterillangan shisha filtrdan o‘tkazish maqsadga muvofiqdir, chunki ular suyuqlikni o‘ziga shimib olmaydi. Sterillangan quruq yordamchi idishga 6 ml sterillangan in’eksiya uchun ishlatiladigan suvdan olib, unda 0,1 g pilokarpin gidroxlorid va 0,07 g natriy xlorid eritiladi. Eritma bemorga beriladigan idishga filtrlab solinadi (filtr sterillangan in’eksiya uchun ishlatiladigan suvda yuviladi). Eritmani tozaligi 195-sonli Sog‘liqni saqlash vazirligi tomonidan chiqarilgan buyruq asosida tekshiriladi. Lozim bo‘lsa uni qayta filtrlanadi. Tayyor eritmaga filtr orqali qolgan 4 ml erituvchi qo‘shiladi. Bemorga beriladigan shisha idish rezina tiqin va ustidan alyumin qalpoqcha bilan mahkam berkitiladi. Pilokarpin gidroxlorid eritmasi to‘yingan bug‘ bosimi ostida daqiqa davomida sterillanadi (195-sonli Sog‘liqni saqlash vazirligi tomonidan chiqarilgan buyruq). Atropin sulfat, skopolamin gidrobromid, dikain, efedrin gidroxlorid va boshqa moddalardan ko‘z tomchilari yuqorida keltirilgan eritmaga o‘xshash tayyorlanadi.

Ko‘z namlamalarini tayyorlash

Ko‘z namlamalari ham xuddi ko‘z tomchilariga o‘xshash talablarga javob berishi kerak. Ular mexanik aralashmalardan tozalangan, izotonik, turg‘unligi oshirilgan, sterillangan va boshqa talablarga javob berishi lozim. Shuning uchun ko‘z namlamalarini tayyorlash usullari ko‘z tomchilari tayyorlash texnologiyasiga o‘xshash bo‘ladi.

Ko‘z surtmalarini tayyorlash

Ko‘z surtmalari, boshqa ko‘z dorilari kabi aseptik sharoitda tayyorlanadi. Ko‘z surtmalari tayyorlashda asosiy diqqatni asosga qaratish lozim. Ko‘z surtmasida ishlatiladigan asos neytral, sgeril, ko‘z shilliq qavatida bir xilda tarqalishi lozim.

Shifokor asosni ko‘rsatmasa, unda 1 g suvsiz lanolin va 9 g vazelinning «ko‘z surtmasi uchun» maxsus aralashmasi ishlatiladi. Aralashma sterillangan bo‘lishi lozim (X DF, 720-bet). Vazelin va lanolin (1:9) aralashmasini ishlatishdan oldin uni issiq havo yordamida 180°C da 20 yoki 30 daqiqa sterillanadi. 100 g asos — 20 daqiqa, 200—500 g asos — 30 daqiqa sgerillanadi va steril idishda saqlanadi. Ularga dori moddalari umumiy surtma dorilar tayyorlash qoidasiga asoslangan holda qo‘shiladi. Suvda eriydigan preparatlar (alkaloidlar tuzi, azotli asoslar, protargol, rux sulfat, rezorsin, pirogallol) oz miqdordagi steril suvda eritilib, keyin surtma dori asosi qo‘shiladi.

Laboratoriya ishi

1. 30% sulfatsil natriy ko‘z surtmasini tayyorlang;
2. 0,1% borat kislotasi ko‘z tomchisini tayyorlang;

3. Tayyorlangan ko‘z surtmasini biologik samaradorligini agar-agar geliga to‘g‘ri diffuziya usulida baholang;
4. Tayyorlangan ko‘z tomchisini polyarimetrda eritmani konsentratsiyasini aniqlang’
5. Olingan natijalarni daftarga yozing.

Ishni bajarilish tartibi:

Rp: Solutionis Acidi borici 2% — 10 ml
Riboflavini 0,001
Misce. Da. Signa. Ko‘ztomchisi.

Bu ko‘z tomchisidagi riboflavin miqdori juda kam bo‘lganligi sababli eritmaning osmotik bosimiga ta’sir etmaydi. Ammo borat kislotasining miqdori ko‘p bo‘lganligi uchun eritmani osmotik bosimi tekshirib ko‘riladi. Borat kislotasining natriy xlorid bo‘yicha ekvivalenti 0,53 ga teng bo‘lib, hisoblash natijasi, ko‘z tomchisining osmotik bosimi 1,06% natriy xlorid eritmasining osmotik bosimiga teng bo‘lib, ya’ni bu me’yordan oshmaganligini ko‘rsatadi. Bemorga beriladigan shisha idishga pipetka yordamida 0,02% riboflavin eritmasidan 5 ml va 4% borat kislota eritmasidan 5 ml quyiladi. Shisha idish rezina tiqin va alyumin qalpoqcha bilan mahkam berkitiladi. Ko‘z tomchisi harakatlanuvchi bug‘ yordamida 30 daqiqa sterillanadi. So‘ngra tayyor ko‘z tomchisiga tegishli yorliq yopishtiriladi.

Rp: Unguenti Sulfacyli-natrii 30% — 30,0
Da. Signa. Ko‘z surtmasi.

30% sulfatsil natriy surtmasi quyidagi tarkib bo‘yicha tayyorlanadi:
Sulfatsil natriy 30,0 g
Tozalangan suv 20 ml
Suvsiz lanolin 20,0 g
Vazelin moyi 15,0 g
Vazelin («ko‘z surtma dorilari uchun») 15,0 g
Yuqoridagi tarkibdan kelib chiqqan holda 9 g sulfatsil natriy sterillangan 6 ml issiq suvda eritiladi. Eritma sovugandan keyin 6 g suvsiz lanolin bilan aralashtiriladi. 4,5 g vazelin 4,5 g suyuq parafin (vazelin moyi) bilan aralashtirilib, uni sulfatsil natriyning lanolin bilan tayyorlangan aralashmasiga qo‘shib, bir xil surtma hosil bo‘lguncha aralashtiriladi. Tayyor surtma dori steril idishga solinib kerakli yorliq yopishtiriladi.

Bilimni mustahkamlash uchun Blits-usuli

Javoblar ketma-ketligini to‘g‘ri tanlang

№	Terminlar	Ta’rifi	Talabaning javobi	To‘g‘ri javob
1	Dori turlari texnologiyasi	Dori vositasini terapevtikligini organizmga turli omillarga (farmatsevtik, biologik, h.k.) bog‘liqligini o‘rganuvchi fan		
2	Biofarmatsiya	Dori vositasini dori preparatiga ma’lum dorivor shakl berish maqsadida sanoatda qayta ishlash jarayoni va nazariy asoslari haqidagi fan		
3	Dori vositalari	Bu dori vositasini qabul qilishda qulaylik beruvchi holatga (kukun, eritma, surtma, tabletka) o‘tkazish,		

		bunda kerakli davolovchi natijaga erishiladi. Dori vositasini tayyorlashda odatda ularga ma’lum geometrik shakl beriladi. Masalan, tabletkalarga disk shakli, hab doriga yumaloq, shamchaga konus va h.k. geometrik shakl dori vositasini yuqori samarasini va ishlatishda qulaylikni ta’minlaydi.		
4	Dori moddalari	Organizmning faoliyatini o‘zgartiruvchi yoki odamlar kasalliklarini davolashda , aniqlashda, oldini olishda, homiladorlikni oldini olishda ishlatiladigan moddalar yoki ularning tabiiy, sintetik, biotexnik aralashmalari		
5	Dori shakli	(substansiya, ta’sir etuvchi modda) – biologik faol modda – odam organizmini faoliyatini o‘zgartiruvchi yoki oldini oluvchi, aniqlovchi yoki davolovchi ta’sir etuvchi biologik faol moddalar, tayyor dori shaklini sanoatda ishlab chiqarilishida ishlatiladi.		
6	Dorivor preparat	Bu ma’lum dori shakliga ega dori vositasi		
7	Ekvivalentlik	Bu ma’lum dori shaklidagi va texnik me’yorlarga javob beruvchi tarkibida bir xil miqdordagi modda saqlovchi dori preparati		
8	Farmatsevtik ekvivalentlik	Dori moddasini (vositasini) yoki dori preparatini miqdorini mosligi me’yoriy hujjatlar yoki aniqlanuvchi vosita samarasiga solishtirganda aynan bir xil bo‘lishidir.		
9	Bioekvivalentlik	Turli ishlab chiqaruvchilar tomonidan yoki bir zavodda turli seriyalarda tayyorlangan, shuningdek, bir bemorga bir xil doza va dori shaklida berilganda o‘shanday biologik (dorivor) samarasini yuzaga chiqaruvchi dori preparatlari ekvivalentligidir		
10	Biologik samaradorlik	Organizmga kiritilgan dori vositasini ta’sir qilish nuqtasiga yetib borishini ta’minlovchi holat		
11	Absolyut biosamaradorlik	Kiritilgandan so‘ng dori shaklidan retseptorga biologik samara ko‘rsatishga yetarli miqdorda ajralib chiquvchi dori moddasini foiz miqdorda ko‘rsatilishi		
12	Nisbiy biosamaradorlik	Jigar birlamchi ishlovi ta’sirisiz yoki bu samarani beruvchi korrelyasiyadan so‘ng vena ichiga yoki tomir orasiga kiritilgan dori shaklidagi dori		

		moddasining miqdori		
13	Farmakokinetika	Ma’lum miqdorda kiritilgan dori vositasining samaradorligi vaqtidagi o‘zgarishlar tasviri		
14	Farmakodinamika	Organizmga kiritilayotgan dori vositasini va uning metabolitlarini miqdorini so‘rilish, tarqalish, biotransformatsiya va eliminatsiyadagi vaqtida o‘zgarishini tasviri		
15	In vivo tajribalari	Dori preparatini biosamaradorligini o‘rganish maqsadida instrumentlar ishtirokida o‘tkaziladi		
16	In vitro tajribalari	Dori preparatini biosamaradorligini o‘rganish maqsadida jonivorlarda yoki ko‘ngilli odamlarda o‘tkaziladi.		

22-LABORATORIYA MASHG‘ULOTI

TABIIY XOM ASHYOLARDAN OLINGAN TABLETKALARNING BIOLOGIK SAMARADORLIGINI ANIQLASH

O‘qitish maqsadi: tabiiy xom ashyolar, dori moddasi, tabletka, texnologik jarayonlar haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularni sifatini tegishli MH asosida sifatini baholashni o‘rganish, ularning biologik samaradorligini DF ko‘rsatmasiga binoan baholash.

Mavzuning ahamiyati: tabletka dori shakllaridan dori moddasining ajralib chiqishini baholashda texnologik jarayonning dori vositasini ajralib chiqish qobiliyati asosida aniqlanadi. Bugungi kunda asoslardan dori vositasining ajralib chiqish tezligini o‘rganadigan bir qator usullar ishlab chiqib amaliyotga taqdim etilgan.

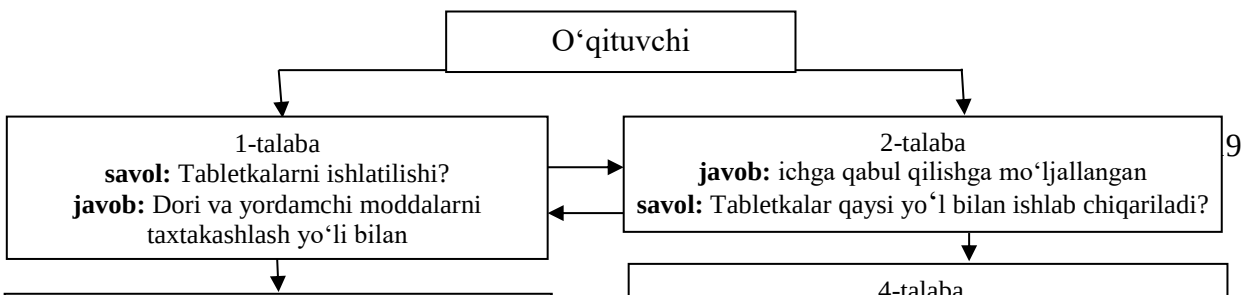
Nazorat savollari**
1. Tabiiy xom ashyolardan tayyorlangan dori vositalarini biosamaradorligiga texnologik jarayonlar qanday ta’sir ko‘rsatadi, sanab o‘ting.
2. Kimyoviy modifikatsiya nima, uni biosamaradorlikka ko‘rsatgan ta’siri?
3. Dorivor moddalarga qo‘yilgan talablar

Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning “Aqliy hujum” uslubidan** foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**
1. Tabletkalarning biologik samaradorligi qaysi ko‘rsatkichlar bo‘yicha baholanadi.
2. Tabiiy xom ashyolardan olingan tabletkalarga oid meyoriy hujjatlar haqida ma’lumotlarni o‘rganib chiqish, ularni fizik-kimyoviy xossalarini daftarda yoritish.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi va laboratoriya mashg‘ulot mavzusini yoritishda **“Sen menga, men senga” ilg‘or pedagogik texnologiya usulidan foydalaniladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi va laboratoriya mashg‘ulot mavzusini yoritishda **“Sen menga, men senga” ilg‘or pedagogik texnologiya usulidan foydalaniladi.



Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Laboratoriya ishi

1. Gligissin tabletkasining erishini aniqlash usulini yozing;
2. Gligissin tabletkasi tarkibidagi ta’sir qiluvchi moddaning miqdorini aniqlash natijalarini jadvalga kiriting;
3. Gligissin tabletkasini sifatini va miqdorini baholang;
4. Olingan natijalar bo‘yicha xulosa yozing

Ishni bajarish tartibi:

Gligissin tabletkasining erishini aniqlash usuli

Gligissin tabletkasini erishini DFning XI nashrida keltirilgan “Aylanuvchi kajava” asbobida olib borildi. Buning uchun erituvchi sifatida 900 ml suv va kajavaning aylanish tezligini daqiqasiga 100 marta bo‘lganda olib borildi. Tahlil uchun 45 daqiqadan so‘ng bir ml namuna olindi. Gligissin tabletkasining “Erishi”ni bilvosita, spektrofotometrik usulda ajralib chiqqan glitsirrizin kislota bo‘yicha olib borildi.

Buning uchun namunani hajmi 50 ml bo‘lgan o‘lchov kolbasida 15 ml 50% etil spirtida, 2-3 tomchi konsentrlangan xlorid kislota ishtirokida eritib, eritma hajmi xuddi shu erituvchilar bilan belgisigacha etkazildi. (A-eritma)

A eritmaning bir mlni olib sig‘imi 25 ml bo‘lgan o‘lchov kolbasiga solib, 50% etil spirti bilan idishni belgisigacha etkazildi. (B-eritma)

B eritmaning optik zichligini spektrofotometrda 251±2 nm to‘lqin uzunligida, devor qalinligi 10 mm bo‘lgan kyuvetada o‘lchandi.

Olingan namunadan ta’sir qiluvchi modda miqdori aniqlandi. Tajriba 5 marta takror olib borildi.

Parallel glitsirrizin kislotaning standart eritmasini optik zichligi o‘lchanadi.

Gligissin tabletkasi tarkibidan ajralib chiqqan glitsirrizin kislotaning miqdorini (x) quyidagi formula orqali hisoblandi:

$$X = \frac{D^*_{ast} * Rob * 100\%}{D_{st} * a}$$

Bu erda:

D-tekshiriluvchi eritmaning optik zichligi, nm;

Dst-standart eritmaning optik zichligi, nm;

a- gligissinning aniq tortmasi, g;
ast- standart moddaning aniq tortmasi, g;
Rob-tabletkaning og‘irligi, g;

Olingan tajriba natijalari 1-jadvalda keltirilgan bo‘lib, unga binoan gligissin tabletkasidan 45 daqiqadan so‘ng ajralib chiqqan gligissinni miqdori 85,20% ni tashkil etdi. Bu natija bo‘yicha gligissin tabletkalarini erishi DF-XI qo‘ygan talabga, ya’ni tabletkadan ta’sir etuvchi modda 45 daqiqada 75% dan kam erishi kerak emas degan talabga javob berdi.

1-jadval

Gligissin tabletkasi tarkibidagi ta’sir qiluvchi moddaning miqdorini aniqlash natijalari

№	To‘lqin uzunligi λ=251±2 nmga teng bo‘lgandagi tekshiriluvchi eritmaning ko‘rsatkichi	Ta’sir qiluvchi moddaning tabletkadagi miqdori, %	Metrologik xarakteristika
1	1,0626	85,26	Xsr=85,20
2	1,0584	84,92	F=4; S^2=0,0742 S=0,2725;
3	1,0585	84,93	Sx=0,1219; P=95%
4	1,0637	85,34	T(95%,4)=2,78 E=0,8891%
5	1,0663	85,55	Esr=0,3976%

Gligissin tabletkasining sifatini baholash

Gligissin tabletkalari Toshfarmi qoshidagi “Dori vositalarini standartlashtirish ilmiy markazi”dagi RTM-12 mashinasida olindi. Olingan tabletkalarni sifatiga DF ning XI-nashrida keltirilgan usullar bo‘yicha aniqlanib, baho berildi.

Tashqi ko‘rinishini aniqlash. Tabletkalarni rangi sariq, qirralari butun, qoliplarga yopishmaganligi aniqlandi

Chinligini aniqlash. Buning uchun II-bobda keltirilgan gligissin substansiyasini chinligini aniqlash usullaridan foydalanib, gligissin tabletkasidagi rux, gistidin va glitsirrizin kislotani mavjudligi aniqlandi.

Gligissin tabletkasining balandligini diametriga mutanosibligini aniqlash. Ushbu ko‘rsatkich ham tabletkaning eng muhim sifat ko‘rsatkichlaridan biri bo‘lib hisoblanadi. Keltirilgan talabga binoan tekshiriluvchi tabletkaning balandligi uning diametrini 35-40% ni tashkil qilishi kerak. Gligissin tabletkalarning diametri 8,0 mm bo‘lganligi uchun, uning balandligi 2,8 mm dan 3,2 mm gacha bo‘lgan oraliqda bo‘lishi kerak. Olingan tajriba natijalariga ko‘ra gligissin tabletkalari ushbu ko‘rsatkich bo‘yicha qo‘yilgan talabga javob beradi.

2-jadval

Gligissin tabletkalarini sifatini baholash

№	Ko‘rsatkich nomlari	O‘lchov birligi	Talab bo‘yicha ko‘rsatkichlar	Olingan natijalar	Xulosa
1	Tashqi ko‘rinishi		sariq rangli, qirralari butun	sariq rangli, qirralari butun	Qoniqarli
2	Tabletka diametri	mm	8,0	8,0	Qoniqarli
3	Tabletka balandligi	mm	2,8-3,2	2,9	Qoniqarli
4	Tabletka balandligini diametriga bo‘lgan mutanosibligi	%	35-40	37,0	Qoniqarli

5	O‘rtacha og‘irlik va undan og‘ish farqi	g, %	±7,5	0,201-1,7 0,201+2,5	Qoniqarli
6	Parchalanishi	Daqiqa	15gacha	6-7	Qoniqarli
7	Sinishga bo‘lgan qattiqligi	N	30,0 dan kam bo‘lmasligi kerak	60,0	Qoniqarli
8	Ishqalanishga bo‘lgan qattiqligi	%	97-100	98,5	Qoniqarli
9	Erishi 45 daqiqa	%	75,0 dan kam bo‘lmasligi kerak	85,20	Qoniqarli

Talabalarni bilimini baholash uchun test savollari

1. Tabiiy xom ashyolar asosida tabletka dori shaklini olish mumkinmi?
a) tabletkani faqat kimyoviy yo‘llar bilan olingan substansiya ishtirokida olish mumkin;
b) tabletka dorivor o‘simliklar asosida ham olinishi mumkin;
v) tabiiy xom ashyolardan faqat yig‘malar olinadi;
g) tabletkani har qanday moddalar ishtirokida olish mumkin.

2. Tabiiy xom ashyolar asosida olingan tabletka dori shaklini biosamaradorligi qaysi usular bo‘yicha baholanadi?
a) “Erish” testi bo‘yicha;
b) “Aylanuvchi kajava” asbobida;
v) parchalanishi bo‘yicha;
g) barcha javoblar to‘g‘ri.

3. Qaysi dori shakllari uchun “Erish” testi ikki bosqichda (kislotali va ishqoriy) olib boriladi?
a) shamcha dori turlari;
b) ichakda eriydigan tabletkalar;
v) kapsulalar;
g) shimish uchun mo‘ljallangan tabletkalar.

4. Tabletkalarning tahlili uchun erish muhitining haroratini tanlang?
a) 32 ± 2^0C
b) 32 ± 1^0C
v) $35\pm0,5^0C$
g) 37 ± 2^0C

5. Farmatsevtik texnologiyada “Erish” testi qo‘llaniladi?
a) dori vositalarini biologik samaradorligini o‘rganish uchun;
b) dori vositalarini farmakodinamik ko‘rsatkichlarini o‘rganish uchun;
v) Tabiiy xom ashyolardan faqat yig‘malar olinadi;
g) Tabletkani har qanday moddalar ishtirokida olish mumkin.

6. Yarim o‘tkazuvchi membrana orqali dializ usuli qaysi dori turlari biofarmatsevtik ko‘rsatkichlarini aniqlash uchun qo‘llaniladi?
a) surtma;
b) tabletka, kapsula;
v) poroshoklar;
g) eritma, aerozollar.

7. Vishillovchi tabletkalar tarkibiga qo‘shiladigan gazsimon moddalar...

a) aerosil;
b) kroskarmelloza natriy;
v) limon kislotasi va natriy gidrokarbonatning aralashmasi;
g) ksilitol.

23-LABORATORIYA MASHG‘ULOTI

KOMPLEKS BIRIKMALAR ASOSIDA OLINGAN TABLETKALARNING BIOLOGIK SAMARADORLIGINI ANIQLASH

O‘qitish maqsadi: kompleks birikmalar, dori moddasi, tabletka, texnologik jarayonlar haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularni sifatini tegishli MH asosida sifatini baholashni o‘rganish, ularning biologik samaradorligini DF ko‘rsatmasiga binoan baholash

Mavzuning ahamiyati: tabletka dori shakllaridan dori moddasining ajralib chiqishini baholashda texnologik jarayonning dori vositasini ajralib chiqish qobiliyati asosida aniqlanadi. Bugungi kunda asoslardan dori vositasining ajralib chiqish tezligini o‘rganadigan bir qator usullar ishlab chiqib amaliyotga taqdim etilgan.

Nazorat savollari**

1. Kompleks birikmalardan tayyorlangan dori vositalarini biosamaradorligiga texnologik jarayonlar qanday ta’sir ko‘rsatadi, sanab o‘ting.
2. Kimyoviy modifikatsiya nima, uni biosamaradorlikka ko‘rsatgan ta’siri?
3. Dorivor moddalarga qo‘yilgan talablar

******Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning “**Aqliy hujum” uslubidan** foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**

1. Tabletkalarning biologik samaradorligi qaysi ko‘rsatkichlar bo‘yicha baholanadi.
2. Tabiiy xom ashyolardan olingan tabletkalarga oid meyoriy hujjatlar haqida ma’lumotlarni o‘rganib chiqish, ularni fizik-kimyoviy xossalarini daftarda yoritish.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“Zakovatli zukko” uslubi bo‘yicha olib boriladi.

“Zakovatli zukko” metodida mustaqil tayyorlash savollarini muhokamasini o‘tkazish uchun ko‘rsatma:

1.Metod o‘z xohishlarga ko‘ra shaxsiy imkoniyatlarni sinab ko‘rish istagida bo‘lgan talabalar uchun qulay imkoniyatni yaratadi;

2.Talabalar o‘qituvchi tomonidan berilgan savollarga qisqa muddatda (2 daqiqada!) to‘g‘ri va aniq javob qaytarishlari kerak;

3.Savollarni murakkabligi darajasiga ko‘ra talabalarga har bir to‘g‘ri bergan javoblarga ko‘ra ballar belgilanadi;

4.Yakuniy ballarning o‘rtacha arifmetik qiymatini topish asosida talabalarining tafakkur tezligi aniqlanadi;

5.O‘qituvchining yakunlash so‘zi. Bunda o‘qituvchi talabalarining javoblarini tahlil qilib, to‘ldiradi va baholaydi, shuningdek ularning shaxsiy imkoniyatlari to‘grisida aniq tasavvurga ega bo‘ladi va “Eng zakovatli zukko talabasi”ni e’lon qiladi.

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

Markaziy Osiyo Respublikalarida XX asrning ikkinchi yarmidan boshlab, ekologik

muvozanatning buzila boshlashi, qolaversa Orol fojeasi, qishloq xo‘jaligining turli sohalarida, uzoq yillar davomida zaharli, kimyoviy moddalarni nazoratsiz foydalanish ayrim kasalliklarni keskin ko‘payishiga olib keldi. Xususan qandli diabet, allergiya, bo‘qoq, jigar, buyrak va kamqonlik kabi kasalliklar bilan kasallangan bemorlarning soni ko‘payib, dori darmonga bo‘lgan ehtiyoj yil sayin oshib ketdi. Respublikada dori ta’minotini yaxshilash usullaridan biri, shu sohadagi mutaxassislarning ilmiy tadqiqot ishlarini jadallashtirish, ularni aniq maqsad sari yo‘naltirish, dorishunos, farmakolog va kimyogarlarning o‘zaro hamkorligini kengaytirishdir. Bu muammoni hal qilishning yana bir yo‘li, mahalliy xom ashyolardan oqilona foydalanib, yangi dori turlarini yaratish va amaliyotga tatbiq etishdir. O‘zbekiston Markaziy Osiyo davlatlari orasida dorivor giyohlarga boy mintaqa hisoblanadi. Bu giyohlar zaxirasini asrab avaylagan holda foydalanish, ulardan biofaol moddalarni ajratib olib o‘rganish va amaliyotga tatbiq qilish mutaxassislar oldida turgan jiddiy masalalardan hisoblanadi. Shulardan kelib chiqqan holda mahalliy dorivor o‘simlik xom ashyolaridan olingan quruq ekstraktlar va sun’iy usulda olingan biofaol moddalardan tabletka dori turini yaratish, tayyor mahsulotning miqdoriy tahlil usulini ishlab chiqish, ularni biofarmatsevtik nuqtai nazaridan baholash farmatsevtik texnologiyaning ustuvor yo‘nalishlaridandir.

Biofarmatsiyaning asosiy vazifasi dorilarning biosamaradorligini oshirish, shu bilan birga ularning zaharliligini va qo‘shimcha ta’sirini kamaytirishdir. Dorilarning biosamaradorligiga fiziologik, biokimyoviy va farmatsevtik omillar ta’sir ko‘rsatadi. Ulardan biz uchun eng muhimi farmatsevtik omillardir. Ularga dorishunos bevosita ta’sir ko‘rsata olishi mumkin. Hozirgi vaqtda biofarmatsevtik tadqiqotlar bir necha yo‘nalishda olib boriladi. Ular farmatsevtik omillarning ta’sirini, dorilarning so‘rilishini va harakatlanishini, biotransformatsiyasini, faol substansiyalarining organizmda taqsimlanishini va ajralib chiqishini, preparatlarni biologik o‘zlashtirish imkoniyatlarini va ularni aniqlash usullarini ishlab chiqishni, hamda preparatlarning farmakokinetikasini, ya’ni qonda yoki boshqa suyuqliklardagi miqdorini aniqlash usullarini o‘rganadi.

“Farmatsevtik omillar” tushunchasi preparatlarni tayyorlashdagi barcha jarayonlarni o‘z ichiga olmasdan, faqat faol substansiyaning terapevtik faolligiga ta’siri aniqlangan omillarnigina o‘z ichiga oladi. Farmatsevtik omillar orasida yordamchi moddalar, ularning tabiati va miqdori, faol substansiyaga ko‘rsatadigan ta’sirining murakkabligi va muhimligi jihatidan qolgan barcha omillardan ajralib turadi. Deyarli barcha preaparatlarning tarkibida yordamchi moddalarning mavjudligi, ularning naqadar muhimligidan dalolatdir. Yordamchi moddalar biofaol moddalarning o‘ziga xos tarkibiy qismi bo‘lib, u bilan doim aloqada bo‘ladi. Preparatlarning qo‘llanilishida yordamchi moddalar faol substansiya – organizm tizimiga o‘z ta’sirini ko‘rsatadi. Ular faol substansiya ta’sirini pasaytirishi, susaytirishi yoki turli sabablarga ko‘ra uni o‘zgartirishi mumkin. Masalan, amfetaminning tabletkasi, draje, granula, suspenziya yoki qiyomini tayyorlashda yordamchi modda sifatida karboksimetilsellyuloza qo‘llanilsa preparatning so‘rilishi butunlay yo‘qoladi. Shunday xodisani yordamchi modda sifatida tarkibiga jelatin qo‘shilgan sulfadimezin tabletkasida ham ko‘rish mumkin.

Bularning hammasi yordamchi modda turi, miqdori, kiritish usuli faol substansiyaning faollik darajasi va biosamaradorligiga ta’sir etishini ko‘rsatadi. Yordamchi moddalarning biofaol moddalar so‘rilishiga ta’siri nafaqat tabletkalarda, shuningdek turli farmakologik guruhlarga mansub faol substansiya saqlovchi shamcha, surtma va eritmalarda ham o‘rganilgan.

Demak, har bir faol substansiya uchun ishlatiladigan yordamchi modda biofarmatsevtik nuqtai nazaridan baholangan bo‘lmog‘i lozim.

Laboratoriya ishi

4. Koglumet tabletkasining biosamaradorligini in vitro usuli yordamida aniqlang.
5. Tajriba natijalarini kajavaning aylanish qaysi tezligda ko‘p miqdorda tashkil etganini toping.
6. Olingan natijalar asosida yarimlogorifm egri chizig‘ini chizing va to‘g‘ri chiziqga tushgan tezlikni tanlab oling.

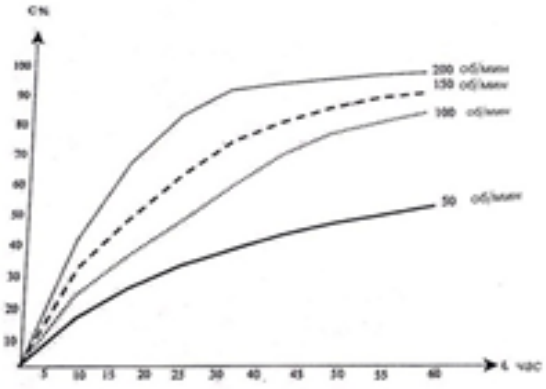
Ishni bajarish tartibi:

Koglumet tabletkasining biosamaradorligini aniqlash

Bunga binoan 0,21 g koglumet tabletkasining biosamaradorligini aniqlash in vitro usulida “Aylanuvchi kajava” asbobida (DFning XI- nashridagi rasmiy usulda) olib boriladi.

Bunda koglumet tabletkasi organik va bufer erituvchilarda erimasligini inobatga olgan holda, erituvchi sifatida tozalangan suv olinadi. Koglumet substansiyasining miqdoriy tahlil usuliga asoslanib erituvchi miqdorini 500 ml qilib, kajavaning tezligi esa 100 ayl/daq. olinadi. Tabletka erishini aniqlash kajavaning aylanish tezligi daqiqasiga 50, 100, 150 va 200 marta teng bo‘lganida olib boriladi. Koglumet tabletkasi uchun kajavaning aylanishi to‘rt xil tezlikda olib boriladi. Koglumet tabletkasining dozasi 5 mg bo‘lganligi uchun kajavaga 2 tabletka olinib, 45 daqiqa davomida har 10 daqiqada 50 ml dan namuna olinadi va tabletkadan ajralib chiqqan koglumet miqdorini spektrofotometrda 223 nm to‘lqin uzunlikda devor qalinligi 10 mm bo‘lgan kyuvetada aniqlanadi.

Parallel ravishda koglumet ishchi eritmasining nur yutish zichligi (RSO) aniqlaniladi. Taqqoslash uchun tozalangan suvdan foydalaniladi.



1- rasm. Har xil tezlikda tabletkadan koglumetni ajralib chiqish egri chizig‘i

Tajriba davomida tabletkadan erib chiqqan koglumet miqdorining hisobi quyidagi tenglama bo‘yicha olib boring:

$$X = \frac{D1 * act * W}{Do * 4}$$

bu erda:

D_1 – tekshirilayotgan eritmaning nur yutish zichligi

D_0 – koglumet RSO eritmasining nur yutish zichligi

a_{st} – koglumetning RSO tortmasi

W - sof koglumetning standart namunadagi miqdori, g

Yuqoridagi formuladan foydalanib, kajavaning aylanishi daqiqasiga 100, 150 va 200 bo‘lgandagi hisobini hisoblang.

Misol uchun kajavaning aylanishi daqiqasiga 50 marta bo‘lgandagi hisob:

$$5\ daq. = \frac{D1 * Ast * 5 * 500 * R = 0{,}0810 * 0{,}0211 * 5 * 500 * 100}{0{,}5561 * 100 * 50 * 2 * 0{,}005} = 15{,}4\%$$

$$10\ daq. = \frac{D1 * Ast * 5 * 500 * R = 0{,}1784 * 0{,}212 * 5 * 500 * 100}{0{,}5560 * 100 * 50 * 2 * 0{,}005} = 34{,}0\%$$

$$15\ daq. = \frac{D1 * Ast * 5 * 500 * R = 0{,}2224 * 0{,}212 * 5 * 500 * 100}{0{,}5561 * 100 * 50 * 2 * 0{,}005} = 42{,}4\%$$

Olingan natijalarni yaqqol ko‘rish uchun jadvalga qo‘yib chiqing.

Vaqt/daq.	**Vaqt/daq.**	**Vaqt/daq.**	**Vaqt/daq.**	**Vaqt/daq.**
5	15,4	25,4	29,6	30,6

So‘ngra olingan natijalarni yarimlogorifm bo‘yicha ishlov bering.

	50 ayl/daq.							
Koglumet	**Ajralib chiqishi vaqt davomida (daqiqa)**							
miqdori %	5	10	15	20	25	30	45	60
S_1								
S_0-S_t								
Ln ($C_0 - S_t$)								

Tajriba natijalaridan kelib chiqqan holda, kajavaning tezligi 50 ayl/daq, 100 ayl/daq, 150 ayl/daq, 200 ayl/daq. bo‘lganida Davlat Farmakopeyasining talab chegarasi oralig‘ida bo‘lmagan yoki bo‘lmaganligini aniqlang.

Ilmiy asosda eng mo‘’tadil tezlikni tanlab olish maqsadida barcha natijalarini yarimlagorifm bo‘yicha ishlov bering. Olingan natijalar asosida yarimlogorifm egri chizig‘ini chizing va to‘g‘ri chiziqqa tushgan tezlik tanlab oling.

Koglumet tabletkasining erish yarimlogorifm egri chizig‘idan kelib chiqqan holda, koglumet tabletkasi uchun kajavaning aylanishi daqiqasiga nechi bo‘lganligi tezlikda olib borish maqsadga muvofiq ekanligini toping va isbotlang.

Talabalarni bilimini baholash uchun test savollari

1. in vitro bu....

a) Faqat odamning tirik hujayrasida olib borilgan tajribalar
b) Tirik organizm va tirik hujayralardan tashqarida olib boriladigan, organizmning ajratib olingan qismlarida o‘tkaziladigan tekshirishlar
g) Faqat odam va hayvonlarning yaxlit, tirik hujayrasida olib boriladigan tajribalar
d) Faqat asbob-uskunalarda olib boriladigan tajribalar

2. in vitro tajribasining afzalligi....

a) Usulning o‘ta ishonchliligi va bexatologi hamda ortiqcha kuch sarf etmasligi
b) Millionlab hayvonlarni hayotini saqlab qolish va ortiqcha mablag‘ sarf etmasligi
v) Dori preparatlarining insonga xavfsizligi va million tajriba hayvonlarning hayoti saqlanib qolishi hamda usulning ishonuvchanligi
g) “Faqat maxsus asbob-uskunalarda olib borilgani uchun mutaxassis talab etmasligi

3. Tabletkadan ta’sir etuvchi moddaning ajralishini aniqlash usulini yaratishda qaysi omillar juda muhim bo‘lib hisoblanadi?

a) Kajavaning aylanish tezligi daqiqasiga 50, 100, 150, 200 marta bo‘lishi
b) Erituvchi sifatida faqat tozalangan suvdan foydalanish
v) Bu tajribalarda bu omil umuman hisobga olinmaydi, chunki bu tirik organizmda olib borilmaydigan tajribadir
g) Erituvchi, kajavaning aylanish tezligi va namuna hajmini belgilash

4. Tabletkadan ajralib chiqqan koglumetning miqdori qaysi asbobda aniqlandi?

a) Mass-spektrofotometr va xromatografda
b) Xromotografda
v) Spektorofotometrda

g) Dori moddalarni turli indikatorlar bilan rangli reaksiya hosil qilishiga

5. Dorilarni biologik samaradorligini farmakokinetik usulda o‘rganish qaysi usullar yordamida amalga oshiriladi?
a) in vivo, in vitro, in situ
b) in vivo, in vitro
v) in vivo, in situ
g) “Aylanuvchi kajava” usuli
d) Kruvchinskiy usuli

6. Dori vositalarni biosamaradorligiga ta’sir etuvchi farmatsevtik omillarni keltiring?
a) Dori moddani fizik-kimyoviy holati, dori shakli va yuborish usuli, yordamchi moddalar turi va miqdori, dori shaklini olishda qo‘llanilgan texnologik jarayon
b) Dorini maydalik darajasi va polimorf shakli
v) Dorini eruvchanligini ta’minlovchi omillar
g) Dori vositani shakllantirishda qo‘llaniladigan yordamchi moddalar turi va miqdori
d) Dori shakli va yuborish usuli

7. Koglumet tabletkasi uchun *in vitro* tajribasi qaysi asbobda olib borildi?
a) “Aylanuvchi kajava” asbobida
b) Sentrefugada
v) O‘lchov kolbasida
g) Kruvchinskiy usuli bilan

24-LABORATORIYA MASHG’ULOTI

DORI SHAKLLARINING BIOLOGIK SAMARADORLIGIGA TEXNOLOGIK JARAYONLARNING KO’RSATGAN TA’SIRI

O‘qitish maqsadi: dori shakllaridagi biologik faol moddani erituvchi muhitga erib chiqish tezligini o’rganish va xulosa berish.

Mavzuning ahamiyati*:* sodda va qulay tanlangan texnologik jarayon nafaqat iqtisodiy nuqtai nazardan, balki biologik va farmakologik nuqtai nazardan ham maqsadga muvofiq bo’lmog’i kerak. Shunday ekan, tanlangan tarkib va texnologiyaning maqbulligini in vitro usuli bo’yicha baholash, dori shakllarini chin ma’nodagi qimmatini belgilashda muhim ahamiyat kasb etadi.

Nazorat savollari**

1. Turli xil moddalar bilan tayyorlangan dori vositalarini biosamaradorligiga texnologik jarayonlar qanday ta’sir ko‘rsatadi, sanab o‘ting.
2. Texnologik jarayonlarga qanday talablar qo‘yilgan?

******Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning “**Aqliy hujum” usulidan** foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**

1. Biofarmatsiyaning kelib chiqish sabablarini ayting.
2. Dori va yordamchi moddalarning maydalik darajasi qanday ahamiyatga ega ekanligini biofermatsevtik nuqtai nazardan tushuntiring.
3. Dori shakllari biologik samaradorlikka qanday ta’sir etadi?
4. Dori shakllarining biologik samaradorligiga qanday omillar ta’sir etadi?
5. Dori shakllarini oshqozon-ichak tarmog‘ida so‘rilishiga qanday omillar ta’sir qiladi?

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“Charxpalak” uslubi bo‘yicha olib boriladi.

№	Texnologik bosqichlar	Dori shakllari		
		poroshok	eritma	surtma
1.	Tortish-o’lchash			
2.	Maydalash			
3.	Aralashtirish-eritish			
4.	qadoqlash			
5.	jihozlash			

Vaziyatli masala**

1. Talaba substansiyaga nisbatan tabletkaning biosamaradorligi past dedi. Javob to’g’rimi?
2. Talaba poroshoklarning tayyorlanish jarayoni biosamaradorlikka ta’sir etmaydi deb javob berdi. Talaba to’g’ri javob berdimi?

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

Texnologik jarayon – ishlab chiqarish jarayoning bir bo‘lagi bo‘lib, ilmiy asoslangan hujjatlar asosida maqsadga erishish uchun o‘tkaziladigan jarayon. Ishlab chiqarish bosqichlari – texnologik jarayonlar yig‘indisi bo‘lib, jarayon so‘ngida tayyor sifatli mahsulot olinadi.

Texnologik (ishlab chiqarish) jarayonlar – bu shunday usulki, u aniq texnologik qabul va operatsiyalardan tashkil topadi. XX asrning 60-yillarigacha dori preparatlarini tayyorlash usuli preparat terapevtik faolligiga ta’sir ko‘rsatuvchi omil ekanligiga e’tibor berilmagan. Dori preparatlari tovarshunoslik nuqtai nazardan baholangan.

Dori preparatlarga bunday yondashuvda dori vositasining organizmdagi holati farmatsevtik texnologiyaga bog‘liqligi e’tiborga olinmagan. Dorixona va sanoat ishlab chiqarish miqyosida dori preparatlari umumiy texnologiyalar asosida tayyorlangan va tayyor mahsulotni uning ko‘rinishi, massasi, konsitensiyasi, geometrik shakli, biofaol moddalarning miqdori va boshqalarga qarab baholangan.

Klinika sharoitida dori preparatlarining tayyorlanish usullari ularning terapevtik ta’siri bilan bog‘liq ekanligi ko‘ringach famatsevtik texnologiyalar jarayonlari prinsipial asosda yangicha tushunchaga ega bo‘ldi. Ko‘pincha dori moddalarining o‘zgarishini kimyoviy usullar bilan aniqlash mumkin emas, bu faqatgina dori vositalarning sifatini biologik nuqtai nazardan baholash ishonchli hisoblanadi.

Biofarmatsevtik tadqiqotlar dorilar terapevtik faolligini oshirishda texnologik jarayonlarning ahamiyatini ilmiy ravishda tushuntirish imkonini berdi. Biofarmatsiya paydo bo‘lgungacha bu savolga deyarli ahamiyat berilmagan.

Bugungi kunda dori preparatlarining olinish usullari dori moddalarining turg‘unligi, ajralib chiqish tezligi, organizmda so‘rilish intensivligigi va uning terapevtik faolligini belgilashi isbotlangan.

Dori shakllarining fizik-kimyoviy, fizik-mexanik va boshqa xarakteristikalariga qarab ularning tayyorlash usullari va apparatura tanlab olinadi. Masalan, suppozitoriyalar tayyorlashda - maydalash, elash, asosni eritish, aralashtirish, suppozitoriya massasini shaklga quyish, sovutish va hakozolar; tabletkalar olinayotganda – maydalash, quritish, elash, aralashtirish, donadorlash, pudralash, presslash, kerak bo‘lsa qobiq bilan qoplash kabilar amalga oshiriladi.

Tabletkalarning boshqa dori shakllariga qaraganda bir qator afzalliklarga egaligi tufayli ular XX asr o‘rtalarida asosiy dori shakllaridan biriga aylanib qolgan va farmatsevtik va biofarmatsevtik nuqtai nazardan eng keng o‘rganilgan. Bundan tashqari, tabletkalar olishda

barcha alohida jarayonlarning dori preparatining fizik-kiyoviy xossalariga terapevtik faolligiga ta’siri o‘rganilgan. Ayniqsa chuqur eksperimental tadqiqotlar donadorlash, presslash, quritish va boshqa jarayonlarda olib borilgan. Nazariy va amaliy tomondan o‘tgan yuz yillikning 60 yillarida tabletkalar tayyorlashda tabletka olish bosqichlarini ratsional selektiv yondashuvdan asosida tanlash lozimligi asoslangan.

Suspenziyalar, emulsiyalar, linimentlar, aerozollar va boshqa dori shakllarining olinishida texnologik jarayonlarning ta’siri biofaollikka ta’siri eng kam darajada o‘rganilgan. Shuni ham esdan chiqarish kerak emaski, ba’zi dori preparatlarni tayyorlashda bir jarayon bir necha marotaba qaytarilishi ham mumkin.

Texnologik bosqichlar texnologik reglamentda keltiriladigan parametrlar va rejimlariga ega. Bu parametrlarga rioya qilmaslik dori moddalarining qayta ishlash vaqtida o‘ziga xos o‘zgarishlarga olib keladi, chunki barcha turdagi mexanik, nur, issiqlik, tovush va boshqa ta’sirlar orqali molekulalar strukturasining o‘zgarishi (mexanokreking)ga olib keladi. Molekulalaring mexanokrekingi natijasida bo‘sh radikallar paydo bo‘ladi, ular bo‘sh radikalli reaksiyalarga kirishib kislorod bilan kimyoviy zaharli peroksid bog‘lanish hosil qiladi, yoki bir biriga ta’sir ko‘rsatib, faol bo‘lmagan polimerlar hosil qiladi.

Moddalarda turli xildagi mexanik-kimyoviy o‘zgarishlar masalasi bilan yangi fan soha ***mexanokimyo*** shug‘ullanadi. Qadoqlash va saqlash muddati , hamda qobiq bilan qoplanganligi dori preparatlarining terapevtik faolligiga sezilarli ta’sir ko‘rsatadi. Dori preparatlarini tayyorlashda sub’ektiv faktorlar ham o‘ziga xos o‘ringa ega. Ayniqsa bu kichik seriyali ishlab-chiqarishga tegishli. Masalan, dorixonada texnologik jarayonlar tanlash, mutaxassisning kvalifakatsiyasi va bilim darajasi, uning ishlab chiqarish amaliyoti, analitik fikrlashi, vaziyat va hakozolarga bog‘liq, va bu hamma faktorlar ishlab chiqarilayotgan mahsulotning sifatiga ta’sir ko‘rsatishi mumkin.

Dori preparatlarini tayyorlashda farmatsevt turli o‘zgaruvchi faktorlarni inobatga olish uchun yuqori darajadagi malakaga ega bo‘lishi kerak.

Laboratoriya ishi

1. Askorutin tabletkasidan biologik faol moddani ajralib chiqish tezligini aniqlang.
2. Olingan natijalar asosida grafik chizing dori shakllarining biosamaradorligiga texnologik jarayon ta’siri to’g’risida xulosa yozing.

Ishni bajarish tartibi

“Askorutin” tabletkasidan askorbin kislotasini ajralib chiqish tezligini o’rganish.

Tabletka tarkibidagi faol moddani ajralib chiqish tezligi XI DF, 2-juz, 154 –betda keltirilgan usul bo’yicha amalga oshiriladi. Buning uchun “aylanadigan kajava” asbobining idishiga 500 ml tozalangan suv solib, kajavaga askorutin tabletkasidan bittasi tortib solinadi va muhitga tushiriladi, harorat 37^0 C. So’ngra kajava daqiqasiga 100 marta aylanish tezligi bilan ishga tushiriladi. 45 daqiqa davomida idishdan namuna olinib, askorbin kislotasining miqdori aniqlanadi.

Aniqlash mohiyati. Eritma filtrlanib, filtrdan 10 ml namuna olinadi va hajmi 100 ml bo’lgan kolbaga solinadi. Ustiga 1 ml 2% li xlorid kislotasi, 0,5 ml 1 % li kaliy iodid eritmasi va 2 ml 0,5 % li kraxmal eritmasi hamda 6,5 ml tozalangan suv solib aralashtiriladi. Hosil bo’lgan eritma kaliy yodatning 0,00167 mol/l li eritmasi bilan turg’un to’q-ko’k rang hosil bo’lguncha titrlanadi.

Tekshiriluvchi eritma parallel ravishda nazorat eritmasi tayyorlanadi. Buning uchun titrlash kolbasiga 1 ml 2 % li xlorid kislotasi, 0,5 % li kaliy yodid va 2 ml 0,5 % li kraxmal eritmalaridan solib, 16,5 ml tozalangan suv bilan yaxshilab chayqatiladi va eritma turg’un to’q-ko’k rang hosil bo’lguncha, kaliy yodat (0,00167 mol/l) eritmasi bilan titrlanadi. 1 ml 0,00167 mol/l li kaliy yodat eritmasi 0,00008806 g askorbin kislotasiga to’g’ri keladi.

Erituvchi muhitga ajralib chiqqan askorbin kislotasining (0%) miqdori quyidagi tenglama yordamida hisoblanadi:

$$X= (V_1-V_2) *K*T*100/ a*b*10$$

bu yerda,

V_1- nazorat eritma titrlash uchun sarflangan kaliy yodat eritmasining ml miqdori,

V_2- tekshiriluvchi eritmani titrlash uchun sarflangan kaliy yodat eritmasining ml miqdori,

K - doimiy son, u 1 ga teng

T- 1 ml 0,00167 mol/l li kaliy yodat eritmasi to'g'ri keladigan askorbin kislotasining g miqdori (0,00008806)

Natijalar 1 –jadvalga yoziladi.

1-jadval

"Askorutin" tabletkasi tarkibidan askorbin kislotasining ajralib chiqish tezligiga texnologik jarayon ta'sirini o'rganish natijalari

Vaqt, daqiqa	V_1	V_2	a	b	Topilgan miqdor, %
5	19,0	16	0,3401	0,05	
10	19,0				
20	19,0				
30	19,2				
40	19,2				
45	19,2				

Talabalarni bilimini baholash uchun test savollari

1. Biosuyuqlikka o'tgan dori qanday qonunga asosan so'riladi?

a) Diffuziya;
b) Osmos;
v) Vant-Goff;
g) Dializ.

2. Texnologik jarayon bu -...

a) boshlang'ich moddalardan dorivor mahsulot va substansiyani olish jarayoni;
b) boshlang'ich moddalardan tayyor mahsulotni olish jarayoni;
v) substansiyadan dorivor va yordamchi moddalarni olish;
g) substansiya olishdan boshlab, dori shaklini olish jarayoni o'z ichigsha oladi.

3. Biofarmatsiya bu- dorilarning terapevtik samaradorligini quyidagi faktorlarga bog'liq holda o'rganadi...

a) farmatsevtik;
b) klinik;
v) fizik;
g) veterinar.

4.Biofarmatsiya atamasining asoschilari

a) Levi va Vagner 1951 y;
b) Levi va Vagner 1961 y;
v) Levi va Vruts 1941 y;
g) Lunin va Vagner 1931 y.

5.Biofarmatsiyaning aniq va to'liq ifodasi qachon keltirilgan?

a) 1962 y;
b) 1922 y;
v) 1902 y;
g) 1972 y.

6.Biofarmatsiyaga asos solgan olimlar:

a) G. Levi, Dj.Vagner;
b) E.Micherlix, G.L. Amidon;
v) P. Dikson, M. Klaprot;
g) Dj. Stoks, A. Nave.

7.Biologik samaradorlik bu:
a) organizmga yuborilgan dori shaklining bir qismining qon aylanish tizimiga; tushishi, uning so‘rilish darajasi, tezligi va eliminatsiyasi;
b) qon aylanish tizimiga tushgan bir qism dori moddasining qondagi miqdori;
v) dori vositasining terapevtik samaradorligi;
g) organizmga yuborilgan dori moddasining miqdori.

8.Galen va Ibn Sinolarni biofarmatsevtik qarashlari nimalardan iborat edi?
a) Dorilarning faolligi uning maydalik darajasiga bog‘liq;
b) Dorilarning faolligi uning molekulyar massasiga bog‘liq;
v) Dorilarning faolligi uning qadoqlanishiga bog‘liq;
g) Dorilarning faolligi uning saqlanishiga bog‘liq.

25-LABORATORIYA MASHG’ULOTI

DORI VOSITALARINING BIOSAMARADORLIGIGA FARMATSEVTIK OMILLARNING KO’RSATGAN TA’SIRI

O‘qitish maqsadi: dori vositalarining biosamaradorligiga yordamchi moddalar turi va ta’sirini organish va xulosa berish.

Mavzuning ahamiyati: yordamchi moddalar turi va ta’siri, dori shakli, texnologik jarayon dori vositasining samaradorligiga ta’sir ko’rsatadi. Shunday ekan, tanlangan yordamchi moddalar, tarkib va texnologiyani to’g’ri tanlanganligi biologik nuqtai nazardan ilmiy va amaliy ahamiyatga ega.

Nazorat savollari**
1. Dori vositalarining biosamaradorligiga farmatsevtik omillarning ko’rsatgan ta’sirini sanab o‘ting.
2. Texnologik jarayonlarga qanday talablar qo‘yilgan?

****Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning “**Aqliy hujum” usulidan** foydalanib o‘tkaziladi.

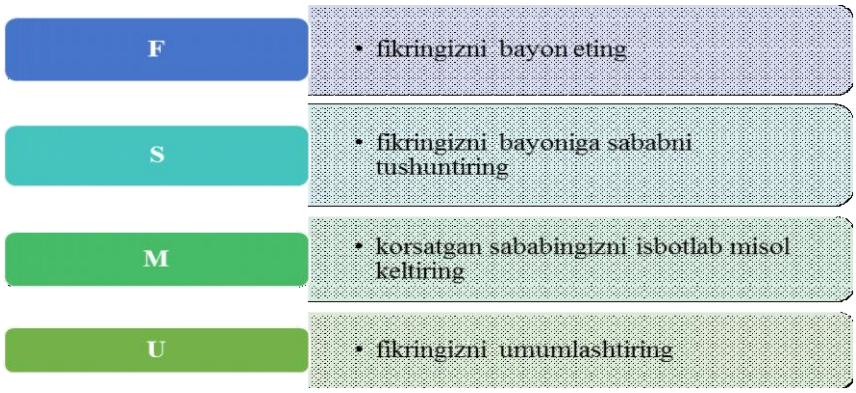
Mustaqil tayyorlash uchun savollar**
1. Oshqozon-ichak sistemasidan dori vositalarini so’rilish tezligiga qanday omillar ta’sir ko’rsatadi?
2. Dori vositalarining biosamaradorligiga qanday omillar ta’sir qiladi?
3. Biofarmatsiya fanining asosiy vazifalari nimalardan iborat?
4. Dori vositalarning biotransformatsiyasi deganda nima tushuniladi?
5. Dori vositalarning biosamaradorligiga yordamchi moddalar qanday ta’sir etadi?
6. In vitro usulining o’rniga in vivo usulini qo’llash mumkinmi?

Mustaqil tayyorlash uchun savollar muhokamasi zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“FSMU” uslubi bo‘yicha olib boriladi.

“FSMU” metodi Mazkur texnologiya talabalardagi umumiy fikrlardan xususiy xulosalar chiqarish, taqqoslash, qiyoslash orqali axborotni o‘zlashtirish, xulosa chiqarish, shuningdek, mustaqil ijodiy fikrlash ko‘nikmalarini shakllantirish maqsadida foydalanish mumkin.

Ushbu texnologiya o‘quvchilarga tarqatilgan oddiy qog‘ozga yumshoq dori shakllarini yaratish zarurligini aniq va qisqa holatda ifoda yetib, tasdiqlovchi dalillar yoki inkor etuvchi fikrlarni bayon etishga yordam beradi.

“FSMU” metodi



O‘tkazilish tartibi:

1. Har bir o‘quvchiga FSMU texnologiyasining 4 bosqichi yozilgan qog‘ozlar tarqatiladi

- **F-** fikringizni bayon eting
- **S-**fikringiz bayoniga sabab ko‘rsating
- **M-** ko‘rsatgan sababingizni isbotlovchi misol keltiring
- **U-** fikringizni umumlashtiring

2. O‘quvchilar bilan bahs mavzusini yoki muammoni belgilab olinadi;

1. Kichik guruhlarga bo‘lib, tarqatilgan qog‘ozlarga fikr va misollar yoziladi;
2. Kichik guruhlarni yozgan fikrlarini o‘qib himoya qilinadi;
3. O‘qituvchi tomonidan muammo bo‘yicha fikrlar umumlashtiriladi

Vaziyatli masala**

1. Tabletkaning erish testi 45 daqiqadan so’ng 40 % ni tashkil qildi. Javob to’g’rimi?
2. MKTS asosida tayyorlangan papaverin g/x tabletkasining parchalanish vaqti 2 daqiqa. Erish testi esa 45 daqiqadan so’ng 50 % ni tashkil etdi. Javob to’g’rimi?

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

Dori preparatlarining biologik samaradorligiga ta’sir etuvchi barcha ***farmatsevtik omillarni*** quyidagi beshta guruhga bo‘lish mumkin:

- dori vositasining oddiy kimyoviy modifikatsiyasi;
- dori vositasining fizik holati;
- yordamchi moddalar miqdori va ularning kelib chiqishi, fizik holati;
- dori turi va uni organizmga yuborish yo‘li;
- texnologik jarayon.

1. Dorivor moddaning fizik holati

Dorivor moddaning fizik holati deganda quyidagilar tushuniladi:

- dorivor moddalarning maydalik darajasi yoki dispersligi (zarachalar kattaligi);
- dorivor moddaning polimorfizmi;
- agregat holati (amorfligi, kristalligi, kristallik shakli va xarakteri);

- fizik – kimyoviy xossalari (pH, eruvchanligi, optik aktivligi, elektr o‘tkazuvchanligi, suyuqlanish harorati);
- dorivor moddaning yuza xossalari (yuza tarangligi va boshqalar);
- tozalik darajasi (ifloslanganlik ko‘rinishi va miqdori, shu jumladan mikroorganizmlar, allergenlar, burishtiruvchi moddalar va boshqalarning mavjudligi);

Dorivor moddaning fizik holati dori preparatining saqlash jarayonidagi turg‘unligiga, terapevtik faolligiga, so‘rilish tezligiga, organizmda tarqalishiga va undan chiqishiga ta’sir etadi. Dorivor moddalarning maydalik darajasi va polimorfizmi farmakoperatsiyaga tubdan o‘z ta’sirini ko‘rsatadi. Dorivor moddalarni maydalash – bu juda oddiy va farmatsevt tomonidan turli dori shakllarini tayyorlashda bajariladigan eng muhim texnologik jarayonlardan biridir. Dorivor moddaning dispersligi nafaqat kukunsimon materiallarning sochiluvchanligiga balki, ularning sochiluvchanlik massasiga, bir xil aralashishiga, doza aniqligiga ta’sir etadi.

Ayniqsa, shuni ta’kidlab o‘tish kerakki, dorivor moddaning so‘riluvchanlik tezligi va to‘liq so‘rilishi, shuningdek biologik suyuqliklardagi konsentratsiyasi , ayniqsa qondagi, uning qaysi usulda tavsiya etilishi va turli dori ko‘rinishidan qat’iy nazar zarrachalar o‘lchamlariga bog‘liq bo‘ladi.

Masalan, oshqozonda erigan tabletkalarda zarrachalar o‘lchami kukunsimon zarrachalar o‘lchamlaridan katta, shuning uchun tabletka qabul qilingandan keyin ta’sir etuvchi modda konsentratsiyasi kukun qabul qilinganiga nisbatan past bo‘ladi. Dorivor modda zarrachalari o‘lchamining katta kichikligi mikstura – suspenziyalarda, emulsiya va linimetlar kabi dori shakllarida asosiy xarakteristikalaridan hisoblanadi.

Zarrachalar o‘lchamlarini trepevtik aktivlikga tasirini birinchi marta sulfatnilamid preparatlarida, undan keyin steroid preparatlarida, furan hosilalarida, salitsil kislotasida, antibiotiklarda va hozirgi vaqtda tutqanoqga qarshi, og‘riq qoldiruvchi, peshob haydovchi, tuberkulezga qarshi, diabetga qarshi dori preparatlarida va kordiotonik moddalarda aniqlangan. Kalseferol preparati zarrachalarini o‘lchamlari 10 mkm dan kam bo‘lgandagina tanaga so‘rilib davolovchi ta’sirga ega bo‘ladi.

Grizeofulvin preparati zarrachalarini 10 dan 2,6 mkm gacha kamaytirilganda uni oshqozon – ichak tarkibida so‘rilishi keskin oshadi, natijada uning terapevtik dozasini ikki marta kamaytirish mumkin bo‘ladi. Polivinilpirrolidandagi grizeofulvin zarrachalari o‘lchamlarini molekulyar darajasida olib, bu antibiotikni biologik samaradorligini bu dorivor moddani mikronizirlangan shakli bilan solishtirilganda 7-11 marta oshishi kuzatilgan. Shuning uchun sanoatda grizeofulvin, digoksin va atsetilsalitsil kislota mikrokronizirlangan tabletkalar ko‘rinishida chiqariladi.

Bir xil asosdan, lekin dorivor moddani zarrachalari o‘lchamlari bir biridan farqli bo‘lgan fraksiyalardagi surtma va suppozitorilarda maydalanganlik darajasini so‘rilish jarayoniga ta’siri yaqqol ko‘rinadi.

Masalan, A.I.Tensova sulfanilamidlar, prednizalon, gidrokartizon va salitsil kislotasini surtmalardan ajralib chiqib teri orqali so‘rilishi zarrachalar o‘lchamlariga to‘g‘ridan – to‘g‘ri bog‘liqligini aniqlagan. V.M.Gretskiy streptotsid, norsulfazol, anestezin surtma holatda 5-18 mkm gacha maydalanganda quyonning terisidan 150-180 mkm gacha maydalanganiga nisbatan ko‘p so‘rilishini isbotlagan.

Shuni ham aytib o‘tish lozimki, *dorivor moddani maydalanish darajasini tanlash* ilmiy jihatdan asoslangan bo‘lishi kerak. Har qanday holatda o‘ta maydalangan kukunni olishga intilish o‘zini oqlamaydi, chunki ayrim hollarda dorivor moddani zarrachalari o‘lchamlarini keskin kichraytirish moddani inaktivatsiyaga olib kelishi mumkin, uni organizmdan tez chiqarilishi yoki organizmga kerak bo‘lmagan toksikologik ta’siri paydo bo‘lishi mumkin va shuningdek preparatni turg‘unligi kamayadi. Xususan, penitsillin va eritromitsinlarni disperslik darajasini keskin oshishi bilan ularni peroral qabuldagi mikroblarga qarshi aktivligi kamayadi. Bu holat ularni gidrolitik destruksiya jarayonini tezlashishi yoki ovqat hazm qiluvchi suyuqliklar ta’sirida ularni stabilligini kamayishi va shuningdek dorivor modda va biologik suyuqliklarni kontakt yuzasini oshishi bilan tushuntiriladi.

Shuning uchun dorivor preparatlarga analitik me'yoriy hujjat (AMH) ishlab chiqilganda modda zarrachalari, o'lchamlariga qat'iy reglament belgilash kerak bo'ladi.

Shunday qilib, yuqori biologik samaradorlikni saqlash maqsadida dorivor preparatdagi dorivor modda optimal maydalanish darajasiga ega bo'lishi kerak. Dorivor preparatlarni terapevtik faolligiga ularni polimorf modifikatsiyalarining ta'siri ham katta ekanligini unutmaslik lozim.

Polimorfizm (grekcha, "roli-ko'p, morphe - shakl") – bu turli sharoitlarida kristallash jarayonida kristallari bir-biridan simmetriya guruhi yoki shakli, fizikaviy, ayrim holatlarda kimyoviy xossalari bilan farqlanuvchi kristallarni paydo qiluvchi kimyoviy moddaning xususiyatidir.

Ma'lumki, polimorf modifikatsiyalarni ko'pchilik kimyoviy va shu jumladan dorivor moddalar hosil qiladi. Devi (1809) tomonidan uglerodni polimorfizmi (grafit, ko'mir, olmos) kashf etilgandan keyin bir polimorf modifikatsiyani ikkinchi turiga o'tishi to'liq o'rganilgan. Tadqiqotchilarni ta'kidlashlariga ko'ra, moddaning *kimyoviy tarkibi* o'zgarmay qoladi va sifat ko'rsatkichini baholashda qo'llaniladi. Dorivor moddalardagi polimorfizm xossalarini o'rganish tadqiqotlari bo'yicha ilmiy mulohazalar A.I.Tensova, Xalebleyna, Bo'she va Xalabalalar ishlarida keltirilgan.

Kukun holdagi qattiq dorivor moddani zarrachalari turli tuzilishga ega bo'lib (kristallik yoki amorf), u moddalarni molekulyar strukturasini xususiyatlariga bog'liqdir. Elektron – mikroskopik tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, atomlarni molekulada joylashishi chegaralangan va kristallanish jarayonida belgilangan sharoitda kristallarni yo'naltirilgan o'sishi natijasida dorivor moddalar ko'p holatlarda kristallik tuzilishga egadir.

Ularning amorf holatlari kamroq uchraydi. Har qanday dorivor modda ma'lum sharoitda (erituvchi, harorat, bosim va boshqalar) ma'lum sistemada kristallanadi va ma'lum fizik-kimyoviy xossalarga ega bo'ladi (eruvchanlik, suyuqlanish harorati, nisbiy yuza, mustahkamlik, shakl, zarracha o'lchamlari va boshqalar). Sharoit o'zgartirilganda modda boshqa sistemada kristallanadi va o'zga fizik-kimyoviy xarakteristikalarga ega bo'ladi va mos holda boshqa biologik samaradorlikkni ko'rsatadi.

Kukunlarni mavjud AMH dagi fizik xossalari, ya'ni "kristal", "mayda kristal", "amorf" va "yengil kukun" kabilar texnologik jarayon uchun yetarli, ammo terapevtik faolligiga ta'sirini kristallokimyo berishi lozim.

Dorivor moddalarni idenfikatsiyalash uchun ettita kristallografik sistemalar mavjud (singoniy) – monoklin, diklin, trigonal, tetragonal, geksagonal, rombik, kubik. I.YA.Andronik va F.V.Babilev kristallik dorivor moddalar uchun difraktogrammalar atlasini tuzib, kristallik dorivor moddalarni difraksion spektrlari bo'yicha identifikatsiyalash uchun informatsion-qidiruv sistemasini ishlab chiqdilar. Atlas va avtomatlashtirilgan qidiruv sistemasidan foydalanish dorivor moddalarni indentifikatsiyalashtirishni tezlashtiradi.

Suyuq va yumshoq dori shakllarida turli polimorf modifikatsiyalar hosil bo'lishi mumkin (masalan; erituvchilar o'zgartirilganda, suyuq va yengil dori shakllariga turli qo'shimcha moddalar kiritilganda, quritilganda, tozalanganda, dorivor preparatlar tayyorlanganda va ularni saqlash jarayonida).

Dorivor moddalar orasida polimorfizm hodisasi salitsilatlar, barbituratlar, sulfanilamidlar va garmonal vositalar uchun xarakterlidir. Ko'pchilik modifikatsiyalar uchun maxsus nomlar bo'lmagani uchun α, β harflari yoki I, II, III raqamlari bilan belgilanadi.

Dorivor vositalarni polimorf modifikatsiyalariga misollar ko'p. Jumladan, atsetilsalitsil kislotasini ikkita polimorf modifikatsiyasi mavjud bo'lib, ulardan birini ikkinchisiga nisbatan biologik aktivligi 1,5 barobar ko'p. Levomitsetinni to'rtta polimorf shakli mavjud, ulardan bittasi 100% lik faollikga ega, fenobarbitalda – o'n bitta, testosteronda – oltita va hokazo. Amorf modifikatsiya o'zining xususiyatlari bo'yicha kristallikdan farqlanadi. Masalan: novobitsinning kristallik va amorf modifikatsiyalari mavjud. Amorf shakli kristallikka nisbatan 10 marta tezroq eriydi.

Dorivor moddalarni polimorfizm xossasini hisobga olib va undan ratsional foydalanish

farmatsevtik va tibbiy amaliyotda muhim ahamiyat kasb etadi. Bir xil moddani polimorf modifikatsiyasi turli turg‘unlik konstantalari, fazaga o‘tish harorati, eruvchanligi bilan xarakterlanadi va nihoyat moddaning turg‘unligini va uni farmokologik faolligini belgilaydi.

Turli polimorf modefikatsiyalarni eruvchanligi muhim ahamiyatga ega, chunki dorivor moddani absorbsiyasi (so‘rilishi) unga bog‘liqdir.

Erish jarayoni dorivor preparatning biologik samaradorligiga ta’sir ko‘rsatadi. Dorivor modda dispers faza sifatida albatta suyuqlik bilan o‘zaro ta’sir ko‘rsatadi, ya’ni dispers muhit bilan. Bunda u yoki bu kimyoviy reaksiya sodir bo‘lib, u moddani biologik aktivligini o‘zgarishiga sabab bo‘ladi.

Suyuqliklar polyar, yarimpolyar va polyar emas guruhlarga bo‘linadi. Dorivor modda va erituvchini kimyoviy xususiyatlariga va o‘zaro kirishish energiyasiga bog‘liq holda, suyuq dori shakllarida ionli, molekulyar dispersli sistemalar yoki dag‘al dispers qotishmalar hosil bo‘ladi. Tayyorlash jarayonida ekzo yoki endotermik xodisalar, kontraksiya kuzatilishi mumkin. Suyuq dori turlarini tayyorlashda texnologik usullar va tarkibini ilmiy asoslagan holda tanlash kerak.

Moddalarni eruvchanligi ularning yuza xususiyatlariga va maydalanganlik darajasiga bog‘liqdir. Dorivor moddani zarrachalarini kattaliklaridagi sezilarli farq so‘rilish tezligini turlicha bo‘lishiga olib keladi. Bu esa o‘z navbatida dori preparatining klinik noekvivalentligiga olib kelishi mumkin.

Asosan yaxshi eruvchi moddalar tezroq dori shaklidan chiqib, tez so‘riladi va tez davolovchi ta’sirini ko‘rsatadi. Lekin, davolash faoliyatini uzaytirish uchun qiyin eruvchi dorivor moddalar yaroqli hisoblanadi. Bunday dorivor moddalarni olish uchun preparat erimaydigan muhit hosil qilinadi. Masalan: estradiol benzoat preparatining moydagi eritmasi terapevtik samaradorligi uch sutka davomida bo‘ladi, suvli eritmasi esa uch haftagacha davom etadi.

Dorivor moddalarni eruvchanligi ularni qayta kristallanishi usulidan, tayyor dorivor vostilarida esa foydalanilgan yordamchi moddalar va texnologik jarayonga bog‘liq holda o‘zgarishi mumkin. Dorivor preparatlarda dorivor moddalarni eruvchanligiga dori shaklini tanlash ham ta’sir etadi. Qiyin eruvchi dorivor moddalarni peroral qabul qilish belgilanganda eng muayyan dori shakli bo‘lib suspenziya hisoblanadi. Bunday dorivor moddalarni suspenziya to‘ldirilgan elastik kapsulalar ko‘rinishida tavsiya etish maqsadga muvofiqdir.

Dori preparatlarni eruvchanligiga tanlangan yordamchi moddalar - solyubilizatorlar, yordamchi erituvchilar, yuza faol preparatlar ta’siri kattadir va ular o‘z navbatida preparatni samaradorligini oshirishi mumkin. Bu qo‘shimcha moddalarni maqsadli ishlatish kerakligini va dori shaklini tayyorlash texnologiyasini to‘g‘ri tanlash kerakligini ta’kidlaydi.

Qiyin eruvchi moddalarni eruvchanligini oshirish va shu bilan birga biosamaradorligini oshirishning quyidagi bir nechta usullari mavjud:

1. Solyubilizatsiya yordamida, bunda erituvchidagi erimaydigan yoki qiyin eriydigan birikmalarni YUFM yordamida turg‘un eritmaga o‘z-o‘zidan o‘tish jarayoni deb ko‘riladi. Adabiyotlardan bu jarayon kolloid yoki qo‘shimcha eruvchanlik deb ataladi.
2. Individual va aralash erituvchilarni ishlatish yo‘li bilan (benzilbenzoat, benzil spirti, propilenglikol, polietilenglikol, etilsellyuloza, demeksid, glitserin va boshqalar.).
3. Gidrotropiyadan foydalanish usuli bilan. Bunda polyar radikal elektronodonor o‘rnini bosuvchi organik moddali gidrofil komplekslarni olinishi ta’minlanadi. Gidrotrop moddalar misolida natriy salitsilati, natriy benzoati, geksametilentetramin, novokain, antipirin, mochevina, glitserin, aminokislotalar va boshqalar xizmat qilishi mumkin.

4. Tuz va komplekslar hosil qilish yo‘li bilan:

a) qiyin eruvchi moddalar: asosli va kislotali birikmalar natriy gidrokarbonati yoki ishqor bilan oson eruvchi tuzga aylanadi. Shu usul bilan fenobarbital, norsulfazol, streptotsid, osarsol va boshqalarni oson eruvchi birikmalarga aylantirish mumkin;

b) yodning suvli eritmalarini oson eruvchi yod komplekslari bilan yodidlar va ishqorli metallar yordamida olish;

v) polienli antibiotiklarni suvli eritmalarini (nistatin, levorin va boshqalarni) olish uchun polivinilpirrolidondan foydalaniladi. Unda suvda erimaydigan modda solyublizator bilan

koordinativ bog‘lanib suvda yaxshi eriydigan kompleks birikmalar hosil qiladi. Bu yo‘nalishda boshlangan ilmiy tadqiqotlar murakkab fizik-kimyoviy sistema hisoblangan dori preparatlarida “dorivor modda - yordamchi modda”ga nisbatan yangi qonuniyatlarni amalga oshishiga imkon beradi.

5. Sintetik yo‘l - gidrofil guruhlarni molekula tuzilishiga kiritish: -ON; SOON; - SN_2 – SOON; - SN_2ON. Masalan: unitiol.

Dorivor moddaning trepevtik faolliligiga shunigdek uning optik xossasi ham o‘z ta’sirini ko‘rsatadi. Optik izomerlar orasida kimyoviy farq yo‘q, lekin ulardan har biri polyarizatsiya nuri tekisligini ma’lum yo‘nalishida aylantiradi. Shunga qaramasdan kimyoviy tahlil ta’kidlaydiki, bir xil moddani turli izomerlari mavjud bo‘lgan dori preparatlari terapevtik jihatdan ekvivalent bo‘la olmaydi. Preparatni oshqozon – ichak traktida so‘rilishida moddani ionizatsiyalanish darajasi katta ahamiyatga ega. *Vodorod ionlarini konsentratsiyasiga* bog‘liq holda dorivor moddalar ionlashgan yoki ionlashmagan shaklda bo‘lishi mumkin. pH ko‘rsatkichi eruvchanlikga, dorivor moddalarni taqsimlanish koeffitsientiga, membrana potensialiga va yuza faolliliga ta’sir etadi.

Suvsiz dorivor moddalar va kristallogidratlar ularni farmakologik ta’sirini o‘zgartiruvchi turli eruvchanlikga egadir. Masalan: kofein, ampitsillin, teofillin suvsiz eritmalari ularni kristallogdratlariga nisbatan tezroq eriydi, demak tezroq so‘riladi.

“Farmatsevtik omillar” tushunchasi preparatlarni tayyorlashdagi barcha jarayonlarni o’z ichiga olamasdan, faqat dori moddaning terapevtik faolligiga ta’siri aniqlangan omillarnigina o’z ichiga oladi. Farmatsevtik omillar orasida yordamchi moddalar, ularning tabiati va miqdori, dori moddaga ko’rsatadigan ta’sirining murakkabligi va muhimligi jihatidan qolgan barcha omillardan ajralib turadi.

Yordamchi moddalar biofaol moddalarning o’ziga xos tarkibiy qismi bo’lib, u bilan doim aloqada bo’ladi. Yordamchi moddalar dori modda –organizm tizimiga o’z ta’sirini ko’rsatadi. Ular dori modda ta’sirini pasaytirishi, susaytirishi va turli sabablarga ko’ra uni o’zgartirishi mumkin.

Laboratoriya ishi

1. Har xil to’ldiruvchi moddalar asosida “Askorutin” tabletkasini tayyorlang.
2. Tabletka tarkibidan rutinni ajralib chiqish tezligini aniqlang.
3. Jadvalda keltirilgan natijalar bo’yicha hisoblash ishlarini olib boring.

Ishni bajarish tartibi:

Poroshok tarkibidan biofaol moddani ajralib chiqish tezligiga yordamchi moddalar ta’sirini o’rganish

Tarkib:

Askorutin kislotasi	-0,0500
Rutin	-0,0500
To’ldiruvchi	-0,1419
Kraxmal	-0,0056
Kaltsiy stearat	-0,0025
O’rtacha massa	-0,2500

Kerakli miqdordagi askorbin kislotasi, rutin va to’ldiruvchi modda chinni kosachada yaxshilab aralashtiriladi va 5 % kraxmal shilimshig’i bilan mo’tadil nam massa hosil bo’lguncha namlanadi. Massa quritgich javonida 50-60^{o} C da quritiladi va teshigining diametri 1000 mkm bo’lgan elak orqali donadorlanadi. So’ngra presslanadigan massa, 100 mkm li elak orqali elangan kraxmal va kaltsiy stearatlar aralashmasi bilan upalanadi. Tayyor massa zarb bilan ishlaydigan tabletka mashinasida 0,25 g dan diametri 9 mm bo’lgan qolipda presslanadi.

So’ngra tabletka tarkibidan rutinni ajralib chiqish tezligi o’rganiladi. Tabletkaning erish tezligini aniqlash XI DF da keltirilgan “Aylanuvchi kajava” asbobida olib boriladi.

Tortilgan 1 dona tabletka quruq kajavaga solinadi va harorati 37^{+} 1^{o}C bo’lgan, 1000 ml suv

solingan idishga tushiriladi. Kajava daqiqasiga 100 marta aylanish tezligi bilan aylantiriladi. 45 daqiqadan so'ng eritmadan 10 ml namuna olib, "Vladipor" filtri yoki qog'oz filtri orqali filtrlanadi. Eritmaning optik zichligi spektrofotometrda, 256 nm to'lqin uzunligida, 10 mm qalinlikdagi kyuvetada o'lchanadi.

Solishtiruvchi eritma sifatida tozalangan suvdan foydalaniladi. Bir vaqtning o'zida standart ishchi eritmasi tayyorlanib, uning ham nur yutish ko'rsatkichi tekshiriladi. Tabletka tarkibidagi biofaol moddaning foiz miqdori quyidagi tenglama yordamida hisoblanadi:

$$X=D_0*C*1000*100/D_c* a* b$$

[2]bu yerda,

D-tekshiriluvchi eritmaning optik zichligi;

D_0- standart ishchi eritmaning optik zichligi;

C- 1 ml standart ishchi eritmasi tarkibidagi rutin miqdori, g;

a- Tabletkaning og'irligi;

b- Tabletka tarkibidagi rutinning miqdori, g.

Standart ishchi eritmasini tayyorlash. 0,02 g (aniq tortma) rutin kukuni tortib olinib, hajmi 250 mlli o'lchov kolbasiga solinadi. Ustiga 150 ml tozalangan suv solib, qaynab turgan suv hammomida rutin to'la erib ketguncha (15-20 daqiqa) qizdiriladi. Eritmaning hajmi tozalangan suv bilan belgisigacha yetkaziladi va yaxshilab aralashtirib, qat-qat filtr qog'ozi orqali filtrlanadi. Filtratning boshlang'ich 10-15 ml miqdori tashlab yuboriladi. Eritmadan 5 ml olib, hajmi 25 ml bo'lgan o'lchov kolbasiga solinadi va tozalangan suv bilan belgisigacha yetkaziladi. Eritmaning nur yutish ko'rsatkichi spektrofotometrda, 256 nm to'lqin uzunligida, 10 mm qalinlikdagi kyuvetada o'lchanadi. Standart ishchi eritma har doim yangi tayyorlanishi lozim. Olingan natijalar 1-jadvalga kiritiladi.

1-jadval

Tabletka tarkibidagi rutinning eruvchanligiga yordamchi moddaning ta'sirini o'rganish natijalari (qand upasi)

Vaqt, daqiqa	D_0	C	V_1	D_c	b	a	Topilgan miqdor, %
5	0,204	0,000016	1000	0,398	0,05	0,2501	
10	0,229						
20	0,254						
30	0,261						
40	0,278						
45	0,282						

Tabletka tarkibidagi rutinning eruvchanligiga yordamchi moddaning ta'sirini o'rganish natijalari (sut qandi)

Vaqt, daqiqa	D_0	C	V_1	D_c	b	a	Topilgan miqdor, %
5	0,214	0,000016	1000	0,398	0,05	0,2501	
10	0,228						
20	0,234						
30	0,268						
40	0,298						
45	0,302						

Tabletka tarkibidagi rutinning eruvchanligiga yordamchi moddaning ta'sirini o'rganish

[2] V.R. Xaydarov, A.D.Tadjiyeva, O.R. Raximova, C.T. Sharipova. Biofarmatsiya fanidan laboratoriya mashg'ulotlarini bajarish bo'yicha o'quv-uslubiy qo'llanma. Toshkent, 2013.

natijalari (kalsiy karbonat)

Vaqt, daqiqa	D_0	C	V_1	D_c	b	a	Topilgan miqdor, %
5	0,210	0,000016	1000	0,398	0,05	0,2501	
10	0,222						
20	0,231						
30	0,261						
40	0,277						
45	0,282						

Tabletka tarkibidagi rutinning eruvchanligiga yordamchi moddaning ta'sirini o'rganish natijalari (MKTS)

Vaqt, daqiqa	D_0	C	V_1	D_c	b	a	Topilgan miqdor, %
5	0,204	0,000016	1000	0,398	0,05	0,2501	
10	0,236						
20	0,244						
30	0,258						
40	0,268						
45	0,272						

Talabalarni bilimini baholash uchun test savollari

1. Farmatsevtik faktorlar bu:

a) dorini organizmga yuborish yo‘llari, yordamchi moddalar tarkibi, dori shakli, texnologik jarayon, dori substansiyasining fizikaviy holati va kimyoviy modifikatsiyasi;

b) dori moddasining kimyoviy modifikatsiyasi, dori moddalarining fizikaviy holati, texnologik jarayon, farmakologik ta'sir mexanizmi;

v) dorini organizmga yuborish yo‘llari, yordamchi moddalar tarkibi, dori shakli, dori substansiyasining fizikaviy holati va kimyoviy modifikatsiyasi, dori vositalarining nojo‘ya ta'siri;

g) dorini organizmga yuborish yo‘llari, terapevtik samaradorlik, dori shakli, texnlogik jarayon, dori substansiyasining fizikaviy holati va kimyoviy modifikatsiyasi;

2. Biologik va farmatsevtik omillar:

a) ovqatlanish ratsioni, bemorning tana vazni, bemorning yoshi, ichak-oshqozon tizimining funksional holati;

b) bemorning tana vazni, tana harorati, bemorning yoshi va jinsi, yurak-qon tizimining holati;

v) dori shaklini yuborish yo‘llari, bemorning tana vazni, tana harorati, o‘t-pufak tizimining holati;

g) ovqatlanish ratsioni, bemorning yoshi, bemorning millati, tana harorati;

3. Terapevtik noekvivalentlik bu:

a) dori vositasi barcha me'yoriy hujjatlarga javob berib, teng miqdorda xuddi shu dori vositasining miqdorini saqlagan, lekin yordamchi moddalarning tarkibi va texnologiyasi bilan farq qilgan dori vositalari turli xil terapevtik samaradorlik bergan holatda;

b) dori vositasi me'yoriy hujjatlarga to‘liq javob bermagan, teng miqdorda xuddi shu dori vositasining miqdorini saqlagan, turli xil terapevtik samaradorlik bergan holatda;

v) dori vositasi m'yoriy hujjatlaga to‘liq javob bergan, turli xil dori shakllari ko‘rinishida bo‘lgan, lekin tarkibidagi yordamchi moddalar miqdori va texnologiyasi bilan farq qilgan, turli xil terapevtik samara beradigan holatda;

g) dori vositasi m’yoriy hujjatlaga to‘liq javob bergan, lekin tarkibidagi ta’sir etuvchi va yordamchi moddalar tarkibi hamda olish texnologiyasi farq qilgan, turli xil terapevtik samara beradigan holatda.

4. Optimal tarkibli dori shaklini yaratish uchun dori substansiyasi haqida quyidagilarni bilish kerak:

a) so‘rilish maydoni, biosamaradorlik, taqsimlanish koeffitsiyenti, pH muhit;
b) olish texnologiyasi, biosamaradorlik, pH muhit, taqsimlanish koeffitsiyenti;
v) dori moddasining maydalik darajasi, so‘rilish maydoni, biosamaradorlik;
g) yordamchi moddalar tarkibi, dori moddasining miqdori, so‘rilish maydoni, biosamaradorlik.

5. Absolyut biosamaradorlikni aniqlaydigan standart dori shakli:

a) qon-tomir orqali yuboriladigan in’yeksion dori turi;
b) poroshoklar;
v) teri orqali yuboriladigan in’yeksion dori turi;
g) tabletkalar.

6. Biofarmatsiya fanining asosiy vazifasi

a) Dorilarni odam va hayvon organizmining biologik faolligiga ta’sir ko‘rsatadigan omillarini o‘rganish va shunga binoan terapevtik unumdorligini oshirish va qo‘shimcha ta’sirini kamaytirish;
b) Dorilarni hayvonlarning biologik faolligiga ta’sir ko‘rsatadigan omillarini o‘rganish va shunga binoan terapevtik unumdorligini kamaytirish;
v) Dorilarni odam va hayvonlarning biologik faolligiga ta’sir ko‘rsatadigan omillarni o‘rganish va shunga binoan terapevtik unumdorligi va qo‘shimcha ta’sirini oshirish;
g) Dorilarni odam va hayvonlarning biologik faolligiga ta’sir ko‘rsatishini o‘rganish va shunga binoan qo‘shimcha ta’sirini kamaytirish.

7. Farmatsevtik omillar

a) Dorilarning kimyoviy va fizik holati, yordamchi moddalar va uni qabul qilish yo‘llari;
b) Organizmdagi patologik holatlar;
v) Havo harorati;
g) Dorilarning texnologik ko‘rsatkichlari.

8. Dori vositalarni biosamaradorligiga ta’sir etuvchi farmatsevtik omillarni keltiring?

a) Dori moddani fizik-kimyoviy holati, dori shakli va yuborish yo’li, yordamchi moddalar turi va miqdori, dori shaklini olishda qo‘llanilgan texnologik jarayon;
b) Dorini maydalik darajasi va polimorf shakli;
v) Dorini eruvchanligini ta’minlovchi omillar;
g) Dori vositani shakllantirishda qo‘llaniladigan yordamchi moddalar turi va miqdori.

26-LABORATORIYA MASHG’ULOTI

IN VITRO USULIDA DORI VOSITALARINI SO‘RILISH DARAJASINI ANIQLASH MODELLARI

O‘qitish maqsadi:. Biologik so’rilish darajasini in vitro usulida aniqlash uchun modelli sistemalar bo’yicha nazariy bilimlarni berish.

Mavzuning ahamiyati: biologik so’rilsh darajasini in vitro usulida aniqlash uchun mo’ljallangan modelli sistemalarni tuzilishi va ishlash prinsiplarini o’rganish.

Nazorat savollari**

1. Biologik so’rilish darajasini in vitro usulida aniqlash uchun modelli sistemalarni umumiy ta’rifi, ularni yaratish maqsadi, nazariy asoslarini tushuntiring.
2. Modelli sistemalarni turlarga bo’linishi. Ikki va uch fazali taqsimlashga asoslangan modelli sistemalarni ta’rifi.
3. Koch bo’yicha 3 fazali modelli sistemaning ta’rifi.
4. Resomat -1 turdagi modelli sistemalarning tuzilishi, aniqlash prinsipi.
5. Sartorius turdagi modelli sistemalarning tuzilishi, aniqlash mohiyati.
6. Resomat -II turdagi modelli sistemalarning tuzilishi, aniqlash prinsipi.
7. Aylanma turdagi modelli sistemalar ta’rifi, turlari, ishlash prinsiplari.

Vaziyatli masala**

1. Talaba Resomat-1 modelli sistemalarda dori moddalarni membrana orqali o’tish kinetikasi o’rganiladi deb javob berdi. Javob to’g’rimi?
2. Talaba H.koch modelli sistemasi ikki fazali taqsimlashga asoslangan sistemalarga tegishli deb javob berdi. Javob to’g’rimi?
3. Talaba Resomat-II modelli sistemani taqsimlashga asoslangan sistemalarga tegishli deb javob berdi. Javob to’g’rimi?
4. Stricker modelli sistemasi qanday sistemalarga tegishli degan savolga talaba “Taqsimlashga asoslangan sistemalarga” deb javob berdi. Javob to’g’rimi?

****Vaziyatli masala va nazorat savollari muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“Bumerang” usulidan** foydalanib o‘tkaziladi.

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulotni jihozlanishi: mavzu bo’yicha adabiyotlar, jadvallar, slaydlar, ma’ruza matni, ma’lumotnomalar.

Asosiy matn

Modelli sistemalar ishlash prinsipi bo’yicha 2 guruhga tasniflanadi:

1. Taqsimlashga asoslangan modelli sistemalar.
2. Membranali modelli sistemalar.

1-yaratilganlari va oddiylari bu taqsimlashga asoslangan modelli sistemalar. Shu usulda ishlaydigan asboblarda dori moddani suv va suvsiz (lipoid) fazalarda taqsimlanish jarayoni o’rganiladi. Suvli fazaning pH-1,2-7,8 oralig’ida bo’lishi mumkin, lipofil faza esa organik erituvchilardan (xloroform, siklogeksan) tashkil topgan bo’ladi. Dori moddalari shu fazalarda tarqalishi ichak-oshqozon sistemasini imitatsiyasiga asoslangan. Bu turdagi sistemalar ikki yoki uch fazali bo’lishi mumkin. Ikki fazali asboblarning vakili bu Resomat-1 asbobi. Bu sistemalarda dori moddalarning dori turidan ajralib chiqish va lipoid fazaga o’tish jarayoni baholanadi. 1-turdagi modelli sistemalar hozirgi paytda keng qo’llanilmaydi, chunki organik eritmalarda erimaydigan preparatlar uchun muvofiq deb hisoblanmaydi. Shuning uchun rivojlangan membranali turdagi sistemalar hozirgi vaqtda keng qo’llaniladi. Bu turdagi modelli sistemalarni afzalligi DK va AK orasida turli xil membranalar o’rnatilgan bo’ladi (sun’iy lipidlardan, poliamid folgasi, tributil fosfat va letsitinli, atsetat sellyulozali, kolloidli, silikonli membranalar). Bu guruhdagi asboblarda dori moddalarni membrana orqali o’tish kinetikasi baholanadi. Masalan: Stricker modeli- (Sartorius absortion simulator). Bu asbob membranasi oshqozon va ichak shilliq pardalarini modellashtiradi. Murakkablashtirilgan, takomillashtirilgan modelli sistemalar turi –Rasomat II peroral dori turlariga mo’ljallangan. Bu sistema Resomat I sistemasiga o’xshash bo’lib, lekin bu yerda lipidli yoki poliamidli folga (tributil fosfat va letsitin shimdirilgan) membrana o’rnatilgan bo’ladi. Shuning uchun bu sistemalar ichak-oshqozon sistemasiga juda yaqinlashtirilgan hisoblanadi. Dori moddalarni DK-muhitidan AK-muhitga membrana orqali o’tish tezligi baholanadi. DK- sifatida sun’iy oshqozon yoki ichak shirasi, hajmi -100-200 ml, AK- bufer pH-7,4- sun’iy plazmaning modeli, membrana yuzasi 10 sm^2 va bosim ta’siri ko’rsatiladi. Belgilangan vaqt ichida AK dan namunalar olinib tahlil qilinadi va dori

moddalarni erish va membrana orqali o'tish tezligi baholanadi. Bu modellardan tashqari qator rivojlangan modellar taklif qilingan. Masalan, Hoybert, Speiser sistemalari. Ularning farqi AK va DK- hajmida, membrananing yuzasi va materiallari, turli xil tashqi omillarning ta'sirida.

Nisbiy molekulyar og'irligi 300 dan kichik bo'lgan dori moddalari odatda peshob orqali chiqib ketishi olimlar tomonidan aniqlangan. Molekulyar og'irligi 300 dan yuqori bo'lgan dori moddalari esa, o't orqali ajralib chiqadi.

Uchuvchan moddalar so'lak va o'pka orqali chiqib ketadi Dori moddasining ajralish tezligiga uning va peshobning pH ham ta'sir ko'rsatadi. Kislotali xossani namoyon qiluvchi moddalar peshob pH kislotali bo'lganda tez ajraladi (morfin gdroxlorid, kodein fosfat, xinin sulfat, novokain).

Kuchsiz asos xossasini namoyon qiluvchi moddalar peshob pH ishqoriy bo'lganda tez ajraladi (barbituratlar, salitsilatlar, sulfanilamid preparatlari Grafik osti yuzasi (AUC - inglizcha ***area under curve***) preparatni biologik suyuqlikdagi umumiy miqdorini ko'rsatsada, biologik ta'sir darajasi to'g'risida to'liq xulosa bera olmaydi.

Bir martalik doza bilan o'tkaziladigan tajriba

Biologik ta'sir darajasi dorini bir marta yuborilgandan so'ng uni qondagi miqdorini aniqlash yo'li bilan olib boriladi. Bu usulni afzalliklaridan biri shuki, sog'lom tanaga dorini ta'siri minimal darajada bo'ladi. Dori konsentratsiyasini aniqlash davri dorini uch karra yarim parchalanish vaqtiga to'g'ri kelishi kerak. Dori venaga yuborilmay boshqa yo'llar bilan yuborilganda esa, uning konsentratsiyasi ko'tarilishida 3 nuqta va pasayishida 3 nuqta aniqlanishi kerak. Shuning uchun ko'p qon sarflanadi, bu esa albatta tajribada qatnashayotgan odamlarga noqulayliklar tug'diradi.

In vivo usulida biologik samaradorlikni aniqlash

Efedrin tabletkasi biosamaradorligiga optik izomeriyani (L, D) ta'sirini o'rganish.

11ta 19-25 yoshli erkaklar tajribada ishtirok etdilar Ular 50mg efedrin saqlovchi tabletkalarni og'iz orqali qabul qildilar. Standart sifatida 5%li L- efedrin steril eritmasi yuborildi. Xar 1 soatda qon olinib, undagi dori modda miqdori aniqlandi (24 soat davomida). Olingan natijalar jadvalga kiritildi.

Qon plazmasi tarkibidagi efedrin miqdorini vaqt bo'yicha o'zgarish grafigi chizildi. Grafik osti yuzasini trapetsiya formulasiga qo'yib aniqlandi.

Takror dozalarni yuborish orqali o'tkaziladigan tajriba

Bu tajriba surunkali foydalaniladigan dori preparatlarini biologik ta'sir darajasini aniqlashda o'tkaziladi. Bu usul shifoxona sharoitida kasallarni davolash bilan birga olib boriladi. Dorining ta'sir darajasi esa uni biologik suyuqlikdagi konsentratsiyasi orqali aniqlanadi. Tahlil uchun namunalar dori konsentratsiyasi ma'lum bir turg'un miqdorga yetgandan so'ng olinadi.

Ko'pincha dori 5-10 marta yuborilgandan so'ng uning konsentratsiyasi turg'unlashadi. Dorini qondagi konsentratsiyasi turg'unlashgandan so'ng, uni maksimal konsentratsiyaga yetish vaqti bir xil bo'ladi. Shuning uchun oldin standart dori shaklini qondagi maksimal konsentratsiyasi aniqlanib, so'ng, tajribadagi dori shakli yuboriladi va belgilangan vaqtdan keyin uni maksimal konsentratsiyasi aniqlanadi. Analizga qon olish bir doza preparat yuborish oralig'ida davom etadi va nisbatan kam qon sarflanadi. Agar maksimal konsentratsiya vaqti aniq bo'lsa, uch marta qon olinib, xulosa chiqarish mumkin.

Biologik samaradorlik darajasi to'g'risidagi xulosa grafik ostidagi maydonni hisoblash bilan yoki qondagi maksimal konsentratsiya orqali chiqarilishi mumkin.

Preparatning peshob orqali chiqishini tekshirish orqali biologik ta'sir darajasini aniqlash.

Bu usulda dorini biologik ta'sir darajasini aniqlash uchun quyidagi shartlar bajarilishi kerak: - preparatning hamma qismi yoki ma'lum bir qismi o'zgarmay peshob orqali chiqishi;
- har bir analiz olinganda siydik qopchig'i to'la bo'shatilishi;
- analiz olish vaqti va soni qat'iy belgilangan bo'lishi shart;

Asosan preparatning tanada yarim parchalanish davriga teng vaqt ichida 7 –10 marotaba analiz olinadi. Bu vaqt ichida preparatni 99,9% gacha organizmdan chiqariladi.

Tahlil soni ko‘p bo‘lgani maqsadga muvofiq hisoblanadi. Chunki, preparatning organizmdagi konsentratsiyasining o‘zgarishi aniq belgilanadi. Siydik qopchig‘ining to‘la bo‘shatilganligini kuzatib borishning qiyinligi bu usulning kamchiligi hisoblanadi

In vivo usulida shamchalarda biologik samaradorlikni aniqlash

Efedrin gidroxlorid shamchasi misolida biosamaradorlikni aniqlashni ko‘rib chiqamiz. Shamchalarni kakao moyi, lazupol, paxta moyi gidrogenizati kabi 3 xil asosida bir xil miqdordagi efedrin gidroxlorid bilan aralashtirib tayyorlanadi. Tajribalar katetrlangan kamida 10 kg og‘irlikdagi itlarda o‘tkaziladi.

Shamchalar yuborilgandan so‘ng, tajriba boshlangan vaqt belgilanadi. Har 5 daqiqada 25 daqiqa davomida tahlil uchun peshob olinadi.

Buzovskiy usulida peshobdagi efedrin gidroxlorid miqdorini aniqlash

5 ml miqdordagi suyuqlik ekstraksiya maqsadida ajratish voronkasiga solinadi. Eritmaga 10 % li ammiak eritmasi solib ishqoriy sharoit hosil qilinadi (pH 8,4 – 8,5). Sharoit ishqoriyligini esa universal indikator qog‘ozi yoki pH metr orqali o‘lchanadi. So‘ngra, eritmaga 25 ml xloroform solinib, asta –sekinlik bilan 3 - 5 daqiqa chayqatiladi. 10 daqiqadan so‘ng, xloroform qismi suv qismidan ajratilib, chinni idishga quyiladi.

Ekstraksiya shu usulda yana bir marta qaytariladi. Xloroformli ajratma qum hammomida 40^0C haroratda bug‘lantiriladi. Qolgan qoldiqni 5 ml 0,1M xlorid kislotada eritib, filtrlanadi. Parallel ravishda tajriba tarkibida efedrin gidroxlorid bo‘lmagan peshob bilan ham olib boriladi. Ikkala suyuqlik spektrofotometrda 254 nm to‘lqin uzunligida tekshiriladi. Efedrin gidroxloridning 1 ml siydikdagi mkg miqdori quyidagi formula orqali aniqlanadi:

$$X = \frac{Д_0 * A * B * 1000}{Д_{cm} * C * l * 10}$$

- Do – Tekshiriladigan eritmani optik zichligi.
- D_{ST} – Standart suyuqlikning optik zichligi.
- A – 1 ml standart eritmadagi efedrinning miqdori, g.
- S – Ekstraksiya uchun olingan siydikning miqdori, ml.
- V – Siydikni umumiy miqdori, ml.
- l – Kyuvetani qalinligi, sm.

Bir seriyadagi shamchani tekshirish uchun kamida 2 ta it ishlatiladi. Tekshirish, hamda hisoblash natijalari jadvalga tushiriladi, efedrin gidroxloridni peshobdagi miqdor o‘zgarishiga qarab, so‘rilish tezligini asos tabiatiga bog‘liqligi to‘g‘risida xulosa qilinadi.

In vivo tajribalarining kamchiliklari:

- odamlarda BS aniqlash qiyinligi;
- ishlab chiqarish sharoitlarida preparatlar sifatini ommaviy baholash uchun qo‘llash mumkin emasligi;
- iqtisodiy jihatdan qimmatga tushishi.

“Erish testi” bo‘yicha biosamaradorlikni aniqlash

“Erish testi” ilk bor 1970 y. AQSH farmakopeyasining XVIII nashriga 7 preparat, milliy formulyarga 5 preparat uchun kiritilgan. 1975 yilga kelib 20 ta preparatni, 1981 y. - 71 preparatni, 1983 yilga kelib 203 ta preparatni, 1985 yilga kelib XXI AQSH farmakopeyasida 700 preparatni erish testi keltirilgan.

- Erish testi 1982 yili Yaponiya farmakopeyasiga;
- 1978 yili Evropa farmakopeyasiga;

- 1977 yili JSST ga a’zo bo‘lgan davlatlar uchun Kompendium medicamentorum ga kiritildi. 1985 yili Sobiq Ittifoq (SSSR)da erish testi uchun VFM (VFS) tasdiqlandi, keyinchalik bu asbob va usul XI DF ga kiritildi

Erish testi

Dori sifatini tekshirish uslublarini topish yo‘lidagi izlanishlar dorilar orasidagi terapevtik tengsizliklardan holi bo‘lgan metodlar sifatida dori moddasini erish tezligini aniqlash metodlariga katta ahamiyat berilishini taqazo etadi. Dori moddasini erish tezligini aniqlash dori shaklini parchalanishini aniqlaydigan asboblarda olib borilishi mumkin.

Ma’lum vaqt ichida erigan moddani miqdori aniqlanib, jadval tuziladi va shu erigan moddani umumiy miqdoriga nisbatan protsentlarda aniqlanadi. Ma’lum vaqtda erigan moddani protsentdagi miqdori erish grafigini ko‘rsatadi

Erish jarayoniga ta’sir etuvchi omillar

- harorat;
- erituvching miqdori;
- tabiati;
- aralashtirish tezligi;
- qo‘llanilgan asbob turi va h.k.

Erish testi bo‘yicha dorilar sifatini belgilashning kamchiliklari

- Uzoq vaqt talab etiladi. AQSH XIX farmakopeyasi bo‘yicha to‘liq xarakteristika olish uchun har dori turidan kamida 6 tasini erish vaqti aniqlanishi kerak.
- Agar shu seriyadagi 6 ta natija talabga javob bersagina, bu preparatlar qabul qilinadi. Mabodo, 1 yoki 2 tabletka erish vaqti talabiga javob bermasa, yana 6 ta tabletka qaytadan tekshirilishi shart.
- 12 tabletkadan kamida 10 tasini erish vaqti qo‘yilgan talabga javob bersagina, bu seriya (turkum) qabul qilinadi

Laboratoriya ishi

1. In vitro usulida dorilarni so’rilishini o’rganish bo’yicha taqsimlashga asoslangan modelli sistemalarni tuzilishi va ishlash prinsiplarini daftarda tasvirlang.

a. Ikki fazali Resomat-I asbobini;
b. Uch fazali H.Koch turdagi sistemani.

2. Membranali modelli sistemalarni tuzilishi va ishlash prinsipini daftarda tasvirlang.

a. Resomat-II modelli sitemani;
b. Stricker model sistemani (Sartorius asbobi)

3. Modelli sistemalarni rivojlangan turlarini (Hoybert, Speiser) tuzilishi va ishlash prinsipini tasvirlang.

Talabalarni bilimini baholash uchun test savollari

1. In vitro usulining in situ usulidan farqi nima?

a) farqi yo‘q.
b) farqi bor.
v) in vitro - instrumental usul bo‘lib, asboblar yordamida moddalarni ajralishini aniqlasa, in situ usuli –hayvondan ajratilib olingan ichakda biofaol moddalarni ajralishini aniqlaydi.
g) in vitro usuli – dori moddasini hayvonlarga yuborish yo‘li orqali aniqlasa, in situ usuli– dori moddasini ajralib chiqishini asboblar yordamida aniqlaydi.
d) in vitro usuli instrumental usul bo‘lib, in situ usulga o‘xshamaydi.

2. In vitro bu....

a) Faqat odamning tirik hujayrasida olib borilgan tajribalar

b) Tirik organizm va tirik hujayralardan tashqarida olib boriladigan, organizmning ajratib olingan qismlarida o‘tkaziladigan tekshirishlar
g) Faqat odam va hayvonlarning yaxlit, tirik hujayrasida olib boriladigan tajribalar
d) Faqat asbob-uskunalarda olib boriladigan tajribalar

3. In vitro tajribasining afzalligi....
a) Usulning o‘ta ishonchlili va bexatologi hamda ortiqcha kuch sarf etmasligi
b) Millionlab hayvonlarni hayotini saqlab qolish va ortiqcha mablag‘ sarf etmasligi
v) Dori preparatlarining insonga xavfsizligi va million tajriba hayvonlarning hayoti saqlanib qolishi hamda usulning ishonuvchanligi
g) “Faqat maxsus asbob-uskunalarda olib borilgani uchun mutaxassis talab etmasligi

4. Tabletkadan ta’sir etuvchi moddaning ajralishini aniqlash usulini yaratishda qaysi omillar juda muhim bo‘lib hisoblanadi?
a) Kajavaning aylanish tezligi daqiqasiga 50, 100, 150, 200 marta bo‘lishi
b) Erituvchi sifatida faqat tozalangan suvdan foydalanish
v) Bu tajribalarda bu omil umuman hisobga olinmaydi, chunki bu tirik organizmda olib borilmaydigan tajribadir
g) Erituvchi, kajavaning aylanish tezligi va namuna hajmini belgilash

5. Tabletkadan ajralib chiqqan koglumetning miqdori qaysi asbobda aniqlandi?
a) Mass-spektrofotometr va xromatografda
b) Xromotografda
v) Spektorofotometrda
g) Dori moddalarni turli indikatorlar bilan rangli reaksiya hosil qilishiga

6. Dorilarni biologik samaradorligini farmakokinetik usulda o‘rganish qaysi usullar yordamida amalga oshiriladi?
a) in vivo, in vitro, in situ
b) in vivo, in vitro
v) in vivo, in situ
g) “Aylanuvchi kajava” usuli
d) Kruvchinskiy usuli

7. Dori vositalarni biosamaradorligiga ta’sir etuvchi farmatsevtik omillarni keltiring?
a) Dori moddani fizik-kimyoviy holati, dori shakli va yuborish usuli, yordamchi moddalar turi va miqdori, dori shaklini olishda qo‘llanilgan texnologik jarayon;
b) Dorini maydalik darajasi va polimorf shakli;
v) Dorini eruvchanligini ta’minlovchi omillar;
g) Dori vositani shakllantirishda qo‘llaniladigan yordamchi modalar turi va miqdori;
d) Dori shakli va yuborish usuli.

8. 100% biosamaradorlik bilan...
a) tabletkalar, kapsulalar
b) qiyomlar
v) rektal va vaginal shamchalar
g) tomir ichiga yuboriladigan in’yeksion eritmalar

27-LABORATORIYA MASHG‘ULOTI

TA’SIR ETUVCHI MODDASINI DORIVOR POLIMER PARDALARDAN AJRALIB CHIQISHINI ANIQLASH

O‘qitish maqsadi: ta'siri uzaytirilgan dori turlaridan biri - polimer dori pardalarni tayyorlash bo‘yicha amaliy masalalarni va qattiq dispers sistemalarni tayyorlash asoslarini o‘zlashtirish

Mavzuning ahamiyati: talabalarni polimer dori pardalarni va qattiq dispers sistemalar tuzilishi, ta'rifi, tavsifi va texnologiyasi bilan tanishtirish.

Nazorat savollari**

1. Polimer dorivor pardalarni tasniflang?
2. Polimer dorivor pardalarni afzallik tomonlarni sanab bering?
3. Polimer dorivor pardalarni tayyorlashda qanday polimerlardan foydalaniladi?
4. Mahalliy ta’sirga ega bo‘lgan polimer dorivor pardalar misol keltiring?
5. Polimer dorivor pardalar texnologiyasi qanday asosiy bosqichlardan iborat?
6. Polimer dorivor pardalarni sifatini qaysi ko‘rsatkichlar bo‘yicha aniqlanadi?
7. Polimer dorivor pardalarni pH ko‘rsatkichini aniqlashda qaysi usullardan foydalaniladi?
8. Polimer dorivor pardalarni erish vaqti ko‘rsatkichini aniqlashda qaysi usullardan foydalaniladi?

****Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“Aqliy hujum” uslubidan** foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**

- qattiq dispers sistemalarni (QDS) ta'rifi, yaratilishdan maqsad, turlarga bo‘linishi;
- QDSlarni qotishma hosil qilish usulida olishning o‘ziga xos tomonlari;
- QDSlarni eritma hosil qilish usulida olishning o‘ziga xos tomonlari;
- ta'siri uzaytirilgan dori turlarini yaratish maqsadi, asosiy vakillari;
- polimer dori pardalari texnologiyasida qo‘llaniladigan yordamchi moddalar;
  polimer dori pardalarni asosiy texnologik jarayon bosqichlari;

** Mustaqil tayyorlash uchun savollarni muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning “**Loyixa”** uslubidan foydalanib o‘tkaziladi.

“Loyixa” usulida mustaqil tayyorlash savollarini muhokamasini o‘tkazish uchun ko‘rsatma

1. Talabalar kichik guruhlarga bo‘linadi (2-3 talaba);
2. Har bir guruhga bitta savol (muammo) beriladi;
3. Talabalar guruhlariga, mustaqil ishlab va savolni yechishiga 10 daqiqa beriladi;
4. Savollarni muqokamasi: buning uchun har bir guruh vakillari chiqib savolni yechimini bayon etadilar;
5. O‘qituvchining yakunlash so‘zi. Bunda o‘qituvchi javoblarni tahlil qilib, to‘ldiradi va guruhlarni javoblarini baholaydi

Mazkur metod mavjud nazariy bilimlar va amaliy tajribalarni tahlil qilish, taqqoslash asosida muammoni hal etish yo‘llarini topishga, bilimlarni mustahkamlash, takrorlash, baholashga, mustaqil, tanqidiy fikrlashni, nostandart tafakkurni shakllantirishga mo‘ljallangan.

Vaziyatli masala**

1. Furatsilin qattiq dispers sistemasini olishda - talaba polimer modda PVP va furatsilinni tozalangan suvda eritdi va suv hammomiga qo‘yib, quyuq qoldiq qolgunicha suv buq’latildi. Texnologiyada yo‘l qo‘yilgan xatolik nimada.
2. .Levomitsetin qattiq dispers sistemasini olishda polimer PVP va levomitsetinni 95% li spirtdagi eritmasi tayyorlangan, hosil bo‘lgan eritma 100^0C haroatda buq’latilgan. Texnologiyada yo‘l qo‘yilgan xato nimada, izohlang.
3. Anestezinni qattiq dispers sistemasini olish uchun 95% li etil spirtda eritildi, alohida PVP polimeri suvda eritildi. So‘ngra ikkala eritma aralashtirilib, 60^o-70^0C haroratda buq’latildi. Texnologiyada yo‘l qo‘yilgan xatoni izohlang.
4. Etakridin laktat bilan polimer dori parda olishda talaba etakridin laktatning issiq eritmasiga

jelatin qo‘shib, yaxshilab aralashtirdi va yassi shisha idishga (Petri kosachasiga) quydi. Texnologiyada talaba yo‘l qo‘ygan xatolarni izoqlang.

5. Talaba polimer dori parda tayyorlashda aralashmaga glitserin qo‘shishni unutdi, polimer dorivor modda sifatiga bu qanday ta'sir ko‘rsatadi.
6. Polimer dori parda tayyorlashda polimer massaga talaba plastifikator sifatida vazelin qo‘shdi. Tayyor dori pardaning sifatiga bu qanday ta'sir ko‘rsatadi.
7. Polimer dori parda tayyorlashda talaba issiq suvda furatsilin eritdi, so‘ng darhol jelatinni qo‘shib, suv hammomida isitdi va massani Petri idishlariga quydi; qanday xato qilindi.

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

Hozirgi vaqtda dori vositalarini samaradorligini oshirish tibbiyotning asosiy muammolaridan hisoblanadi. Shu muammoni yechish yo‘llaridan biri bu, qo‘llanilib kelingan dorivor substansiyalarning mo‘tadil, zamonaviy dori shakllarini ishlab chiqishdir.

So‘ngi vaqtda yangi dori turlaridan polimer dori pardalarini ishlatish oshib bormoqda. Bu dori turini yaratilishi va rivojlanishiga, farmatsiya sohasiga zamonaviy polimerlarni keng tatbiq etilishi, asos soldi.

Polimer dorivor pardalar tibbiyotning turli sohalarida, ayniqsa dermatologiya, oftalmologiya, stomatologiya, otorinologiyada keng qo‘llanilmoqda. Polimer dorivor pardalar teri ustiga yoki har xil shilliq qavatlarga yopishtirilishi uchun mo‘ljallangan bo‘ladi.

Hozirgi paytda polimer dorivor pardalarni farmatsiya sohasida keng qo‘llanilishi, ularni qator afzallik tomonlarga ega bo‘lganligi bilan bog‘liq:

- dorivor pardalarni biosamaradorligi va ta’sirini davomiyligi;
- dorivor moddaning turg‘unligi va dozasini aniqligi;
- dorining ta’sirini tananing kerakli qismiga yo‘naltirilganligi;
- dori moddalarning konsentratsiyasini bir me’yorda ushlab turishini ta’minlashi;
- qo‘llash va saqlash jarayonida hamda tashishda qulayligi;
- qo‘shimcha reaksiyalarni minimal darajada bo‘lishi;
- ko‘z dori pardalarini sterilligi.

Polimer dorivor pardalarni hosil qilish uchun turli polimerlar qo‘llaniladi. Ulardan tabiiy polimerlar:

- kollagen;
- jelatin;
- alginatlar

yarimsintetik polimerlar:

- metilsellyuloza (MS);
- natriy-karboksimetilsellyuloza (natriy-KMS);
- oksipropilmetilsellyuloza (OPMS)

sintetik polimerlar:

- polivinil spirti (PVS);
- polivinilpirrolidon (PVP);
- poliakrilamid (PAA).

Oxirgi yillarda dermatologiya amaliyotida antibakterial, antiseptik, yallig‘lanishga qarshi, regeneratsiya jarayonlarini faollashtiruvchi preparatlarni zamonaviy dori shaklida, ya’ni polimer dorivor pardalar sifatida ishlatish maqsadga muvofiqligi ko‘rsatilmoqda.

Polimer dorivor pardalar tasnifi

1. Polimer dorivor pardalar ta’siri bo‘yicha:

- umumiy ta’sir ko‘rsatuvchi;
- mahalliy ta’sir ko‘rsatuvchi pardalarga bo‘linadi.

2. Hozirgi vaqtda polimer dorivor pardalar qo‘llanilishi bo‘yicha quyidagicha tasniflanadi:
- oftalmologik;
- og‘iz bo‘shlig‘iga o‘rnatiladigan;
- dermatologik (teri ustiga);
- rinologik;

Mahalliy ta’sirga ega bo‘lgan polimer dorivor pardalar

Bu turdagi polimer pardalardan eng keng qo‘llaniladiganlari bu ko‘z pardalari. Ular turli ko‘z kasalliklarini davolashda qo‘llaniladi. Hozirgi vaqtda qator dorivor moddalarning ko‘z pardalari ishlab chiqilgan: apilak, florenal, sulfapiridazin-natriy, dikain, taufon. Ularning katta kichikligi 9 x 4 x 0,3 mm, og‘irligi 10-30 mg atrofida bo‘ladi.

Burun shilliq qavatlaridagi turli patologik jarayonlarni davolashda rinologik polimer pardalar ham keng qo‘llaniladi. Masalan, rinitlarni davolashga mo‘ljallangan, efedrin gidroxlorid, naftizin, dimedrol saqlovchi polimer pardalar yaratilgan.

Polimer pardalarni stomatologiya amaliyotida ham qo‘llanilishi keng. Turli og‘iz bo‘shlig‘ida sodir bo‘ladigan patologik jarayonlarni (stomatit, gingivit, parodontoz) davolashning samaradorligini oshirishda polimer stomatologik pardalar taklif etilgan. Masalan, Kok Khiang Peh, Choy Fun Wong tomonidan natriy-karboksimetilsellyuloza va gidroksipropilmetilsellyuloza polimerlar asosida bukkal polimer pardalar yaratilgan. Ular og‘iz bo‘shlig‘idagi yaralarni, yallig‘lanishlarni davolashda ta’sir etuvchi moddalarni uzoq vaqt davomida ajralib chiqishini ta’minlab, terapiyani samaradorligini oshiradi[3]

Dermatologik polimer pardalar

Dermatologik polimer paradalar mahalliy ta’sirga ega bo‘lib, turli teri kasalliklarni: yaralar, yallig‘lanishlar, kuygan terini davolashga mo‘ljallangan.
Misol sifatida tarkibida chakanda moyini saqlovchi kollagen asosida tayyorlangan "Oblekol" pardasini keltirish mumkin.

“Oblekol” polimer pardasining katta kichikligi 5 x 5 sm yoki 10 x 10 sm ega bo‘lib, yara ustiga yopishritirilganda o‘zidan yara sathiga sekin-asta bir xil miqdorda ta’sir etuvchi moddani ajratib turadi. Undan tashqari, yarani mikroblardan ham himoya qiladi.

Kollagen bu tabiiy polimer bo‘lgaligi uchun, 2-3 kundan so‘ng o‘zi teri fermentlari bilan parchalanadi.

Argotec developed ArgoMedPLUS kompaniyasi tomonidan poliuretan asosida elastik , suv va havoni o‘tkazuvchan xususiyatga ega bo‘lgan polimer pardalar yaratilgan . Ular zamonaviy bog‘lovchi vosita sifatida hamda yara va jarohatlarni antimikrob moddalar bilan ta’minlash uchun samarali vosita sifatida taklif etilgan. [4]

Umumiy ta’sirga ega bo‘lgan polimer pardalar

Hozirgi vaqtda anabizin gidroxlorid va sitizinli polimer pardalar ishlab chiqarilgan, papiros chekishni tashlash jarayonini yengillashtirish maqsadida. Ular, shakli bo‘yicha tuxumsimon, katta-kichikligi 9 x 4,5 x 0,5 mm li plastinka bo‘lib, og‘iz shilliq qavatiga yopishtirib qo‘yiladi.

Stenokardiyani davolashga mo‘ljallangan trinitrolong va dinitrosor-bilong polimer pardalari ishlab chiqilgan. Ular og‘iz bo‘shlig‘iga yopishtiriladi va tarkibida nitroglitserin va izosorbid dinitratni saqlab, 5-6 soat davomida o‘z ta’sirini ko‘rsatadi. Pardalarning katta kichikli -9 x 4,5 x 0,5 mm.

---

[3]Kok Khiang Peh, Choy Fun Wong School of Pharmaceutical Sciences, University of Science Malaysia, Penang, Malaysia https://sites.ualberta.ca/~csps/JPPS2(2)/K.Peh/Polymeric-Peh.pdf

[4] http://www.argotec.com/content/medical-films

[3] http://www.sintactmed.com4/5/16 US Patent issued for core Sintact technology

Testosteron gormonini saqlovchi polimer pardalar olingan ularning razmerlari 76 x 26 x 3mm, ta’sir etish vaqti - 7 sutka.

Sintact Medical Systems, Inc. kompaniyasi tomonidan polimer pardalarning yana bir afzallik tomoni ochib berildi. [5]

Tabiiy polimerlar asosida yaratilgan polimer parda jarrohlik operatsiyalardan so‘ng ichki a’zolarni bir biriga yopishishni oldini olish va shu bilan bog‘liq bo‘lgan nojo‘ya oqibatlarni kamaytirishga imkoniyat beradi.

Polimer dorivor pardalar texnologiyasi

Polimer dorivor pardalar texnologiyasi quyidagi asosiy bosqichlardan iborat:

- parda hosil qiluvchi moddaning (polimerni) eritmasini tayyorlash;
- dori moddaning eritmasini tayyorlash va polimer eritmasiga qo‘shish;
- aralashmani gomogenlashtirish;
- hosil bo‘lgan polimer massani tekis yuzaga quyish;
- mo‘’tadil namlikgacha quritish;
- pardalarni shakllantirish;
- jihozlash;
- sterillash (ko‘z pardalarini).

Polimer dorivor pardalarni sifatini baholash:

Tayyorlangan polimer dorivor pardalar quyidagi asosiy ko‘rsatkichlar bo‘yicha baholanadi:

- tashqi ko‘rinishi;
- bir xilligi;
- pH ko‘rsatkichi;
- erish vaqti;
- mexanik zarrachalarni yo‘qligi;
- o‘rtacha massasi,
- yuzasi, qalinligi;
- chinligi va ta’sir etuvchi moddalarni miqdori.

Polimer pardalarning tashqi ko‘rinishi vizual baholanadi. Bunda PDP ning rangiga, tiniqligiga, o‘lchamiga, bir xilligiga, havo pufakchalari va mexanik aralashmalar bo‘lmasligiga e’tiborni qaratiladi. Adabiyotlarda keltirilgan usullar yordamida **PDP rangi va tiniqligi** aniqlanadi.

Og‘irligi. O‘rtacha og‘irligini aniqlashda tortish usulidan foydalaniladi. Har bir tayyorlangan polimer parda tarozida aniq tortiladi.

pH ko‘rsatkichini aniqlash. Polimer pardaning pH ko‘rsatkichi muhim sifat ko‘rsatkichlaridan biri bo‘lib, uni aniqlash uchun PDPning 1:10 nisbatdagi suvli eritmasida DF XI bo‘yicha potensiometrik usulda aniqlanadi. Masalan, anilokain saqlovchi, og‘irligi 0,5 g bo‘lgan polimer parda namunasi 50 ml xona haroratidagi tozalangan suvda eritildi, aralashtirildi va parda eritmasining pH ko‘rsatkichi potensiometrik usulda aniqlandi. Apilak saqlovchi ko‘z dori pardasining pH ko‘rsatkichini aniqlash uchun esa 5 ta polimer parda 10 ml tozalangan suvda eritiladi va uni pH ko‘rsatkichi potensiometrik usulda aniqlanadi. Eritmaning pH ko‘rsatkich 4,5 – 5,5 ga teng bo‘lishi aniqlandi.

Alxidin saqlovchi stomatologik 2 ta parda 20 ml distillangan suvda eritiladi va eritmaning pH 5,5 – 7,5 ga teng ekanligi aniqlandi.

Metronidazol PDP ni pH ko‘rsatgichini aniqlash uchun PDP yarmini kolbaga solib 50 ml tozalangan suvda 37^0 C da eritiladi. So‘ng filtr qog‘oz orqali filtrlandi. Filtrat pH ko‘rsatkichi pontensiometrik yoki lakmus indikator qog‘ozi yordamida aniqlanadi.

PDP lardagi erish vaqti ko‘rsatkichi ham boshqa ko‘rsatkichlardan kam ahamiyatga ega

emasdir. Bu ko‘rsatkichni aniqlash sharoiti va pardaning erish vaqti adabiyotdagi manbalarda keltirilgan. Masalan, alxidin saqlovchi pardani erish vaqti quyidagicha aniqlandi: 1 ta parda 5 ml suvda eritildi va 5 daqiqa davomida vaqti-vaqti bilan chayqatib turildi. Bunda pardaning erish vaqti xona haroratida 1 soat atrofida bo‘ldi. Apilak saqlovchi 2 ta parda probirkaga solindi va ustiga 1 ml tozalangan suv qo‘shildi. Pardani 5 daqiqa davomida vaqti-vaqti bilan chayqatib turildi. Shunda pardani erish vaqti 2 soat atrofida bo‘lishi aniqlandi. Anilokain saqlovchi o‘lchami 1 x 2 sm li parda namunasi 2,5 ml xona haroratidagi suvda eritildi va vaqti-vaqti bilan chayqatib turilib pardani butunlay erish vaqti belgilandi. Yod saqlovchi vinil spirtining sopolimeri asosli, yuzasi 1 sm^2 bo‘lgan parda namunasiga 1 sm^3 tozalangan suv quyildi va 40°C da ushlab turildi. Bunda parda 1soat davomida erib ketgan.

Metronidazol PDP ni erish vaqtini aniqlash. Buning uchun PDP ni pardani 50 ml hajmdagi kolbaga solinadi. Unga 25 ml tozalangan suv (37^o-40^0C gacha qizdirilgan) qo‘yiladi va soniyasiga 1-2 marta chayqatib turiladi. Parda to‘liq erib ketishini soniya bo‘yicha belgilanadi.

Polimer pardalarning yana bir aniqlanadigan xossasi bu - **adgezion xususiyati va suvni absorbsiyalash darajasi**.

Adgeziya bu - patologik o‘choqda ta’sir etishini davomlililigini va samaraliligini aniqlovchi substrat bilan pardani bog‘lanish kuchidir.

Suvni absorbsiyalash darajasi buyutilgan suyuqlikning pardaning fizik-kimyoviy xususiyalariga katta ta’sir qilib, biologik faol birikmalar diffuziya yo‘li bilan ko‘chirilishidir, bu esa PDP ni suvni yutish xususiyatiga bog‘liqligidadir.va u maxsus adabiyotlarda keltirilgan usul bo‘yicha baholanadi.

PDP dagi dori moddasini sifati va miqdoriy tahlili uning tarkibiga kiruvchi ta’sir qiluvchi moddaning tabiatiga bog‘liq holda baholanadi. Sifatini aniqlash davlat farmakopeyasida keltirilgan usullar asosida yoki boshqa meyoriy hujjatlar bo‘yicha olib boriladi. Olingan ajratmalarda yoki pardalarda bevosita sifat reaksiyasini o‘tkazish mumkin. Ba’zi bir holatlarda aniq analiz qilish uchun SF va FEK usullari qo‘llaniladi. Masalan, PDP da tinidazolni chinligi UB-spektrofotometr usuli yordamida 240 dan 380 nm gacha bo‘lgan zonada aniqlanilgan. Doksorubitsinli PDP ning chinligi esa spektrofotometriya (nur yutish spektri bo‘yicha) va YuQX usuli orqali o‘tkazildi. Bunda plastinka sifatida “Silufol UV-254” dan foydalanildi.

PDP larni miqdorini aniqlash uchun uning tarkibidagi dori moddalarga bog‘liq holda turli xil usullar qo‘llaniladi. Masalan, metilen ko‘ki va alxidin saqlovchi PDP larning miqdori SF usuli orqali aniqlanadi. Yod va apilak saqlovchi PDP larning miqdori esa titrimetrik usul yordamida aniqlaniladi. Yod saqlovchi PDP dagi yodning miqdori quyidagicha aniqlaniladi: rang yo‘qolguncha xona haroratigacha sovutilgan natriy tiosulfat eritmasi bilan titrlandi.

PDP dagi ta’sir qiluvchi moddalarni turg‘unligini aniqlash uchun turli xil fizik-kimyoviy usullardan foydalaniladi. Masalan, dikain saqlovchi PDP ni turg‘unligini aniqlashda xromatografiya usuli olib borilgan. Yod saqlovchi PDP YuQX usuli yordamida, doksorubitsin saqlovchi PDP esa YuSSX usuli yordamida turg‘unligi aniqlanilgan.

PDP larni muhim sifat ko‘rsatkichlaridan biri saqlash jarayonida dorivor moddalarni turg‘unligini aniqlashdir. Buni aniqlash uchun turli xil kimyoviy, fizik-kimyoviy usullar qo‘llaniladi, asosan fizik-kimyoviy usullardan xromatografiya usuli.

Polimer dorivor parda dori turini rivojlanish istiqbollari:

Qator afzalliklariga ega bo‘lgan sababli PDP tibbiyotning turli sohalarida dorivor terapiyaning samaradorligini oshirish imkoniyatini beradi. Birinchi navbatda bu dermatologiya amaliyotiga taalluqli. Ma’lumki, turli jarohatlarni davolashda va jarrohlik operatsiyalaridan keyingi epitelizatsiya jarayonlarini faollashtirish va jarohatga ikkilamchi infeksiya tushmasligi muhim omillardan biri hisoblanadi. Bu muammoni bartaraf etishda doka asosidagi an’anaviy bog‘lov materiallarining kamchiligi – ular jarohatni bitishini sekinlashtiradi. Bunday kamchilikni yo‘qotish uchun qator gidrofil asosli pardalar taklif etilgan bo‘lib, ular o‘zida turli antibakterial, antiseptik, regeneratsiya jarayonlarini faollashtiruvchi moddalar saqlaydi. Bunga misol sifatida

xlorgeksidin biglyukonat saqlovchi turli PDP keltirish mumkin. Hozirda keng qo‘llaniladigan mahalliy antiseptik modda – xlorgeksidin biglyukonat aerob (grammanfiy va grammusbat) hamda anaerob bakteriyalar, Candida zamburug‘i va dermatomitsetda, teri – tanosil kasalligidagi – treponema, gonokokk va trixomonadalarga nisbatan samaralidir. Shuni hisobga olgan holda hozirda qator majmuaviy xlorgeksidin biglyukonatni saqlovchi PDP taklif etilgan. Dori turlari texnologiyasi kafedrasi ilmiy tekshirish ishlari yo‘nalishlaridan biri bu faol substansiyalarni polimer dori pardalar shaklida ishlab chiqarishdir. Ulardan M.A. Xodjaeva tomonidan antibakterial, antiseptik, yallig‘lanishga qarshi, regeneratsiya jarayonlarini faollashtiruvchi preparatlar majmuasini polimer dorivor pardalar sifatida ishlatish maqsadga muvofiqligi ko‘rsatildi. Muallif tomonidan tarkibida antibakterial modda levomitsetin, regenerativ jarayonlarni stimullovchi metiluratsil va antiseptik ta’sirni namoyon etuvchi xlorgeksidin saqlovchi “Levomeksidin” shartli nomi ostida turli jarohatlarni, yaralarni davolash uchun mo‘ljallangan dermatologik polimer parda texnologiyasi ishlab chiqilgan. Mikrobiologik tadqiqotlar natijalariga ko‘ra, preparatning Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans turidagi mikroorganizmlarga nisbatan mikrobiologik faolligi tasdiqlangan.

Qator magistrlar dissertatsiya ishlari ham shu mavzuga bag‘ishlangan. Masalan, R.A.Abdullaeva dissertatsiya ishi “Jag‘-jag‘ va tirnoqgul va ajratmalari asosida stomatologik pardalar texnologiyasini ishlab chiqish», L.U.Gapparova “Propolis nastoykasi asosida dermatologik polimer dori pardalar yaratish” bo‘yicha ilmiy izlanishlar olib bordilar.

Reshetov I.V. va xammualliflar tomonidan lizotsim va xlorgeksidin biglyukonat tarkibli majmuaviy polimer pardalar yaralarni davolash uchun taklif etilgan.

Boykova Z.K. va xammualliflarning tadqiqotlari natijasida tarkibida yod saqlovchi vinil spirtining sopolimerlari asosida teri kasalliklarida qo‘llash uchun mo‘ljallangan dermatologik PDP lar ishlab chiqilgan.

Hozirda «Op-sayt» nomli shaffof gidrofil polimer pardalar taklif etilgan. Ular jarohat yuzasiga yopishib qolmasdan, epitelizatsiya jarayonlarini tezlashtirib kislorod o‘tkazish xususiyatiga ega .

Sarimsakov A.A. va xammualliflar tomonidan tarkibida kumushning nanozarrachalarini saqlovchi bioeruvchan PDPlar texnologiyasi taklif etilgan.

Oftalmologiya amaliyotida ko‘z dorivor pardalari mahalliy ko‘z tomchilari o‘rniga va ta’siri uzaytirilgan dori moddasining kon’yuktiv xalta to‘qimasining yuzasida uzoq muddat davomida kontaktda bo‘lishi tufayli keng qo‘llaniladi. Ko‘z dorivor pardalari – steril polimer parlalar bo‘lib, tarkibida ko‘z yosh suyuqligida asta –sekin eruvchi, aniq belgilangan dozadagi dori moddasini saqlaydi. Bunda ko‘z dorivor pardalarining prolongirlangan effektiga ko‘z yosh suyuqligidagi polimer asosini bo‘kish tezligini o‘zgarishi va uni erishi faol substratni boshqariladigan tartibda ajralib chiqishi orqali, organizm biopolimerlari bilan kooperativ o‘zaro ta’sirni namoyon etishi orqali erishiladi.

Hozirda qator oftalmologiyada keng qo‘llaniladigan biologik faol moddalarning PDP lari yaratilgan. Ulardan emoksipin, apilak, florenal, pilokarpin va vitaminlar, atropin, dikain, kanamitsin, sulfapiridazin, fibrinolizin, deksametazon, taufon, va neomitsin sulfat saqlovchi ko‘z pardalarini keltirish mumkin.

Respublikamizda shu yo‘nalishda ilmiy izlanishlar olib borilmoqda. Masalan, suvda eruvchan polisaxarid va virusga qarshi xususiyatli, interferonni induksiyalash xususiyatiga ega bo‘lgan Selagrip substansiyasi asosida ko‘z uchun dorivor pardalar olingan va birinchi marta ushbu pardalar oftalmologiya amaliyotida virusli gerpes kasalligiga qarshi samarali vosita ekanligi aniqlangan. Ushbu ko‘z pardalari Glazavir deb nomlandi.

Ma’lumki, yurak –qon tomir kasalliklari eng ko‘p uchraydigan va turli og‘ir oqibatlarni keltirib chiqaradigan kasalliklardan biri hisoblanadi. Stenokardiya xuruji va yurak etishmovchiliklarida bemorlar doimo o‘zlari bilan dori olib yurishlari, favqulotdagi holatlarda kerakli dozadagi dorini qabul qilib olishlari talab etiladi. Ushbu kasalliklarni davolashda nitrosorbidning 0,02g dozali polimer pardalari olingan. Bu pardalar uzunligi 9 mm, eni 4,5 mm

va qalinligi 1,2 mm o‘lchamda bo‘lib, yuqori milk devoriga yopishtirib qo‘yiladi. Uning ta’siri 5 daqiqadan so‘ng boshlanib, 8 soatgacha davom etadi.

Klinik stomatologiyaning erishgan yutuqlariga qaramasdan, og‘iz bo‘shlig‘ining yallig‘lanish kasalliklari aholi orasida keng tarqalgan bo‘lib, bu esa ushbu kasalliklarni davolashda yangi yanada samaraliroq va bezarar dori vositalarini yaratish zaruratini talab etadi.

Applikatsiya holida qo‘llaniladigan stomatologik polimer pardalarning afzalligi, qo‘llash mobaynida hosil bo‘lgan biologik faol modda va polimer eritmasi og‘iz bo‘shlig‘ining shilliq qavatlarida preparatning terapevtik konsentratsiyasini ta’minlab, zararlanish o‘chog‘ida bir tekis tarqaladi.

Hozirda qator faol moddalarni saqlovchi stomatologik pardalar ishlab chiqilgan va ularni samaradorligi tasdiqlangan. Tarkibida atropin, dikain, sulfapiridozolin Na, kanamitsin, florenal, diklofenak natriy saqlovchi turli turdagi (xildagi) polimer pardalar - og‘iz bo‘shlig‘ining virusli infeksion kasalliklarida, og‘iz bo‘shlig‘i shilliq qavatlarining turli ko‘rinishidagi yaralarida, parodontozning oldini olish va davolash uchun tavsiya etilgan.

Stomatologiya amaliyotida PDP larni qo‘llashning yana bir afzalligi, bu ularni mahalliy anestetiklar in’eksiyalarini o‘rniga ishlatish mumkin. Hozirda stomatologiyada keng qo‘llaniladigan anestetik dikainning PDP yetarli darajada mahalliy anesteziyani ta’minlab, bemorlarni qo‘shimcha stomatologik manipulyasiyalardan xalos etadi.

Laboratoriya ishi

1. Furatsilindan dermatologik polimer pardani tayyorlash.
2. Etakridin laktatdan dermatologik polimer pardani tayyorlash

Ishni bajarish tartibi

1. Furatsilindan dermatologik polimer pardani tayyorlash:

a) Tarkib:

Furatsilin 0,02 g
Jelatin 10,0 g yoki MTS 3,0 g
Glitserin 2,0 g
Tozalangan suv 100,0 g gacha

Texnologiya: Laboratoriya sharoitida pardani tayyorlash uchun oldin furatsilin issiq suvda eritiladi va hosil bo‘lgan eritmada polimer modda eritiladi. Buning uchun jelatin furatsilinning eritmasi bilan 45 - 60 daqiqaga bo‘ktirib qo‘yiladi, so‘ng glitserin qo‘shilib, polimer modda eriguncha aralashma suv hammomida qizdiriladi. Hosil bo‘lgan eritma yupqa qavat qilib Petri idishchalariga quyiladi va quritish uchun uy haroratida qoldiriladi.

b) Tarkib:

Furatsillin 0,002 g
Na K MTS 2,8 g
Glitserin 1,0 g
Tozalangan suv 96,2 ml

Texnologiya: furatsillin issiq suvda eritiladi. 2,8 g NaKMTS shisha stakanga joylashtiriladi va unga furatsillinning iliq eritmasi quyiladi va 30 daqiqaga bo‘kish uchun qoldiriladi. So‘ng aralashma suv hammomida isitilib turgan holda gomogenlashtiriladi. Bir xil gomogen massaga glitserin qo‘shiladi, aralashtiriladi va Petri idishchalariga quyiladi hamda uy haroratida quritiladi.

2. Etakridin laktatdan dermatologik polimer pardani tayyorlash:

a)Tarkib:

Etakridin laktat 0,2
PVP (yoki jelatin) 10,0
Glitserin 2,0
Tozalangan suv 100,0 g gacha

Texnologiya:

a. Dori moddani suvdagi eritmasini olish: etakridin laktat issiq suvda eritiladi va suziladi.

b. Tayyorlangan eritmada polimerni eritish. Tortilgan polimerga (PVP yoki jelatin) etakridin laktatning suvli eritmasi qo‘shiladi va 30 daqiqaga qoldiriladi, so‘ng glitserin qo‘shib suv hammomida eriguncha aralashtiriladi.

v. Sistemani yupqa qavat qilib quyish;

g. quritish (uy haroratida) va jihozlash

b) Tarkib:

Etakridin laktat 0,2
MTS 3,5
Glitserin 1,0
Tozalangan suv 95,3 ml

Texnologiya: 0,2 etakridin laktat 95,3 ml issiq suvda eritiladi. Undan keyin 3,5 g MTS ga tayyorlangan issiq eritmaning yarmi qo‘shiladi va 35-40 daqiqaga qoldiriladi (bo‘kish uchun). Bo‘kkan massaga eritmaning qolgan qismi qo‘shiladi va bir xil gomogen massa hosil bo‘lguncha aralashtiriladi va oxirida 1,0 glitserin qo‘shilib massa Petri idishchalariga quyiladi va uy haroratida 40-48 soat quritiladi

Talabalarni bilimini baholash uchun test savollari

1. Dorilarning biologik faolligiga ta’sir etadigan omillar ularni o‘rgangan dastlabki namoyondalarni tanlang:

a) Gippokrat (e.a. 460-370 y.) dorilar faolligi uning turi va tayyorlanish jarayoniga bog‘liq;
b) Borzunov E.E. (e.a. 460-370 y.) dorilar faolligi uning turi va tayyorlanish jarayoniga bog‘liq;
v) Maxkamov S.M. (e.a. 460-370 y.) dorilar faolligi uning turi va tayyorlanish jarayoniga bog‘liq;
g) Gippokrat (e.a. 460-370 y.) dorilar faolligiga hech qanday omillar ta’sir etmaydi;

2. Galen va Ibn Sinolarni biofarmatsevtik qarashlari .

a) Dorilarning faolligi uning molekulyar massasiga bog‘liq;
b) Dorilarning faolligi uning maydalik darajasiga bog‘liq;
v) Dorilarning faolligi uning qadoqlanishiga bog‘liq;
g) Dorilarning faolligi uning saqlanishiga bog‘liq.

3. Ibn Sino ta’rifi bo‘yicha “Hamma dorilarning toji”

a) Trup;
b) Anor;
v) Asal;
g) Mum.

4. Dorilarning so‘rilishiga ta’sir etadigan omillar:

a) Bemorning yoshi, jinsi, tananing holati;
b) Dorining yuborilish yo’li;
v) Dori shakli;
g) Biosamaradorligi.

5. Biosuyuqlikka o‘tgan dori qanday qonunga asosan so‘riladi?

a) Osmos;
b) Diffuziya;
v) Vant-Goff;
g) Dializ.

6. Diffuziya kinetikasi bu...

a) To‘qima membranasidagi fermentlar soni;
b) To‘qimaning potensial energiyasi;
v) To‘qima membranasining holati, to‘qimalarning ferment faolligi;
g) Metabolizm

7. Fiziologik omillar nima?
a) Dori moddasining tanaga kiritish yo‘llari;
b) Havoning namlik darajasi;
v) Dorining biosamaradorligi;
g) Dori vositasining shakli.

8. Farmatsevtik omillar
a) Dorilarning kimyoviy va fizik holati, yordamchi moddalar va uni qabul qilish yo‘llari;
b) Organizmdagi patologik holatlar;
v) Havo harorati;
g) Dorilarning texnologik ko’rsatkichlari.

9. Biofarmatsiyaning asosi bu..
a) Diffuziya kinetikasi;
b) Moddalar almashinuvining buzilishi;
v) Dorilarning organizmdagi harakati va ta’sir qilishi;
g) So’rilishning maksimal miqdori.

28-LABORATORIYA MASHG‘ULOTI

DORI VOSITALARIDA UCHRAYDIGAN NOMUTANOSIBLIKLAR VA ULARNI BARTARAF ETISH YO‘LLARI

O‘qitish maqsadi: dori shakllaida uchraydigan nomutanosibliklar haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularni sifatini tegishli MH asosida sifatini baholashni o‘rganish, ularning biologik samaradorligini DF ko‘rsatmasiga binoan baholash

Mavzuning ahamiyati: Dori shaklarida uchraydigan fizikaviy, kimyoviy va farmatsevtik, farmakologik nomutanosibliklarni kelib chiqish sabablarini bilish.

Nazorat savollari**

1. Kimyoviy nomutanosiblik nima va ularni bartaraf etish yo‘llari?
2. Fizikaviy nomutanosiblik nima va ularni bartaraf etish yo‘llari?
3. Farmatsevtik nomutanosiblik nima va ularni bartaraf etish yo‘llari?

******Nazorat savollairning muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning **“Aqliy hujum” uslubidan** foydalanib o‘tkaziladi.

Mustaqil tayyorlash uchun savollar**

1. In’eksion eritmalardagi famatsevtik va kimyoviy nomutanosibliklardagi biofarmatsevtik tahlil usullari haqida ma’lumotlarni daftarda aks ettirish.
2. Farmakologik nomtanosibliklarni kelib chiqish sabablarini aytib o‘ting
3. ** Mustaqil tayyorlash uchun savollarni muhokamasini zamonaviy pedagogik texnologiyalarning “**Loyixa”** uslubidan foydalanib o‘tkaziladi.

“Loyixa” usulida mustaqil tayyorlash savollarini muhokamasini o‘tkazish uchun ko‘rsatma
1.Talabalar kichik guruhlarga bo‘linadi (2-3 talaba);
2. Har bir guruhga bitta savol (muammo) beriladi;
3. Talabalar guruhlariga, mustaqil ishlab va savolni yechishiga 10 daqiqa beriladi;
4.Savollarni muqokamasi: buning uchun har bir guruh vakillari chiqib savolni yechimini

bayon etadilar;

5.O‘qituvchining yakunlash so‘zi. Bunda o‘qituvchi javoblarni tahlil qilib, to‘ldiradi va guruhlarni javoblarini baholaydi

Mazkur metod mavjud nazariy bilimlar va amaliy tajribalarni tahlil qilish, taqqoslash asosida muammoni hal etish yo‘llarini topishga, bilimlarni mustahkamlash, takrorlash, baholashga, mustaqil, tanqidiy fikrlashni, nostandart tafakkurni shakllantirishga mo‘ljallangan.

Uslubiy ta’minot va mashg‘ulot jihozlanishi: mavzuga oid tarqatma materiallar, uslubiy qo‘llanma, adabiyotlar, ma’ruza matni, internet ma’lumotlari, mavzu bo‘yicha prezentatsiya.

Asosiy matn

Dori moddalarining nomutanosib tarkiblari deb, qisman yoki to‘liq davolash xususiyatini yo‘qotgan dorilarga aytiladi. Bunday hollarda dori moddalarining agregat holati va fizikaviy xususiyati o‘zgaradi. Natijada dori tayyorlashda, uni ishlatishda, aniq dozalarga taqsimlashda qiyinchilik tug‘iladi. Bunga retseptda keltirilgan dori moddalarini gomogenligini, ya’ni bir xil aralashma hosil qilmasligini ta’kidlab o‘tish mumkin. Ayrim retseptlar bir qarashda qiyin va chalkash bo‘lib ko‘rinishi mumkin, lekin ularni yuqori malakali va bilimli farmatsevtlar bemalol tayyorlay oladilar. Bunday retseptlarni qiyinchilik tug‘diradigan retseptlar deb ataladi. Tajribali farmatsevtlar bu retseptlarni tayyorlashda o‘ziga xos usullardan foydalanadilar. Ba’zan qo‘shimcha moddalar qo‘shish yo‘li bilan ham tayyorlash mumkin. Bu esa farmatsevtning rolini, talabchanligini va javobgarligini oshiradi. Retseptlar tarkibiga qo‘shimcha modda qo‘shish yoki ayrim moddani boshqa dori moddasi bilan almashtirishni, albatga shifokor bilan maslahatlashgan holda bajarish, maqsadga muvofiqdir. Chunki ba’zi retseptlarni o‘zgartirilishi natijasida ayrim kimyoviy o‘zgarishlar yuzaga kelishi mumkin. Bundan tashqari fizik va farmakologik nomutanosibliklar ham kuzatiladi.

Fizik nomutanosibliklar

Poroshoklarning namlanishi

Poroshoklarning namlanishi — aralashmaning gigroskopikligi, ya’ni namlikni oshishi natijasida vujudga keladi. Masalan: natriy salitsilat kukuni geksametilentetramin kukuni bilan aralashtirilganda, kukun aralashmasi ma’lum darajada namlanadi va o‘zining sochiluvchanligini yo‘qotadi, bu esa poroshokning gigroskopik holatini oshiradi. Kukun namligining to‘xtovsiz oshish tezligi, asosan dori preparatining boshlang‘ich xom ashyo olishdagi namligiga va nisbatan havodagi namlikka ham bog‘liq. Ayrim poroshoklar bir-biri bilan aralashganda suyuqlikka aylanishi va evtektik aralashma hosil bo‘lishi mumkin. Masalan: kamfora,timol, fenol, rezorsin, fenilsalitsilat va boshqa moddalar bilan poroshok tayyorlanganda yuqorida aytib o‘tilgan holat kuzatiladi.

Adsorbsiya

Ta’sir qiluvchi moddaning adsorbsiyaga uchrashi quyidagi holatlarda sodir bo‘ladi. Masalan, hab dori massasi tarkibidagi alkaloid tuzlar va o‘simlik kukuni o‘rtasidagi o‘zaro nomutanosiblikni aytish mumkin. Shunga o‘xshash ayrim mikstura va eritmalar tayyorlashda zaharsiz cho‘kma hosil bo‘lishi mumkin. Bu cho‘kma mikstura tarkibidagi ayrim dori moddalarini adsorbsiyalashi mumkin. Bu holat ayniqsa dori tarkibiga zaharli yoki kuchli ta’sir etuvchi modda kirganda juda xavfli hisoblanadi.

Kimyoviy nomutanosibliklar

Dori tarkibidagi o‘zaro kimyoviy ta’sirga — sovunlanish, neytrallanish, oksidlanish-qaytarilish va almashinish reaksiyasini kiritish mumkin.

Sovunlanish reaksiyasi

Murakkab efirlar guruhini saqlovchi birikmalar ko‘proq gidrolizga uchraydi. Masalan, atropin sulfat, kokain gidroxlorid, gomatropin gidrobromid, platafillin gidrotartrat, sintetik moddalar (novokain, dikain), morfin gidroxlorid va papaverin gidroxlorid (lidol, promedol, tifen, spazmolitin). Gidroliz natijasida spirt, fenol va organik kislotalar hosil bo‘ladi. Natijada dori preparati o‘z ta’sir kuchini yo‘qotadi. Ko‘pchilik holatlarda, gidroliz hodisasi zaharli mahsulotlar hosil bo‘lishiga sabab bo‘ladi. Gidroliz reaksiyasini tezlashishining asosiy sabablaridan biri haroratning oshishi va pH sharoitining o‘zgarishidir.

Talabalarni bilimini baholash uchun test savollari

1. Farmakokinetika nima?
a) Dorilarning so‘rilishi tezligi;
b) Dorilarning organizmdan chiqib ketishi;
v) Dorilar dinamikasi;
g) Dorilarining retseptorlar bilan bog‘lanishi.

2. Farmakodinamika nima?
a) Dorilar farmakokinetikasi;
b) O‘t suyuqligini dori vositasiga ta’siri;
v) Dorilarni organizmga kiritish yo’llari va so‘rilish tezligi;
g) Dorilarni organizmdagi terapevtik unumdorligi.

3. Biofarmatsiyadagi yetakchi olimlar qatorinin toping.
a) A.S. Raximov va Sh.Sh Ayupov;
b) I.S. Ajgixin va A.I.Tensova;
v) V.I. Kuzmenko va N.I. Vasileva;
g) D. Botsman va M,A Tojiev.

4. Har qanday dori moddasining asosi nimadan tashkil topadi?
a) Ikki kompanentdan tashkil topadi;
b) Dorining kimyoviy tuzilishi;
v) Dorining fizikaviy xossalariga bog‘liq;
g) Suvsiz lanolin va kakao moyi.

5. Dori moddalarining tabiatdagi tuzilishi
a) Surtma;
b) Suyuq va quyuq;
v) Kristall va shamchasimon;
g) Kristall va amorf.

6. Atsetilsalitsil kislotasining modifikatsiyasi necha xil?
a) 2 xil;
b) 6 xil;
v) 7 xil;
g) 19 xil.

7. Kortizon atsetatning modifikatsiyasi necha xil?
a) 1 xil;
b) 2 xil;
v) 5 xil;
g) 7 xil.

8. Levomitsetinning modifikatsiyasi necha xil?
a) 6 xil;
b) 4 xil;
v) 3 xil;
g) 2 xil.

9. Dorilarning kristallik holatiga ta’sir etuvchi omillar?
a) Olinish usuli, quritish, maydalash va saqlash;
b) Dorilarning organizmga kirishi;
v) Dorilarni miqdori va chinligini aniqlash;
g) Maydalash va saqlash.

10. Atsetilsalitsil kislotasining maydalik darajasini ahamiyati nimada?
a) Maydalik darajasini 20 martaga oshirish bilan uning unumdorligini 4 baravarga oshirish mumkin;
b) Maydalik darajasini 30 martaga oshirish bilan uning unumdorligini 4 baravarga oshirish mumkin;
v) Maydalik darajasini 30 martaga oshirish bilan uning unumdorligini 2 baravarga oshirish mumkin;
g) Maydalik darajasini 40 martaga oshirish bilan uning unumdorligini 2 baravarga kamaytirish mumkin.

III.Mustaqil ta’lim mashg‘ulotlari

№	Mustaqil ta’lim mavzulari	Dars soatlari hajmi
	7-semestr	
1	Biofarmatsiya fani, tarixi va uning rivojlanishiga xissa qo‘shgan olimlar	
2	Erituvchi muhitlar va ularni dori vositalarining biosamardorlikka ta’siri	4
3	Yordamchi moddalar va ularni dori vositalarining biosamardorlikka ta’siri	4
4	Texnologik jarayonlar va ularni dori vositalarining biosamardorlikka ta’siri	5
5	Surtma dori shakllaridan farmatsevtik biosamaradorlikni aniqlash usullari	5
6	Biofarmatsiyaning asosiy yo‘nalishlari, konsepsiyasi	4
7	Farmatsevtik omil: dori vositasining shakli, yuborish yo‘llari va qo‘llanilishi	5
8	Farmatsevtik va in’eksion eritmalarning biosamaradorligi va unga ta’sir qiluvchi omillar	5
9	Yordamchi moddalarning shamcha dori vositalariga ko‘rsatgan terapevtik ta’siri	5
10	In vitro usulida dorilarning biosamaradorligini o‘rganishda ishlatiladigan	5

	instrumental asboblar va ularni ishlash mexanizmi	
	Jami	**42**
	8-semestr	
1	Suyuq dorilarning biosamaradorligi va unga ta’sir qiluvchi omillar	4
2	In vivo usulida dorilarning biosamaradorligini o‘rganishda ishlatiladigan instrumental asboblar va ularni ishlash mexanizmi	5
3	Tabletka va kapsula dori vositasidan dori moddasini ajralib chiqish tezligini aniqlash	5
4	Kapsulalarning biosamaradorligi va unga ta’sir qiluvchi omillar	5
5	Drajelarning biosamaradorligi va unga ta’sir qiluvchi omillar	5
6	Fizik-kimyoviy va kimyoviy nomutanosibliklar va ularni bartaraf etish yo‘llari. Nomutanosiblikka oid dorixatlar haqida	5
7	Biosamaradorlik bo‘yicha ishlagan o‘zbek olimlarining ilmiy ishlari haqida	4
8	Biofarmatsevtik tahlil va “Erish testi” bo‘yicha biosamaradorlikni aniqlash usullari	5
9	Yangi dori moddalarni ishlab chiqishda ular sifatini nazorat qilishda yuqori sezgirlik va xususiylikka ega bo‘lgan tahlil usullari	4
10	Farmatsevtik nomunatosiblikni biofarmatsevtik nuqtai-nazardan bartaraf etish va dori shakllaridagi o‘zaro ta’siri etish yo‘llari	
	Jami	**42**

III. GLOSSARIY

Biofarmatsiya – Organizmga dori preparatini terapevtik ta’sirini turli omillarga (farmatsevtik, biologik va h.k) bog‘liqligini o‘rganuvchi fan.

Bog‘lovchi modda – granula va tabletkalar qattiqligini ta’minlovchi modda.

Briket — diametri 25 mm dan katta, to‘rtburchak yoki dumaloq shakldagi tabletka. Talqonlar va maydalangan dorivor o‘simlik xom ashyolarini taxtakach (press)lab olinadi. Briketlar dozalarga bo‘lingan bo‘lib, uy sharoitida damlama va qaynatma tayyorlash uchun ishlatiladi.

Granula – og’iz orqali qabul qilishga mo‘ljallangan bir hil dumaloq, silindrsimon yoki noto‘g’ri shakldagi donachalar (kattaligi 0,2 mm) bo‘lib, ofitsinal qattiq dori shakllari guruhiga kiradi. Veterinariyada ishlatiladigan granulalar o‘lchami 0,2-3 mm bo‘ladi. Ular korxonalarda tayyorlanadi.

Granulalash – qattiq dori turlarini tayyorlashda ishlatiladigan kukunsimon materialni ma’lum bir o‘lchamdagi donachalar (granulalar)ga aylantirish jarayoni.

Depo, zaxira – organizmda turli moddalarning zaxira holda to‘plangan joyi; yog’lar zaxirasi – yog’ning organizmning maxsus joylarida zaxira modda holida to‘planishi; qon zaxirasi – organizmda qon to‘planadigan joylar (jigar, taloq, teri); uglevodlar zaxirasi - glikogen holida asosan jigarda to‘planadi.

Dorilar davo ta’sirining kengligi — dori vositalarining eng kam samara beradigan miqdori (dozasi) dan tortib, to eng ko‘p zaharli miqdorigacha bo‘lgan oraliq (diapazon). U qancha katta bo‘lsa, dori vositasi shuncha kam zaharli, ya’ni havotirsiz hisoblanadi.

Dori moddasining oddiy kimyoviy modifikatsiyasi - deganda bitta modda dori vositasi sifatida farmakologik ta’sirga javob beradigan modda molekulasining qismi to‘liq saqlanib qolgan turli kimyoviy birikma shaklida (tuz, asos, kislota, efir, kompleks birikma va b.) qo‘llanilish faktoriga etiladi.

Dozator - aniq dozalarga bo‘lib beruvchi asbob.

Draje – ichish uchun mo‘ljallangan qand ustiga (massasi 0,025 g) dori va yordamchi moddalarni obakilash yoli bilan olinadigan va dozalarga bo‘lingan qattiq dori turi. Drajelar to‘g’ri sfera shaklda bo‘ladi, qoplangan qobiq massasi drajening umumiy massasini 20% tashkil etadi. Draje olishda qand, kraxmal, patoka, asosli magniy karbonat, bug’doy uni, kakao,

etiltselluloza, bo‘yovchi va boshqa yordamchi moddalar ishlatiladi. Drajelar tarkibi bo‘yicha oddiy va murakkab tarkibli bo‘lishi kerak. Drajelar tarkibida 10 ta va undan ko‘p dori moddalar berilishi mumkin, ular bir-biridan yordamchi moddalar bilan ajralib turadi.

Epidermis – ko‘p qatlamli yassi epiteliydan tashkil topgan terining yuqori qavati.

Erituvchi — biror moddani o‘zida eritadigan suyuqlik. Erituvchilarga suv, spirt, efir, xloroform, o‘simlik moylari, toluol, ksilol, benzol va b. misol bo‘la oladi.

Farmatsevtik omillar — dori moddalarining biosamaradorligiga fizik-kimyoviy xossalari, dori shaklining xususiyatlari, tayyorlash texnologiyasi va yordamchi moddalarning ta’sir ko‘rsatuvchi omillar.

Farmakologik vosita — farmakologik faolligi va zaharliligi aniqlangan klinik tekshirishga mo‘ljallangan farmakologik modda yoki moddalar aralashmasi.

Farmakokinetika (lot. "dorini siljitmoq" ma'noni tushuntiradi) - tanada dorilarning so‘rilishi, tarqalishi, biotransformatsiyasi va tanadan chiqib ketishi (eliminatsiya)ni o‘rganadigan fan.

Farmakopeya maqolasi (FM) — Davlat farmakopeyasiga kiritilgan dorilar sifatini, o‘lchovini belgilaydigan standart.

Farmatsevtik ekvivalent deb bir xil dori shaklidagi bir xil yol bilan qabul qilinadigan va ta'sir etuvchi moddaning bir xil miqdorini saqlagan ikkita dori vositasiga aytiladi.

Identifikatsiya - ma’lum aniqlanayotgan modda bilan aynan bir xil (chin) ekanligini, ularning fizik – kimyoviy kattaliklarini (erish va qaynash harorati, UB-, IK-, PMR-, YAMR-spektral, xromatografik tavsif va b.) taqqoslash va tavsifiy reaksiyalar asosida aniqlash.

Idiosinkraziya — muayyan ta’sirlarga nisbatan sezuvchanlikning oshib ketishidan kelib chiqadigan patologik holat.

Koatservatsiya (lot. coacervatio – bir joyga yig‘ilish), eritmada, erigan moddaning konsentrlangan tomchilarini hosil bo‘lishi.

Ladmer - dori vositasining organizm bilan o‘zaro ta'sir etishining alohida maydonlarini ta'riflaydi, bu degani o‘z ichiga biofarmatsiya, farmakokinetika va farmakodinamikani oladi.

Laktoza — sut qandi — D-galaktoza va D-glyukozadan tuzilgan disaxarid. Ona suti tarkibida 6,5% miqdorida bo‘ladi.

Moddalar almashinuvi, metabolizm — jonli organizmda to‘xtovsiz o‘tib turadigan jami kimyoviy o‘zgarishlarning majmui; modda va energiyaning organizmda har xil o‘zgarishi, tirik organizm faoliyati va o‘zini tiklashi, organizmning tashqi muhit o‘zgarishlariga moslashish jarayonlari; aksariyat kasalliklar moddalar almashinuvining buzilishi bilan kechadi; moddalar almashinuvi buzilishining ko‘pgina kasalliklari nasldan-naslga o‘tadi.

Oksidlovchilar — oksidlash xususiyatiga ega bo‘lgan moddalar, jumladan vodorod peroksid, kaliy permanganat, nitrat, nitrit kislotalar, Bertole tuzi, kaliy bixromat va b.

Parchalanish - bu tabletka va kapsulalarni suv yoki oshqozon shirasi ta'sirida dorivor va yordamchi moddalar zarrachalariga aylanishi

Pog‘ona dozasi (porogovaya doza) - dori vositalari yoki zaharli moddalarning ta’sir ko‘rsata boshlaydigan miqdori.

Rezorbsiya, qaytadan so‘rilish — ba’zi moddalarning ichak yoki teri orqali so‘rilishi.

Rezorbtiv ta’sir ko‘rsatish — yutilish, so‘rilish yo‘li bilan ta’sir ko‘rsatish; suyuq, gazsimon yoki mumkin qadar maydalangan qattiq moddalarning me’da-ichak yo‘lidan (oziq-ovqat mahsulotlari), seroz bo‘shliqlar devorlaridan (ekssudat), teri osti kletchatkasidan (teri ostiga yuborilgan dori-darmonlar), teridan. b. qon oqimi yoki limfa bilan so‘rilib ta’sir qilishi.

Polimorfizm - bu kimyoviy moddani turli kristallizatsiya usullarida bir biridan simmetriya sinfi yoki shakli bilan farq qiladigan, fizikaviy, ba'zan kimyoviy xususiyatlari bilan ajraladigan kristallarni hosil qilish qobiliyatidir.

Poroshoklar (elaki dorilar, kukun, tolqon) – ichish yoki sirtga ishlatish uchun mo‘ljallangan, bir yoki bir nechta maydalangan, sochiluvchan xossaga ega dorivor kukunlardan tashkil topgan qattiq dori turi; poroshoklar kimyoviy moddalar, o‘simlik qismlarini maydalab tayyorlanadi. Yirik poroshoklar ichiladi, juda mayda poroshoklar burun, ko‘z, hiqildoq shilliq

pardalariga sepiladi. In’eksiya uchun ishlatiladigan poroshoklar. In’eksiya uchun ishlatiladigan eritma yoki suspenziyalarni tayyorlash uchun ishlatiladigan qattiq dori vositalari.

Rektiolalar (rektal pipetkalari yoki mikroklizmalarda deb ham yuritiladi) **–** hajmli 3-5 ml, plastmassadan yasalgan elastik idishchalarga jihozlangan va bir marta ishlatish uchun mo‘ljallangan dori vositalar. Rektiolalarni afzallik tomonlari: uzoq muddat saqlash imkoniyatini, shamchalarga ko‘ra tezroq ta’sir ko‘rsatishi, ishlatilishi nisbatan gigienikligi, dozasi aniq bo‘lishi, ishlatilishi qulay. Rektiolalar tarkibida xloralgidrat, gormonlar, barbituratlar va har xil surgi dorilarni kiritish mumkin.

Skrining — tanlash, ajratib olish — tabiiy va sintetik birikmalar orasidan kelajakda dori sifatida ishlatilishi mumkin bo‘lganini tanlash, ajratib olish.

So‘rilish - ozuqa moddalarning ichak devorlaridan so‘rilib o‘tishi, turli dori moddalarning teri va shilliq qavatlardan qonga so‘rilishi.

Substansiya (faol modda) – kelib chiqishi tabiiy va sun’iy bo‘lgan tibbiyot amaliyotida qo‘llashga ruxsat etilgan biologik faol moddalar.

Tabletkalar – dori va yordamchi moddalarni presslash usuli bilan olingan, dozalangan qattiq dori turi. Tabletkalar asosan ichish uchun mo‘ljallangan bo‘ladi, ayrim hollarda eritish uchun mo‘ljallangan tabletkalar ham bor.

Oriblettae – og‘iz orqali qabul qilinadigan va oshqozon-ichak tizimining shilliq qavatidan so‘riladigan tabletkalar.

Ichakda eriydigan tabletkalar – oshqozon shirasi ta’siriga turg‘un, ichak shirasida dori modda dori turidan ajralib chiqadigan va so‘riladigan tabletkalar, odatda ular ichakda eriydigan qobiq bilan qoplanadi.

Resorbilettae – til ostiga qabul qilinadigan va og‘iz bo‘shlig‘idan so‘riladigan tabletkalar. Ular qobiqlanmagan bo‘ladi, dori moddalar og‘iz bo‘shlig‘iga ajralib chiqib mahalliy yoki rezorbtiv ta’sir ko‘rsatadi (bukkal, sublingval va b.).

Injectablettae (implantablettae) – in’eksion eritmalar va implantatsiya uchun mo‘ljallangan aseptik sharoitida tayyorlanadigan tabletkalar.

Solublettae – eritmalar, chayish uchun ishlatiladigan va boshqa eritmalarni tayyorlash uchun ishlatiladigan tabletkalar.

Tanlab olingan muhit – tadqiqot uchun tanlangan muhit yoki sharoit.

Ta'siri uzaytirilgan dori turlari - organizmda uzoq vaqt davomida dori moddalarni konsentratsiyasini ta'minlovchi dori turi.

Tenzidlar - dorilarni so‘rilishini tezlatuvchi SFM guruhi.

Terapevtik indeks — dori vositalarining terapevtik (davo qilish) kengligi ko‘rsatkichi. Ularning o‘limga olib keluvchi o‘rtacha miqdori bilan tajribadagi 50% hayvonlarda shifobaxsh ta’sir etadigan dozasi o‘rtasidagi nisbati.

Tayoqchalar - yo‘g‘onligi 2-5 mm, uzunligi 10 sm gacha bo‘lgan bir tomoni uchli silindr shaklidagi yumshoq dori shakli.

Tibbiy gil – muloyim (plastik) massa, suvni shimib olish xossasi kuchli, issiqlikni yomon o‘tkazadi; oq gil, sin. kaolin – asosan alyuminiy silikatdan iborat bo‘lib, tabletka, hab dori va linimentlar tayyorlashda ishlatiladi.

Tibbiy jelatin — hayvon elimi. Kollagenning qisman gidrolizlanish mahsuloti. Suyaklar, hayvon terisi chiqindilari, paylari va boshqalardan olinadi. Jelatin qon ivishini kuchaytiradi. Uning eritmasi me’da va ichak qon oqishini to‘xtatish uchun ishlatiladi.

Tolerantlik – ayrim dori yoki zaharli moddalarni uzoq muddat qabul qilish natijasida ular ta’sirining susayishi; bunday holat ko‘pincha dorilarning yaxshi so‘rilmasligi, metabolizmga tez uchrashi va organizmdan chiqib ketishi yoki to‘qimalar sezuvchanligining pasayishi natijasida yuz beradi. Og‘riq qoldiruvchi, qon bosimini tushiruvchi, surgi va b. dori vositalarini uzoq muddat ishlatish natijasida organizmning dori preparatlariga sezuvchanligi kamayadi.

Vodorod ko‘rsatkichi (pH) - Dori substansiyalari, yordamchi moddalar, ko‘zga va parenteral qo‘llaniladigan dori vositalarining, muhit kislotaliligi yoki ishqoriyligi darajasini me’yorlovchi sifat ko‘rsatkichlaridan biri.

O‘rinbosar davo – o‘rinbosar terapiya – organizmga unda tabiiy ravishda ishlanib chiqishi kamaygan yoki to‘xtagan moddani kiritishdan iborat davolash usuli.

Qattiq dori turining erish darajasi - bu ma’lum vaqt ichida muhitga ajralib chiqqan dori moddasining miqdori

Tavsiya etilayotgan adabiyotlar

1. Bagirova V.L., Kiseleva G.S., Tensova A.I. Metodicheskie ukazaniya po razrabotke testa «Rastvorenie» na individualnie preparati // Farmateka. — 1997. — № 1. — S. 39–40.
2. Bogatireva R.V. Lekarstvennie preparati Ukraini 1999–2000: V 3 t. — Xarkov: Prapor: IzdGvo UkrFA, 1999.
3. Biofarmatsiya: Ucheb.metod. posobie / A.I. Tensova, L.M. Kozlova. — M.: Izd-vo I MMI, 1978. — 48 s.
4. Georgievskiy G.V., Grizodub A.I., Piotrovskaya A.G. O primenenii testov «Raspadaemost» i «Rastvorenie» dlya kontrolya kachestva dozirovannix lekarstvennix form // Farmakom. — 1994. — № 5/6. —S. 28–40.
5. Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR. X-e izd.-M.: 1968.
6. Gosudarstvennaya farmakopeya XI-izdaniya.- T.2.-Moskva, 1990.
7. Gavrilov A.S Farmatsevticheskaya texnologiya izgotovleniya lekarstvennix preparatov: Uchebnik/A.S. Garilov.- M.: GEOTAR-Media, 2010.- 624 s.
8. Ishmuhamedov R.J. Innovatsion texnologiyalar yordamida ta'lim samaradorligini oshirish yo‘llari.-Toshkent, 2004.-44 b.
9. Kiseleva G.S. Biofarmatsevticheskaya otsenka kachestva lekarstv //Farmats. vestn. — 1998. — № 8. — S. 21.
10. Kiseleva G.S. Bioekvivalentnost i kachestvo lekarstvennix sredstv // Teoriya i praktika stvorennya likarskix preparativ: Materiali mijnar. konf., prisvyachenoïrichchyu z dnya narodjennya rektora XFI (1970–1980 rr.), d-ra farmats. nauk, prof. D.P. Sala. — X.: Osnova, 1998.- 42 c.
11. Kulinich YU.I. Biofarmatsevticheskie svoystva lekarstvennix veщestv.//Nauchno-proizvodstvenniy jurnal «Razrabotka i i registratsiya lekarstvennix sredstv».- №6, 2014. - S. 17-18.
12. Kurs leksiy po farmatsevticheskoy texnologii: Ucheb. posobie / prof. N.A. Pulina, prof. I.V. Alekseeva, dots. I.A. Lipatnikova i dr. Perm, 2012. - 252 s.
13. Metodicheskie ukazaniya k laboratornim zanyatiyam po biofarmatsii dlya studentov 5 kursa / Sost.: A.I. Tixonov i dr. — Xarkov: XGFI, 1987. — 96 s.
14. Meshkovskiy A.P. Rekomendatsii VOZ v oblasti opredeleniya ekvivalentnosti vosproizvedennix lekarstvennix preparatov //Farmateka. — 1998. — № 3. — S. 3–7.
15. Nazarova Z.A., Tureeva G.M. Maxsus dori turlari texnologiyasi. Darslik.- 2008.- 160 b.
16. «Rastvorenie» // Vedomosti Farmakop. komiteta. — 1998. —№ 2. — S. 7–9.
17. Polkovnikova YU.A., Slivkin A.I., Selina N.P. Biofarmatsevticheskie issledovaniya.//«Farmatsiya», №3, 2015 g. - S. 12-17.
18. Praktikum po texnologii lekarstvennix form: Ucheb. posobie / Pod red. I.I. Krasnyuka, G.V. Mixaylovoy. 4-e izd., ster. M.: Izdatelskiy sentr «Akademiya», 2010. - 432 s.
19. Promishlennaya texnologiya lekarstv. T-2 / V.I. CHueshov, M.YU. CHernov, L.M. Xoxlova i dr.- Pod red. Prof. V.I.CHueshova.-X.:Osnova, UkrFA, 1999.- 704 s.
20. Setkina S.B Xishova O.M. Biofarmatsevticheskie aspekti texnologii lekarstvennix sredstv i puti modifikatsii biodostupnosti/- VGMU, 2014, TOM 13, №4. –C. 20-24.
21. Sinyov D.I., Marchenko L.G., Sinyova T.D.. Spravochnoe posobie po aptechnoy texnologii lekarstv.- S.Peterburg.- 2001.- 316 s.
22. Skatkov A.B. Effektivnost i bezopasnost lekarstv ili chemu slujit biofarmatsiya. //Biofarmatsevticheskiy jurnal.- №1,2013.- S. 5-8.
23. Steven B. Kayne, Michael H. Jepson Veterinary Pharmacy.- New York Pharmaceutical Pr., 2004.-676 pages.

24. Tensova A.I., Ajgixin I.S. Lekarstvennaya forma i terapevticheskaya effektivnost lekarstv: (Vvedenie v biofarmatsiyu). — M.: Meditsina, 1974. — 336 s.
25. Tixonov A.I., YArnix T.T. Texnologiya lekarstv.-Xarkov, 2002.-S.562-576.
26. Tixonov A.I., YArnix T.G. 3upanets I.A. Biofarmatsiya Izdatelstvo: «Zolotie stranitsi», 2003. -240 s.
27. Xubieva A.YU., G.V. Ramenskaya. Kinetika visvobojdeniya xondroitina sulfata iz tverdix lekarstvennix form. //«Farmatsiya», №3, 2007. -S. 25-27.
28. Farmatsevticheskaya texnologiya: Texnologiya lekarstvennix form: uchebnik dlya studentov visshix uchebnix zavedeniy/[I.I.Krasnyuk, S.A.Valevko, G.S.Mixaylova i dr.]; pod redaksiey I.I.Krasnyuka i G.S.Mixaylovoy.- 2-e izd.: Sentr «Akademiya», 2006.- 502 s.
29. SHevchenko A.M., E.F. Stepanova, N.N. Bogdashev Kriterii vibora vspomogatelnix komponentov.//«Farmatsiya», №1, 2004. - S. 32-34.
30. FIP guidelines for dissolution Testing of solid oral ProGducts //Pharmacopeial Forum. — 1995. — Vol. 21. — № 5. — S. 1371–1379.
31. Guidelines good clinical practice for treals on pharmaceutical products // Who Technical Report Series 850. World Health Organezation. — Geneva, 1995.
32. International Harmonization and Consensus Dif Meeting on Bioavailability Testing Requirements and Standards // Drug Inf. I. — 1991. —Vol. 25. — S. 471–482.
33. Investigation of Bioavialability and Biaequivalence Commession of the European Communities III 54/89. — N., 1991.
34. Pharmazeutische Technologie fur Studium und Beruf / Rudolf Voigt.Unter Mitarb.von Manfred Bornschein. —8.,durchges Aufl.GBerlin: Wiesladen: Ullstein Mosby, 1995. — 794 s.
35. Tikhonov O.I., Yarnykh T.G., Dankevitch O.S., Biopharmaceutical investigations of propolis substances / Sci. Pharm. — 2001. — Vol. 69 (3). —S. 264–265.

Internet saytlari:

1 . www.ziyonet.uz
2 www.nuph.edu.ua
3 www.samsmu.ru/university/chairs/pharmtechnology
4 www.rzgmu.ru
5 www.fesmu.ru/kaf/k56/j56f082.shtml
6 www.bsu.edu.ru/pharm/about/struct.php

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI
SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI

Ro`yxatga olindi:
№ BD – 5111000-315_

buyruq__

2019 yil “_1_”_08__

Sog‘liqni saqlash vazirligi
_231-sonli

2019 yil “12”_09_

BIOFARMATSIYA

FAN DASTURI

Bilim sohasi: 500000 — Sog‘liqni saqlash va ijtimoiy ta’minot

Ta’lim sohasi: 510000 — Sog‘liqni saqlash

Ta’lim yo‘nalishlari: 5111000 – Kasb ta’limi (510500 – Farmatsiya (Farmatsevtika ishi)

Toshkent –2019

O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligining 2019 yil “_12_” sentyabrdagi “__24__” –sonli buyrug’ining ___1___ - ilovasi bilan fan dasturi ro’yxati tasdiqlangan.

Fan dasturi O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi huzuridagi tibbiyot oliy va o‘rta mahsus kasb-xunar ta’lim muassasalari foaliyatini Muvofiqlashtiruvchi kengashining 2019 yil “_1__”_08_dagi “_2__” – sonli bayonnomasi bilan ma’qullangan.

Fan dasturi Toshkent farmatsevtika instituti tomonidan ishlab chiqildi.

Tuzuvchilar:

Yo.S.Karieva	Toshfarmi, “Dori turlari texnologiyasi” kafedrasi mudiri, farmatsevtika fanlari doktori, professor.

F.A. Umarova Toshfarmi, “Dori turlari texnologiyasi” kafedrasi v/b dotsenti, farmatsevtika fanlari nomzodi.

Taqrizchilar:

V.R. Xaydarov - Toshfarmi, “Dori vositalarining sanoat texnologiyasi” kafedrasi mudiri, f.f.n., prof

D.B. Mirakilova - A.Sultonov nomli O‘zbekiston kimyo-farmatsevtika ilmiy tadqiqot instituti Dori vositalarini standartizatsiyasi va sifatini nazorat qilish laboratoriyasi mudiri, f.f.d.,

Fan dasturi Toshkent farmatsevtika institut Kengashida ko‘rib chiqilgan va tavsiya qilingan (2019__ yil “_27__» ___08_dagi _1__-sonli bayonnoma).

I. O‘quv fanining dolzarbligi va oliy kasbiy ta’limdagi o‘rni

Ushbu fan dasturi O‘zbekiston Respublikasi Davlat ta’lim standarti va bakalavriat ta’lim yo‘nalishi malaka talablariga asoslangan holda tuzilgan. Ushbu dastur oliy farmatsevtika ta’lim tizimida “Biofarmatsiya” fani muhim o‘rin egallaydi hamda yuqori malakali kadrlarni tayyorlashda asosiy fanlardan biri hisoblanadi. Mazkur tayyorlangan dastur O`zR Prezidentining buyrug`ida belgilangan vazifalar hamda xorijiy adibiyotlardan foydalanilgan holda ishlab chiqilgan. Dasturning maqsad va vazifalarini yechimi yakunida talaba dori vositalarni yaratishda, ularning biologik samaradorligini oshirishda o‘rin tutgan muhim omillarni o‘quv jarayonlarida olgan bilim va amaliy ko‘nikmalarni uyg‘unlashtirib, yetuk, raqobatbardosh, mustaqil fikrlash qobiliyatiga ega bo‘lgan kadr bo‘lib shakillanadi.

“Biofarmatsiya” fani umumkasbiy fanlar blokiga kiritilgan kurs hisoblanib, 5 kursda o‘qitilishi maqsadga muvofiq. Ushbu fan mutaxassislik mahoratini egallash, dori vositalarining biofarmatsiyasi bo‘yicha amaliy va nazariy ko‘nikmalar hosil qilish, dorilar biofarmatsiyasiga ta’sir ko‘rsatadigan omillarni o‘rganish, dori vositasining sifatini baholash, biosamaradorligini aniqlashdan iborat.

II. O‘quv fanining maqsadi va vazifasi

Mazkur fanni o‘qitishdan **maqsad** - talabalarda biofarmatsiya haqida nazariy bilim va amaliy ko‘nikmalarni shakllantirishdan iborat.

“Biofarmatsiya” fanining o‘quv fani sifatidagi vazifasi talabalarda farmatsevtik omillarni, ularni dori vositalarining biosamaradorligiga ko‘rsatadigan ta’sirini, preparatlarning biologik samaradorligini hamda ularni aniqlash usullarini, bioekvivalentilik tushunchasini va “Bioveer” uslubini qo‘llashni, dori vositalarida uchraydigan nomutanosibliklarni o‘rgatish.

Fanni vazifasi:

- dori moddalarini fizik-kimyoviy xossalarini bilish va ularni me’yoriy texnik hujjatlar hamda maxsus adabiyotlardan qidirish;
- dori vositalaridan ta’sir etuvchi moddasini ajralib chiqishi tezligiga substansiyaning fizik va texnologik xossalarini ta’sirini bilish va qo‘llash;
- dori moddasining fizik–kimyoviy xossalaridan kelib chiqqan holda surtma va shamcha tarkibiga turli tabiatli asoslarni kiritish va ularni tayyorlash;
- dori vositalaridan ajralib chiqqan ta’sir etuvchi moddani “in vitro” usulini qo‘llab, baholash bo‘yicha tasavvurga ega bo‘lishi;

Fan bo‘yicha talabalarning bilim ko‘nikma va malakalariga quyidagi talablar qo‘yiladi.

Talaba:

- dori moddalarini fizik-kimyoviy xossalarini bilish va ularni me’yoriy texnik hujjatlar hamda maxsus adabiyotlardan qidirish;
- dori vositalaridan ta’sir etuvchi moddasini ajralib chiqishi tezligiga substansiyaning fizik va texnologik xossalarini ta’sirini bilish va qo‘llash;
- dori moddasining fizik–kimyoviy xossalaridan kelib chiqqan holda surtma va shamcha tarkibiga turli tabiatli asoslarni kiritish va ularni tayyorlash;
- dori vositalaridan ajralib chiqqan ta’sir etuvchi moddani “in vitro” usulini qo‘llab, baholash bo‘yicha ***tasavvurga ega bo‘lishi;***
- dori vositalarining sifati va samaradorligiga farmatsevtik omillarning ta’sirini baholash;
- dori vositalarini biofarmatsevtik xarakteristikasini aniqlash;
- dori vositalarini ishlab chiqarishda qo‘llaniladigan reglamentlar, me’yoriy hujjatlar va sertifikatlar bilan ishlay olish borasida alohida ***bilish va ulardan foydalana olish*** kerak;
- dori shakllarini yaratishda qo‘llaniladigan asoslardan dori moddasini ajralib chiqishini “in vitro” usulida aniqlash;
- olingan ma’lumotlarni to‘plash, tajriba natijalari asosida ularga statistik ishlov berish;
- turli xil omillar ta’sirida dori vositalaridan ajralib chiqqan ta’sir etuvchi moddasining egri dinamikalarini tuzish;
- dori shakllarida uchraydigan nomutanosibliklarni aniqlash va ularni bartaraf etish yo‘llarini bilishi bo‘yicha ***amaliy ko‘nikmalariga ega bo‘lishi*** kerak.

III. Asosiy nazariy qism (ma’ruza mashg‘ulotlari)

1-mavzu: Biofarmatsiya fan sifatida, uning maqsad va vazifalari. Asosiy tushunchalar

Biofarmatsiya atamasi, uni fan sifatida rivojlanish tarixi, ta’sir etuvchi va yordamchi moddalarning fizik va fizik-kimyoviy xususiyatlari, biofarmatsiya ta’limotini zamonaviy usullari aks ettirilgan ma’lumotlar.

2-mavzu: Dori vositalarining davolash samaradorligiga ta’sir etuvchi asosiy farmatsevtik omillar

Dori preparatlarining biologik samaradorligiga ta’sir etuvchi barcha farmatsevtik omillar: dori vositasining oddiy kimyoviy modifikatsiyasi; dori vositasining fizik holati; yordamchi moddalar miqdori va ularning kelib chiqishi, fizik holati; dori turi va uni organizmga yuborish yo‘li; texnologik jarayonlar haqida.

3-mavzu: Farmatsevtik omil: Oddiy kimyoviy modifikatsiya

Dorivor preparatlarga analitik me’yoriy hujjat (AMH) ishlab chiqilganda modda zarrachalari, o‘lchamlariga qat’iy reglament belgilash kerak bo‘ladi. Yuqori biologik

samaradorlikni saqlash maqsadida dorivor preparatdagi dorivor modda optimal maydalanish darajasiga ega bo‘lishi kerak. Dorivor preparatlarni terapevtik faolligiga ularni polimorf modifikatsiyalarining ta’siri ham katta ekanligini haqida.

4-mavzu: Farmatsevtik omil: Yordamchi moddalarni dori vositalaridagi biologik samaradorligi

Dorivor moddalarni eruvchanligi ularni qayta kristallanishi usulidan, tayyor dorivor vostilarida esa foydalanilgan yordamchi moddalar va texnologik jarayonga bog‘liq holda o‘zgarishi mumkin. Dorivor preparatlarda dorivor moddalarni eruvchanligiga dori shaklini tanlash ham ta’sir etadi. Qiyin eruvchi dorivor moddalarni peroral qabul qilish belgilanganda eng muayyan dori shakli bo‘lib suspenziya hisoblanadi.

5-mavzu: Farmatsevtik omil: Dori shakli va uni yuborish yo‘llari

Dori shakli – farmakologik nuqtai nazardan ratsional, qabul qilishga va saqlaninishga qulay, minimal nojo‘ya ta’sir ostida muayyan terapevtik effektini ta’minlaydi. Dori shaklining zamonaviy talqini – biofaol va yordamchi moddalarning dialektik birligini paydo qiluvchi hisoblanadi, shuningdek dori preparatlarinig optimal terapevtik ta’sirini ta’minlaydigan texnologik operatsiyadir. Dori shakli farmakoterapiya, hamda sanoat ishlab chiqarishning strukturaviy birligini namoyon qiladi.

6-mavzu: Farmatsevtik omillar va farmakokinetika

Farmatsevtik omillar: dori moddasini fizik holati, yordamchi moddalar, texnologik jarayonlarni dori vositalariga ko‘rsatgan ta’siri, ular orasidaga bog‘liqlik. Farmakokinetik tahlil farmakoterapevtik va farmatsevtik omillarni to‘g‘ri tanlashga imkoniyatini o‘rganish

7-mavzu: Dori vositalarning biologik samaradorligi

Dori vositalarining biologik samaradorligining asosiy ko‘rsatkichlari: dori vositasining qondagi maksimum (pik) konsentratsiyasi; maksimal konsentratsiyaga yetish vaqti; egri chiziqli yuza ostida plazmadagi yoki qon zardobidagi dori vositasining konsentratsiyasini vaqt davomida o‘zgarishi haqidagi ma’lumotlar bilan tanishtirish

8-mavzu: Dori vositalarini biologik samaradorligiga uni yuborish yo‘llarining ta’siri

Turli xil dori shakllari, ularni yuborish yo‘llari dorivor moddaning ajralib chiqishini aniqlash metodikalari, asbob-uskunalar haqida

9-mavzu: Dori vositalarini biologik samaradorligiga inson yoshi va jinsining ta’siri

Dorivor vosita faqat qon tomirlariga yuborilgandagina darrov qon oqimiga tushadi. Boshqa hamma organizmga kiritish yo‘llarida dori moddasi qon oqimiga tushgunigacha bir qator turli jarayonlardan o‘tadi. Inson yoshi va jinsi dori vositalarini biosamaradorlikka oz ta’sirini korsatishi haqida

10-mavzu: Dori moddalarini organizm tomonidan so‘rilishi va unga ta’sir etuvchi omillar

Dorivor vosita yuborilganda qon oqimiga tushadi. Boshqa hamma organizmga kiritish yo‘llarida dori moddasi qon oqimiga tushgunigacha bir qator turli jarayonlardan o‘tadi. Dori vositasi erib, kiritilgan yerdan so‘rilishga tayyor shaklga kelganda, kapilyarlarga kirib qon oqimiga tushguncha bir nechta membrana to‘siqlaridan o‘tishi kerak bo‘ladi. Dori vositasining kapilyarlarga yutilishi va qon oqimiga tushishi har doim ekvivalent emasligi haqida

11-mavzu: Dori vositalarining o‘zaro ta’siri hamda uning biosamaradorlikka ko‘rsatgan ta’siri

Dori vositalarining o‘zaro ta’siri hamda uning bilogik samaradorligiga ta’sir etuvchi omillar: oshqozon-ichak traktini fermentlarining ta’siri; ovqatni tarkibi va haroratini ta’siri; dori ichish uchun ishlatiladigan suyuqlik xossasini ta’siri; oziq – ovqatlarning ta’siri (parhezlar); dorilarni rektal shakllarini parchalanishini aniqlashda statistik va dinamik uslublari.

12-mavzu: Dorilarning biosamaradorligiga ta’sir etuvchi farmatsevtik, farmakokinetik va farmakodinamik omillar

Dorilarning biosamaradorligiga fiziologik, biokimyoviy va farmatsevtik omillar ta’sir ko‘rsatadi. Ulardan biz uchun eng muhimi farmatsevtik omillardir. Ularga dorishunos bevosita ta’sir ko‘rsata olishi mumkin. Hozirgi vaqtda biofarmatsevtik tadqiqotlar bir necha yo‘nalishda

olib boriladi. Ular farmatsevtik omillarning ta’sirini, dorilarning so‘rilishini va harakatlanishini, biotransformatsiyasini, faol substansiyalarining organizmda taqsimlanishini va ajralib chiqishini, preparatlarni biologik o‘zlashtirish imkoniyatlarini va ularni aniqlash usullarini ishlab chiqishni, hamda preparatlarning farmakokinetikasini, ya’ni qonda yoki boshqa suyuqliklardagi miqdorini aniqlash usullarini o‘rganadi

13-mavzu: Dori vositalarining bioekvivalentligi: asosiy tushunchalar, tadqiqot ob’ektlari, aniqlash usullari

Talabalarga bioekvivalentlikni o‘rganish obektlari, o‘rganishda tekshiriluvchi kontingentga qo‘yilgan talablar, tekshirishda qon olish tahlili va usullari bilan tanishtirish

14-mavzu: Dori vositalarini bioekvivalentligini aniqlashda “Bioveer” uslubi

Dori vositalarining bioekvivalentligini baholashda “Bioveer” uslubi, mohiyati, asbob-uskunalar va me’yoriy hujjatlarni qo‘llash, hisoblar, farqlilik va o‘xshashlik koeffitsienti tushunchasi

15-mavzu: Qattiq dori shakllari erishi va parchalanishi haqidagi tushuncha

Dori preparatlarining biologik samaradorligi ularning parchalanishi, erishi va dori vositalarining dori preparatidan ajralib chiqishi, farmako-texnologik parametrlarni baholash, kapsula dori shakllarini parchalanishini aniqlashda statistik va dinamik uslublari.

16-mavzu: Peroral dori shakllarining biologik samaradorligi

Peroral dori shakllarining biosamaradorligini modellashtirish mexanizmini o‘rganish, dori preparatining bezararligini va yuqori terapevtik ta’sirini ta’minlovchi dori turi va uning muayyan tarkibini tanlashni o‘rganish

17-mavzu: Surtmalardan dori moddasini ajralib chiqishini aniqlash

Surtmalardan dori moddasining ajralib chiqishini baholashda asosdan dori vositasini ajralib chiqishini aniqlash. Asoslardan dori vositasining ajralib chiqish tezligini fizik-kimyoviy va mikrobiologik tadqiqotlarga asoslangan, in vitro tajribalari, tirik va ajratib olingan organizmlarda olib boriladigan biologik usul - in vivo tajribalari, fizik-kimyoviy va mikrobiologik usullari.

18-mavzu: Shilliq qavat va teriga surtish uchun mo‘ljallangan dori vositalari

Yumshoq dori turlaridan linimentlar, surtmalar, kremlar, gellar va pastalar inson organizmi yuzasiga qo‘yiladigan dori turlari, dissotsiatsiya ko‘rsatkichi, biomembranalar, diffuziya koeffitsienti usul - in vivo tajribalari, fizik-kimyoviy va mikrobiologik usullari.

19-mavzu: Rektal dori vositalaridan dori moddasini ajralib chiqishini aniqlash

Rektal dori turlaridan vaginal, rektal, pessariy va tayoqchalar inson organizmi yuzasiga qo‘yiladigan dori turlari, dissotsiatsiya ko‘rsatkichi, biomembranalar, diffuziya koeffitsienti usul - in vivo tajribalari, fizik-kimyoviy va mikrobiologik usullari.

20-mavzu: Suyuq dori shakllari sifat ko‘rsatkichlari va ularning biologik samaradorligini aniqlash

Suyuq dori shakllari: in’eksion, ichish uchun dori vositalarining biosamaradorligini modellashtirish mexanizmini o‘rganish, dori preparatining bezararligini va yuqori terapevtik ta’sirini ta’minlovchi dori turi va uning muayyan tarkibini tanlashni o‘rganish

21-mavzu: Oftalmologik dori vositalarining biosamaradorligi

Oftalmologik dori vositalarining biosamaradorligini modellashtirish mexanizmini o‘rganish, dori preparatining bezararligini va yuqori terapevtik ta’sirini ta’minlovchi dori turi va uning muayyan tarkibini tanlashni o‘rganish

22-mavzu: Nazal va quloqqa ishlatiladigan dori vositalarining biosamaradorligi

Nazal va quloqqa ishlatiladigan dori vositalarining biosamaradorligini modellashtirish mexanizmini o‘rganish, dori preparatining bezararligini va yuqori terapevtik ta’sirini ta’minlovchi dori turi va uning muayyan tarkibini tanlashni o‘rganish

23-mavzu: Nanozarracha asosida dori vositalarining biosamaradorligi

Talaba nanozarracha asosida dori vositalarining biosamaradorligini modellashtirish mexanizmini o‘rganish, dori preparatining bezararligini va yuqori terapevtik ta’sirini ta’minlovchi dori turi va uning muayyan tarkibini tanlashni o‘rganish

24-mavzu: Magnit orqali boshqariladigan tizimlar (sistemalar) biosamaradorligi

Magnit orqali boshqariladigan tizimlar (sistemalar) biosamaradorligi turli usullar va asbob-uskunalar orqali ularni yuqori terapevtik ta’sirini ta’minlovchi dori turi va uning muayyan tarkibini tanlashni o‘rganish

25-mavzu: Transdermal terapevtik tizimlarni (sistemalar) biosamaradorligi

Transdermal terapevtik tizimlarni (sistemalar) biosamaradorligi turli usullar va asbob-uskunalar orqali ularni yuqori terapevtik ta’sirini ta’minlovchi dori turi va uning muayyan tarkibini tanlashni o‘rganish

26-mavzu: Ta’siri uzaytirilgan dori vositalarining biosamaradorligi

Ta’siri uzaytirilgan dori vositalarining biosamaradorligi biosamaradorligi turli usullar va asbob-uskunalar orqali ularni yuqori terapevtik ta’sirini ta’minlovchi dori turi va uning muayyan tarkibini tanlashni o‘rganish

27-mavzu: Tayyor dori vositalarining turg‘unligini aniqlashda zamonaviy usullar

Tayyor dori vositalarining turg‘unligini aniqlashda zamonaviy usullar va asbob-uskunalar orqali ularni yuqori terapevtik ta’sirini ta’minlovchi dori turi va uning muayyan tarkibini tanlashni o‘rganish

28-mavzu. Dori vositalarida uchraydigan qiyin va o‘zaro nomutanosibliklar

Dori shakllarida uchraydigan nomutanosibliklar, ularni bartaraf etish usullari (dori moddalarni va erituvchilarni almashtirish, dori shaklini almashtirish, preparat tarkibidagi bitta moddani alohida berish). Nomutanosibliklarning tasnifi. Fizikaviy nomutanosibliklar, kimyoviy nomutanosibliklar, farmakologik nomutanosibliklar.

Amaliy mashg’ulotlarning mavzulari

Fan bo‘yicha amaliy mashg’ulotlar namunaviy o‘quv rejada ko‘zda tutilmagan.

IV. Laboratoriya mashg‘ulotlar bo‘yicha ko‘rsatma va tavsiyalar

Fan bo‘yicha mashg‘ulotlar 50% nazariy (ma’ruza) va 50% laboratoriya qismdan iborat bo‘lgan holda o‘tkaziladi. Laboratoriya mashg‘ulotning nazariy va amaliy qismi o‘zaro bog‘liq holda o‘tkaziladi.

Laboratoriya mashg‘ulotlar uchun quyidagi mavzular tavsiya etiladi:

1. Turli xil yordamchi moddalarning miqdorini dori vositalarining biosamaradorligiga ta’siri
2. Poroshoklarning fizik-kimyoviy ko‘rsatkichlarini biosamaradorlikka ko‘rsatgan ta’siri
3. Tabletkadan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishi tezligiga “Aylanuvchi kajava” ning ta’siri
4. Tabletkadan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishiga yordamchi moddaning ta’siri
5. Kapsuladan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishi tezligiga “Aylanuvchi kajava” ning ta’siri
6. Kapsuladan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishiga yordamchi moddaning ta’siri
7. Draje dori shaklarini sifat ko‘rsatkichlari va uni biosamaradorligini aniqlash
8. Granulalarning sifat ko‘rsatkichlari va ularning biologik samaradorligini aniqlash
9. Surtmalardan ta’sir etuvchi moddasini ajralib chiqishiga asoslarning (turli xil) ko‘rsatgan ta’siri
10. Surtmalardan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishiga dorivor moddaning maydalik darajasining ko‘rsatgan ta’siri
11. Yumshoq dori vositalarining (surtma, krem, gel) sifat ko‘rsatkichlarini zamonaviy texnologiyalar va biofarmatsiya asosida oshirish
12. Linimentlardan ta’sir etuvchi moddasini ajralib chiqishiga asoslarning ko‘rsatgan ta’siri

13 Linimentlardan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishiga texnologik jarayonning ko‘rsatgan ta’siri
14 Shamcha asosining dori vositasining biosamaradorligiga ta’siri
15 Shamchalardan dori moddasini ajralib chiqishini uning maydalik darajasiga bog‘liqligi
16 Shamcha va surtma dori shaklidan dorivor moddasini ajralib chiqishini aniqlash usullari
17 Suyuq dori shakllarini biologik samaradorligini aniqlash
18 Suspenziya dori shaklining biologik samaradorligini aniqlash
19 Emulsiya dori shaklining biologik samaradorligini aniqlash
20 In’eksion eritmalarning sifat ko‘rsatkichlari va ularning biologik samaradorligini aniqlash
21 Ko‘z uchun mo‘ljallangan dori vositalarining biosamaradorligiga dori shaklining ta’siri
22 Tabiiy xom ashyolardan olingan tabletkalarning biologik samaradorligini aniqlash
23 Kompleks birikmalar asosida olingan tabletkalarning biologik samaradorligini aniqlash
24 Dori shakllarining biologik samaradorlikka texnologik jarayonlarning ko‘rsatgan ta’siri
25 Dori vositalarning biosamaradorligiga farmatsevtik omillarning ko‘rsatgan ta’siri
26 In vitro usulida dori vositalarini so‘rilish darajasini aniqlash modellari
27 Ta’sir etuvchi moddasini dorivor polimer pardalardan ajralib chiqishini aniqlash
28 Dori vositalarida uchraydigan nomutanosibliklar va ularni bartaraf etish yo‘llari

Laboratoriya mashg‘ulotlar multimedia qurilmalari bilan jihozlangan auditoriyada bir akademik guruhga bir o‘qituvchi tomonidan o‘tkaziladi.

Laboratoriya mashg‘uloti davomida aniq bir mavzularni nazariy jihatdan chuqur o‘rganish, uslubiy jihatdan dolzarb bo‘lgan mavzularni chuqur tahlil qilish, alohida muommolar bo‘yicha ilmiy jihatdan ishlab chiqish maqsadida savol-javob, suhbat, doklad va referatlarni muhokama qilish, yozma nazorat ishlarini olish, vaziyatli masalalarni muhokama qilish va test savollariga javob berish orqali egallaniladi. Shu bilan birga mashg‘ulot davomida interfaol usullardan va kompyuter, innovatsion texnologiyalardan foydalangan holda nazariy bilimlarni mustahkamlash lozim.

Laboratoriya mashg‘ulotlarni o‘tkazishda quyidagi didaktik tamoyillarga amal qilinadi:

- laboratoriya mashg‘ulotlarni maqsadini aniq belgilab olish;
- o‘qituvchining innovatsion pedagogik faoliyati bo‘yicha bilimlarni chuqurlashtirish imkoniyatlariga talabalarda qiziqish uyg‘otish;
- talabada natijani mustaqil ravishda qo‘lga kiritish imkoniyatini ta’minlash;
- talabani nazariy-metodik jihatdan tayyorlash.

Biofarmatsiya fani bo‘yicha klinik amaliyotni o‘tish davrida talabalar amaliy ko‘nikmalarni o‘zlashtirishlari ko‘zda tutilgan.

Amaliy ko‘nikmalar ro‘yxati:

1. Dori shakllarini yaratishda qo‘llaniladigan asoslardan dori moddasini ajralib chiqishini “in vitro” usulida aniqlash;
2. Olingan ma’lumotlarni to‘plash, tajriba natijalari asosida ularga statistik ishlov berish;
3. Turli xil omillar ta’sirida dori vositalaridan ajralib chiqqan ta’sir etuvchi moddasining egri dinamikalarini tuzish;
4. Dori shakllarida uchraydigan nomutanosibliklarni aniqlash va ularni bartaraf

etish yo‘llarini bilishi

Amaliy ishlarini tashkil etish bo‘yicha ko‘rsatmalar

Fan bo‘yicha amaliy ishlari namunaviy o‘quv rejada ko‘zda tutilmagan.

V. Mustaqil ta’lim va mustaqil ishlar

Mustaqil ta’lim uchun tavsiya etiladigan mavzular:

1. Erituvchi muhitlar va ularni dori vositalarining biosamardorlikka ta’siri
2. Yordamchi moddalar va ularni dori vositalarining biosamardorlikka ta’siri
3. Texnologik jarayonlar va ularni dori vositalarining biosamardorlikka ta’siri
4. Surtma dori shakllaridan farmatsevtik biosamaradorlikni aniqlash usullari
5. Biofarmatsiyaning asosiy yo‘nalishlari, konsepsiyasi
6. Farmatsevtik omil: dori vositasining shakli, yuborish yo‘llari va qo‘llanilishi
7. Farmatsevtik va in’eksion eritmalarning biosamaradorligi va unga ta’sir qiluvchi omillar.
8. Yordamchi moddalarning shamcha dori vositalariga ko‘rsatgan terapevtik ta’siri
9. In vitro usulida dorilarning biosamaradorligini o‘rganishda ishlatiladigan instrumental asboblar va ularni ishlash mexanizmi.
10. Suyuq dorilarning biosamaradorligi va unga ta’sir qiluvchi omillar.
11. In vivo usulida dorilarning biosamaradorligini o‘rganishda ishlatiladigan instrumental asboblar va ularni ishlash mexanizmi.
12. Tabletka va kapsula dori vositasidan dori moddasini ajralib chiqish tezligini aniqlash
13. Kapsulalarning biosamaradorligi va unga ta’sir qiluvchi omillar
14. Drajelarning biosamaradorligi va unga ta’sir qiluvchi omillar
15. Fizik-kimyoviy va kimyoviy nomutanosibliklar va ularni bartaraf etish yo‘llari. Nomutanosiblikka oid dorixatlar haqida
16. Biosamaradorlik bo‘yicha ishlagan o‘zbek olimlarining ilmiy ishlari haqida
17. Biofarmatsevtik tahlil va “Erish testi” bo‘yicha biosamaradorlikni aniqlash usullari
18. Yangi dori moddalarni ishlab chiqishda ular sifatini nazorat qilishda yuqori sezgirlik va xususiylikka ega bo‘lgan tahlil usullari

Fan bo‘yicha mustaqil ish auditoriyada o‘tkaziladi.

Talaba mustaqil ishini tashkil etishda quyidagi shakllardan foydalaniladi:

- mustaqil ish referat;
- internet ma’lumotlari;
- testlar;
- videoroliklar;
- prezentatsiyalar;
- bibliografik ro‘yxat va vaziyatli masalalar ko‘rinishida bajarishi tavsiya etiladi.

Fan bo‘yicha kurs ishi (loyixasi)

Kurs ishini tashkil etish bo‘yicha ko‘rsatmalar:

1 Biofarmatsiyani tarixi va rivojlanish yo‘llari
2 Biofarmatsiya haqida tushuncha va unda ishlatiladigan terminlar
3 Dori vositalarining biologik samaradorligini aniqlashda samaradorlik asosiy ko‘rsatkich sifatida
4 Dori shakllarining biologik samaradorligiga ta’sir etuvchi omillar tasnifi
5 Dori vositalarining biologik samaradorligini ta’minlab berishda qo‘llanadigan farmatsevtik omillar
6 Dori vositalarining biologik samaradorligini ta’minlashda bioekvivalentlikning ta’siri
7 Dori vositalarining biologik samaradorligini ta’minlashda saqlanish muddati va qadoq turining ta’siri
8 In vitro va In vivo tajribalari asosida tabletka dori vositalaridan dorivor moddasini

ajralib chiqishini aniqlash
10 In vitro va In vivo tajribalari asosida kapsula dori vositalaridan dorivor moddasini ajralib chiqishini aniqlash
11 In vitro va In vivo tajribalari asosida granula dori vositalaridan dorivor moddasini ajralib chiqishini aniqlash
12 In vitro va In vivo tajribalari asosida surma dori vositalaridan dorivor moddasini ajralib chiqishini aniqlash
13 In vivo va In vivo tajribalari asosida shamcha dori vositalaridan dorivor moddasini ajralib chiqishini aniqlash
14 Yumshoq dori turlari: liniment, surtma va gel dori vositalarining dorivor moddasini ajralib chiqish kinetikasiga farmatsevtik omillarning ta'siri
15 Dori shakllarini tayyorlashda qo‘llaniladigan erituvchilarga biofarmatsevtik konsepsiyalarni hisobga olgan holda qo‘yilgan talablar
16 Erituvchilarning fizik-kimyoviy va biofarmatsevtik xossalari
17 Oftalmologik dorilarning zamonaviy biofarmatsevtik va texnologik ko‘lamlari (aspektlari)
18 Oftalmologik ko‘z dori shakllarining biologik samaradorligiga va sifatiga ta'sir etuvchi omillar. Sifatini baholash. Saqlash.
19 Rektal dori vositalarining so‘rilish kinetikasiga fiziologik va farmatsevtik omillarning ta'siri
20 Farmatsevtik nomunatosiblikni biofarmatsevtik nuqtai-nazardan bartaraf etish yo‘llari
21 Dori vositalarini dori shakllaridagi o‘zaro ta'siri
22 Dori vositalaridagi ingridientlarning farmakologik nomunatosibliklari
23 Infuzion eritmalardagi ingridientlarning o‘zaro nomutanosibligi
24 Oddiy kimyoviy modifikatsiyani dori vositalarining biologik samaradorligiga va turg‘unligiga ko‘rsatgan ta'siri
25 Yordamchi moddalarga zamonaviy biofarmatsevtik nuqtai-nazardan qo‘yilgan talablar
26 Yordamchi moddalarning tasnifi va ularni dori vositalarini tayyorlashdagi ahamiyati. Ularni dori vositalaridagi dori moddasini so‘rilishiga va terapevtik samarasiga ko‘rsatgan ta'siri
27 Dori shakllaridagi dori va yordamchi moddalarning fizik holati. Ularni dori vositalaridan dorivor moddasini ajralib chiqish va so‘rilish tezligiga ko‘rsatgan ta'siri
28 Dori vositalaridagi biologik samaradorligiga dori moddasining maydalik darajasining ko‘rsatgan ta'siri
29 Dori vositalaridagi biologik samaradorlikning turlari. Absolyut va nisbiy samaradorlikni dori vositalarida aniqlash
30 Biofarmatsiyada qo‘laniladigan In vitro usullar (membrana orqali to‘g‘ri diffuziya, agar plastinkasi, "Erish" testi)
31 Farmatsevtik faktorlar haqida tushuncha, ularning tasnifi
32 Dori vositalarida uchraydigan kimyoviy nomutanosiblik
33 Surtmalar texnologiyasida qo‘llaniladigan yordamchi moddalarning biofarmatsevtik aspektlari (ko‘lami)
34 Dori vositalarining biologik samaradorligiga tana vazni, parhez va iqlimni ta'siri
35 "Bioveer" uslubida biologik samaradorlikni aniqlash
36 Innovatsion va generik dori vositalarini biologik samaradorligini aniqlashda qo‘llanidagan usullar
37 "Erish" testi usulining mohiyati

Ishlab chiqarish amaliyoti

Fan bo‘yicha ishlab chiqarish amaliyoti namunaviy o‘quv rejada ko‘zda tutilmagan.

VI. Asosiy va ko‘shimcha o‘quv adabiyotlar hamda axborot manbaalari

Asosiy adabiyotlar

1. Gladishev V.V., Davtyan L.L., Drozdov A.L., Biryuk I.A., Kechin I.L. Biofarmatsiya. CHMP «Ekonomika», Dnipro 2018.- 250 s., Uchebnik.

2. Maxmudjonova K.S., Shodmonova Sh.N., Shoraximova M.M., Rizaeva N.M. Farmatsevtik texnologiya.-“Tafakkur nashriyoti”.-Toshkent.-2013.Darslik

Qo‘shimcha adabiyotlar

1. Jones David. Pharmaceutics Dosage Form and Design.- Pharmaceutical Press.- London.- 2008.-286 p. Uchebnik.

2. Krasnyuk I.I, Demina N.B, Anurova M.N, Soloveva N.L. Biofarmatsiya, ili osnovi farmatsevticheskoy razrabotki, proizvodstva i obosnovaniya dizayna lekarstvennix form. – Moskva. Izd. “GEOTAR-Media” 2019. Uchebnoe posobie.

3. Tixonov I.A., Bogutskaya E.E., YArnix T.G., Kotenko A.M. Praktikum po biofarmatsii. - Xarkov.- Izd. NFaU «Zolotie stranitsi» 2003. Uchebnoe posobie.

4. Mirziyoev SH.M. Erkin va farovon demokratik O‘zbekiston davlatini birgalikda barpo etamiz. Toshkent, “O‘zbekiston” NMIU, 2017. – 29 b.
5. Mirziyoev Sh.M. Qonun ustuvorligi va inson manfaatlarini ta'minlash yurt taraqqiyoti va xalq farovonligining garovi. “O‘zbekiston” NMIU, 2017.– 47 b.
6. Mirziyoev Sh.M. Buyuk kelajagimizni mard va olijanob xalqimiz bilan birga quramiz. “O‘zbekiston” NMIU, 2017. – 485 b.
7. O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017 yil 7 fevraldagi “O‘zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo‘yicha harakatlar strategiyasi to‘g'risida”gi PF-4947-sonli Farmoni. O‘zbekiston Respublikasi qonun hujjatlari to‘plami, 2017 y., 6-son, 70-modda
8. Gosudarstvennaya farmakopeya X izd.. – Moskva. – «Meditsina».- 1968.-1079 s.
9. Gosudarstvennaya farmakopeya XI izd. – Moskva. – «Meditsina».- 1987 (333 s.), 1989 (397 s

Internet saytlari:

1. www.ziyonet.uz
2. www.nuph.edu.ua
3. www.samsmu.ru/university/chairs/pharmtechnology
4. www.rzgmu.ru
5. www.fesmu.ru/kaf/k56/j56f082.shtml
6. www.bsu.edu.ru/pharm/about/struct.php

O’ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG’LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI

«TASDIQLAYMAN»

O‘quv va tarbiyaviy ishlari bo`yicha
prorektor Z.A. Yuldashev _____
2020 yil “___” _____

BIOFARMATSIYA

FANINING ISHCHI O`QUV DASTURI

Ta’lim sohasi:	510000 –	Sog‘liqni saqlash
Ta’lim yo‘nalishi:	110 000 –	Pedagogika
	5111000 –	Kasb ta’limi (5510500 – Farmatsiya) (Farmatsevtika ishi)
Umumiy o’quv soati	– 265 soat	
Shu jumladan:		
Ma'ruza:	– 56 soat	(7- semester – 28 soat; 8 semestr – 28 soat)
Laboratoriya mashg’ulotlari:	– 112soat	(7- semester – 56 soat; 8 semestr – 56 soat)
Mustaqil ish:	– 97 soat	(7- semester – 48 soat; 8 semestr – 49 soat)

Toshkent - 2020

Fanning ishchi o‘quv dasturi O‘zbekiston Respublikasi Sog’liqni saqlash vazirligining 2019 yil 12 sentyabr 231-sonli buyrug‘i bilan fan dasturi ro‘yhati tasdiqlangan “Biofarmatsiya” fani dasturi asosida tayyorlangan.

Ishchi o‘quv dasturi Toshkent farmatsevtika instituti MUK ning 2020 yil 07 iyul 12-sonli bayonnomasi bilan tasdiqlandi.

Tuzuvchilar:

Yo.S.Karieva	Dori turlari texnologiyasi kafedrasi mudiri, farmatsevtika fanlari doktori, professor
F.A. Umarova	Dori turlari texnologiyasi kafedrasi dotsenti, farmatsevtika fanlari nomzodi
N.X. Tashpulatova	Dori turlari texnologiyasi kafedrasi assistenti

Taqrizchilar:

O.Dj. Tadjieva -	Toshfarmi, Dori vositalari sanoat texnologiyasi kafedrasi dotsenti, f.f.n.,
D.B. Mirakilova -	A.Sultonov nomli O‘zbekiston kimyo- farmatsevtika ilmiy tadqiqot instituti Dori vositalarini standartizatsiyasi va sifatini nazorat qilish laboratoriyasi mudiri, f.f.d.,

Toshfarmi Farmatsiya
fakulteti dekani:

2020 yil 30 iyun 11-sonli majlis bayonnomasi_____ U.X. Usmonov

Dori turlari texnologiyasi
kafedrasi mudiri:

2020 yil 25 iyun 25- sonli majlis bayonnomasi_____ Yo.S. Karieva

KIRISH

1. O‘quv fani o‘qitilishi bo‘yicha uslubiy ko‘rsatmalar

Kadrlar tayyorlash Milliy dasturining asosiy maqsadlaridan biri har tomonlama kamol topgan yuksak ma’naviyatli shaxsni tarbiyalash, uning ilmiy dunyoqarashini shakllantirishdan iborat.

“Biofarmatsiya” fani hozirgi davrning mazkur dolzarb muammosiga qaratishdan iborat. Ushbu fan mutaxassislik mahoratini egallash, dori vositalarining biofarmatsiyasi bo‘yicha amaliy va nazariy ko‘nikmalar hosil qilish, dorilar biofarmatsiyasiga ta’sir ko‘rsatadigan omillarni o‘rganish, dori vositasining sifatini baholash, biosamaradorligini aniqlashdan iborat.

Mamlakatimizda ta’lim tizimiga e’tiborning tobora yuqoriligi sababli, o‘quv darsliklarni yangilash va xorijiy o‘quv adabiyotlaridan yanada ko‘proq foydalanishni taqozo etmoqda. Mazkur fan dasturini tuzishda xorijiy adabiyot ma’lumotlari ham kiritildi. Bu talabalarning “Biofarmatsiya” fani bo‘yicha olgan bilimlarni yanada mustaxkamlashga yordam beradi.

Ushbu dastur O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining “O‘zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo‘yicha harakatlar strategiyasi to‘g‘risida”gi 2017 yil 7 fevraldagi PF-4947-son farmoni va O‘zbekiston Respublikasi Oliy va o‘rta maxsus ta’lim vazirligining “O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017 yil 13 fevraldagi 81- sonli buyrug‘ida belgilangan vazifalar hamda xorijiy adibiyotlarni tarjima qilish asosida ishlab chiqilgan.

Hozirgi kunda Mustaqil Respublikamizda barkamol, har tomonlama rivojlangan mutaxassislarni tayyorlash va ularga ta’lim berish jarayoniga o‘qitishning yangi, zamonaviy usul va vositalaridan samarali foydalanilmoqda. O‘qituvchi bilim olishning yagona manbai bo‘lib qolishi kerak emas, balki talabalar mustaqil ishlash jarayonining tashkilotchisi, maslahatchisi, o‘quv jarayonining boshqaruvchisi bo‘lishi lozim.

“Biofarmatsiya” fanining nazariy va amaliy muammolari, o‘qitishdagi innovatsiyalar, o‘quv dasturi, ma’ruza matnlari, tayyorlanayotgan keyslar, amaliy topshiriqlar, nazorat savollari ular asosida ishlab chiqiladigan lokal hujjatlarni har tomonlama nazariy va amaliy jihatdan o‘rganish va tahlil etishni dolzarbligidan dalolat beradi.

“Biofarmatsiya” fani umumkasbiy fanlar blokiga kiritilgan bo‘lib, boshqa mutaxassis fanlarning nazariy va uslubiy asosini tashkil qiladi.

Fanni o‘qitishdan maqsad - talabalarda biofarmatsiya haqida nazariy bilim va amaliy ko‘nikmalarni shakllantirishdan iborat.

Fanning vazifasi - chuqur bilimlarini yuksak axloq va madaniyat bilan uyg‘unlikda o‘zida mujassamlashtirgan mutaxassislar tomonidan amalga oshiriladigan masalalar doirasida talaba:

- Dori moddalarini fizik-kimyoviy xossalarini bilish va ularni me’yoriy texnik hujjatlar hamda maxsus adabiyotlardan qidirish;
- Dori vositalaridan ta’sir etuvchi moddasini ajralib chiqishi tezligiga substansiyaning fizik va texnologik xossalarini ta’sirini bilish va qo‘llash;
- Dori moddasining fizik–kimyoviy xossalaridan kelib chiqqan holda surtma va shamcha tarkibiga turli tabiatli asoslarni kiritish va ularni tayyorlash;
- Dori vositalaridan ajralib chiqqan ta’sir etuvchi moddani “in vitro” usulini qo‘llab, baholash bo‘yicha **tasavvurga ega bo‘lishi;**
- Dori vositalarining sifati va samaradorligiga farmatsevtik omillarning ta’sirini baholash;
- Dori vositalarini biofarmatsevtik xarakteristikasini aniqlash;
- Dori vositalarini ishlab chiqarishda qo‘llaniladigan reglamentlar, me’yoriy hujjatlar va sertifikatlar bilan ishlay olish borasida alohida **ko‘nikmalarni bilish va ulardan foydalana olish** kerak;
- Dori shakllarini yaratishda qo‘llaniladigan asoslardan dori moddasini ajralib chiqishini “in vitro” usulida aniqlash;
- Olingan ma’lumotlarni to‘plash, tajriba natijalari asosida ularga statistik ishlov berish;
- Turli xil omillar ta’sirida dori vositalaridan ajralib chiqqan ta’sir etuvchi moddasining egri dinamikalarini tuzish;

- Dori shakllarida uchraydigan nomutanosibliklarni aniqlash va ularni bartaraf etish yo‘llarini bilishi bo‘yicha **ko‘nikmalariga ega bo‘lishi** kerak.

Biofarmatsiya fanining boshqa fanlar bilan integratsiyasi:

“Biofarmatsiya” fanini mukammal o‘zlashtirish uchun talabalar quyidagi fanlardan yetarli bilim, ko‘nikma va malakaga ega bo‘lishlari kerak:

- farmatsevtik texnologiya;
- klinik farmatsiya farmakokinetika asoslari;
- farmakologiya,
- mikrobiologiya,
- farmakognoziya,
- tayyor dori turlari texnologiyasi,
- farmatsevtika ishini tashkil qilish

2. Ma’ruza mashg‘ulotlari

KASB TA’LIMI YO‘NALISHLARI UCHUN

№	Ma’ruza mavzulari	Dars soatlari hajmi
	7 semestr	
1	Biofarmatsiya fan sifatida, uning maqsad va vazifalari. Asosiy tushunchalar	2
2	Dori vositalarining davolash samaradorligiga ta’sir etuvchi asosiy farmatsevtik omillar	2
3	Farmatsevtik omil: Oddiy kimyoviy modifikatsiya	2
4	Farmatsevtik omil: Yordamchi moddalarni dori vositalaridagi biologik samaradorligi	2
5	Farmatsevtik omil: Dori shakli va uni yuborish yo‘llari	2
6	Farmatsevtik omillar va farmakokinetika	2
7	Dori vositalarning biologik samaradorligi	2
8	Dori vositalarini biologik samaradorligiga uni yuborish yo‘llarining ta’siri	2
9	Dori vositalarini biologik samaradorligiga inson yoshi va jinsining ta’siri	2
10	Dori moddalarini organizm tomonidan so‘rilishi va unga ta’sir etuvchi omillar	2
11	Dori vositalarining o‘zaro ta’siri hamda uning biosamaradorlikka ko‘rsatgan ta’siri	2
12	Dorilarning biosamaradorligiga ta’sir etuvchi farmatsevtik, farmakokinetik va farmakodinamik omillar	2
13	Dori vositalarining bioekvivalentligi: asosiy tushunchalar, tadqiqot ob’ektlari, aniqlash usullari	2
14	Dori vositalarini bioekvivalentligini aniqlashda “Bioveer” uslubi	2
	Jami:	**28**
	8-semestr	
1	Qattiq dori shakllari erishi va parchalanishi haqidagi tushuncha	2
2	Peroral dori shakllarining biologik samaradorligi	2
3	Surtmalardan dori moddasini ajralib chiqishini aniqlash	2
4	Shilliq qavat va teriga surtish uchun mo‘ljallangan dori vositalari	2
5	Rektal dori vositalaridan dori moddasini ajralib chiqishini aniqlash	2
6	Suyuq dori shakllari sifat ko‘rsatkichlari va ularning biologik	2

	samaradorligini aniqlash	
7	Oftalmologik dori vositalarining biosamaradorligi	2
8	Nazal va quloqqa ishlatiladigan dori vositalarining biosamaradorligi	2
9	Nanozarracha asosida dori vositalarining biosamaradorligi	2
10	Magnit orqali boshqariladigan tizimlar (sistemalar) biosamaradorligi	2
11	Transdermal terapevtik tizimlarni (sistemalar) biosamaradorligi	2
12	Ta’siri uzaytirilgan dori vositalarining biosamaradorligi	2
13	Tayyor dori vositalarining turg‘unligini aniqlashda zamonaviy usullar	2
14	Dori vositalarida uchraydigan qiyin va o‘zaro nomutanosibliklar	2
	Jami:	**28**
	Jami:	**56 soat**

Ma'ruza mashg'ulotlari mul`timedia qurulmalari bilan jihozlangan auditoriyada akadem. guruhlar oqimi uchun o'tiladi.

3.Laboratoriya mashg‘ulotlari

Darsni olib borish rejasi (xronoxarita):

1. O’qituvchining mavzu bo’yicha kirish so’zi - 5 daqiqa;
2. Talabalarning bilimini og’zaki usulda mavzuga tegishli savollar bilan tekshirish -30 daqiqa;
3. Mavzuni tushuntirish: o’qituvchi talabalarning bergan javoblariga qarab, yo’l qo’yilgan xatoliklarni tuzatib, javoblarni umumlashtiradi - 10 daqiqa;
4. Kundalik daftarni hamda ma’ruza daftarini tekshirish: (uyga vazifa qilib berilgan topshiriqlarni hisob-kitobi va texnologiyasi to’g’ri yozilganligiga ahamiyat beriladi) – 15 daqiqa;
5. Laboratoriya ishini bajarish: (mavzuga tayyor, kundaligi to’g’ri yozilgan talabaga laboratoriya mashg’ulotini bajarish uchun ruxsat beriladi. O’qituvchi tomonidan texnologik jarayon nazorat qilib boriladi) -80 daqiqa;
6. Bajarilgan ishni qabul qilish - 20 daqiqa.

Jami: 160 daqiqa.

KASB TA’LIMI YO‘NALISHLARI UCHUN

№	Laboratoriya mashg‘ulotlarining mavzulari	Dars soatlari hajmi
	7-semestr	
1	Turli xil yordamchi moddalarning miqdorini dori vositalarining biosamaradorligiga ta’siri	4
2	Poroshoklarning fizik-kimyoviy ko‘rsatkichlarini biosamaradorlikka ko‘rsatgan ta’siri	4
3	Tabletkadan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishi tezligiga “Aylanuvchi kajava” ning ta’siri	4
4	Tabletkadan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishiga yordamchi moddaning ta’siri	4
5	Kapsuladan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishi tezligiga “Aylanuvchi kajava” ning ta’siri	4
6	Kapsuladan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishiga yordamchi moddaning ta’siri	4
7	Draje dori shaklarini sifat ko‘rsatkichlari va uni biosamaradorligini aniqlash	4
8	Granulalarning sifat ko‘rsatkichlari va ularning biologik samaradorligini aniqlash	4

9	Surtmalardan ta’sir etuvchi moddasini ajralib chiqishiga asoslarning (turli xil) ko‘rsatgan ta’siri	4
10	Surtmalardan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishiga dorivor moddaning maydalik darajasining ko‘rsatgan ta’siri	4
11	Yumshoq dori vositalarining (surtma, krem, gel) sifat ko‘rsatkichlarini zamonaviy texnologiyalar va biofarmatsiya asosida oshirish	4
12	Linimentlardan ta’sir etuvchi moddasini ajralib chiqishiga asoslarning ko‘rsatgan ta’siri	4
13	Linimentlardan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishiga texnologik jarayonning ko‘rsatgan ta’siri	4
14	Shamcha asosining dori vositasining biosamaradorligiga ta’siri	4
	Jami	**56**

KASB TA’LIMI YO‘NALISHLARI UCHUN

№	**Laboratoriya mashg‘ulotlarining mavzulari**	**Dars soatlari hajmi**
	8-semestr	
1	Shamchalardan dori moddasini ajralib chiqishini uning maydalik darajasiga bog‘liqligi	4
2	Shamcha va surtma dori shaklidan dorivor moddasini ajralib chiqishini aniqlash usullar	4
3	Suyuq dori shakllarini biologik samaradorligini aniqlash	4
4	Suspenziya dori shaklining biologik samaradorligini aniqlash	4
5	Emulsiya dori shaklining biologik samaradorligini aniqlash	4
6	In’eksion eritmalarning sifat ko‘rsatkichlari va ularning biologik samaradorligini aniqlash	4
7	Ko‘z uchun mo‘ljallangan dori vositalarining biosamaradorligiga dori shaklining ta’siri	4
8	Tabiiy xom ashyolardan olingan tabletkalarning biologik samaradorligini aniqlash	4
9	Kompleks birikmalar asosida olingan tabletkalarning biologik samaradorligini aniqlash	4
10	Dori shakllarining biologik samaradorlikka texnologik jarayonlarning ko‘rsatgan ta’siri	4
11	Dori vositalarning biosamaradorligiga farmatsevtik omillarning ko‘rsatgan ta’siri	4
12	In vitro usulida dori vositalarini so‘rilish darajasini aniqlash modellari	4
13	Ta’sir etuvchi moddasini dorivor polimer pardalardan ajralib chiqishini aniqlash	4
14	Dori vositalarida uchraydigan nomutanosibliklar va ularni bartaraf etish yo‘llari	4
	Jami	**56**

Jami: 112 soat

Laboratoriya mashg‘ulotlari faol va interfaol usullar, ko‘rgazmali tarqatma materiallar, laboratoriya jihozlari, qurilmalari va axborot multimedia qurulmalari bilan jihozlangan auditoriyada har bir guruhga alohida o‘tiladi.

4. Talabalar tomonidan fan bo’yicha olinadigan amaliy ko’nikmalar

№	Laboratoriya mashg‘ulotlarining mavzulari	Amaliy ko’nikmalar
	7-semestr	
1	Turli xil yordamchi moddalarning miqdorini dori vositalarining biosamaradorligiga ta’siri	Turli xil yordamchi moddalar haqida tushunchaga ega bo‘lish, dori vositalar tarkibiga kiritiladigan dorivor moddalarning xossalari, ularni dori vositasi tarkibiga kiritish qoidalari haqida to‘liq bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish
2	Poroshoklarning fizik-kimyoviy ko‘rsatkichlarini biosamaradorlikka ko‘rsatgan ta’siri	Poroshoklar haqida umumiy tushunchaga ega bo‘lish, poroshoklarning fizik-kimyoviy ko‘rsatkichlarini biosamaradorlikka ko‘rsatgan ta’siri haqida, hamda poroshok tarkibidagi ta’sir etuvchi moddasini ajralib chiqish tezligiga dorivor moddalarning maydalik darajasini ko‘rsatgan ta’siri haqida bilimga ega bo‘lish
3	Tabletkadan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishi tezligiga “Aylanuvchi kajava” ning ta’siri	Tabletka dori shakli haqida umumiy tushunchaga ega bo‘lish, DF da biosamaradorlikni aniqlash usullari: in vivo va in vitro usullari haqida, “Aylanuvchi kajava” haqida bilimga ega bo‘lish
4	Tabletkadan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishiga yordamchi moddaning ta’siri	Qattiq dori shakli haqida umumiy tushunchaga ega bo‘lish, tabletka dori shakliga qo‘shiladigan yordamchi moddar, ularni dori moddasini ajralib chiqishiga ko‘rsatgan ta’siri haqida chuqur bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish
5	Kapsuladan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishi tezligiga “Aylanuvchi kajava” ning ta’siri	Kapsula dori shakli: jelatinli kapsula, ichakda va oshqozonda eriydigan kapsulalar haqida umumiy tushunchaga ega bo‘lish. DF da biosamaradorlikni aniqlash usullari: in vivo va in vitro usullari haqida, “Aylanuvchi kajava” haqida bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish
6	Kapsuladan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishiga yordamchi moddaning ta’siri	Yordamchi moddalar va ularni turlari, kapsulaga qo‘shish qoidalari, kapsula dori shakli: jelatinli kapsula, ichakda va oshqozonda eriydigan kapsulalar haqida umumiy tushunchaga ega bo‘lish. DF da biosamaradorlikni aniqlash usullari: in vivo va in vitro usullari haqida, “Aylanuvchi kajava” haqida hamda yordamchi moddalarni kapsula tarkibidagi dori moddasini ajralib chiqishiga ko‘rsatgan ta’siri haqida bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish
7	Draje dori shaklarini sifat ko‘rsatkichlari va uni biosamaradorligini aniqlash	Draje dori shakli haqida umumiy tushunchaga ega bo‘lish, tabletka dori shakliga qo‘shiladigan yordamchi moddar, ularni dori moddasini ajralib chiqishiga ko‘rsatgan ta’siri hamda draje dori shaklarini sifat ko‘rsatkichlari va uni biosamaradorligini aniqlash haqida chuqur bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish
8	Granulalarning sifat ko‘rsatkichlari va ularning biologik samaradorligini aniqlash	Granula dori shakli haqida umumiy tushunchaga ega bo‘lish, tabletka dori shakliga qo‘shiladigan yordamchi moddar, ularni dori moddasini ajralib chiqishiga ko‘rsatgan ta’siri hamda granula dori shaklarini sifat ko‘rsatkichlari va uni biosamaradorligini aniqlash

		haqida chuqur bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish
9	Surtmalardan ta’sir etuvchi moddasini ajralib chiqishiga asoslarning (turli xil) ko‘rsatgan ta’siri	Surtmalar haqida umumiy tushunchaga ega bo‘lish, surtma tarkibiga kiritiladigan dorivor moddalarning xossalari, ularni surtma asosiga kiritish qoidalari haqida to‘liq bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish, asoslar haqida umumiy tushunchaga ega bo‘lish hamda surtma tarkibidagi ta’sir etuvchi moddasini ajralib chiqish tezligiga turli xil asoslarni ko‘rsatgan ta’siri haqida bilimga ega bo‘lish
10	Surtmalardan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishiga dorivor moddaning maydalik darajasining ko‘rsatgan ta’siri	Surtmalar tarkibiga kiritiladigan dorivor moddalarning xossalari, ularni surtma asosiga kiritish qoidalari haqida to‘liq bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish, dorivor moddalar surtma tarkibidagi ta’sir etuvchi moddasini ajralib chiqish tezligiga dorivor moddalarning maydalik darajasini ko‘rsatgan ta’siri haqida bilimga ega bo‘lish
11	Yumshoq dori vositalarining (surtma, krem, gel) sifat ko‘rsatkichlarini zamonaviy texnologiyalar va biofarmatsiya asosida oshirish	Yumshoq dori shakllari haqida hamda biofarmatsiya haqida umumiy tushunchaga ega bo‘lish, krem, gel va surtma dori shakllari uchun ishlatiladigan asoslar, ularning fizik-kimyoviy xossalarini bilish, shamcha va surtma dori shakllarini biosamaradorligini aniqlash usullarini bilish va yumshoq dori shakliga qo‘shiladigan dori moddasini maydalik darajasini dori vositasining biosamaradorligiga ta’siri haqida chuqur bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish
12	Linimentlardan ta’sir etuvchi moddasini ajralib chiqishiga asoslarning ko‘rsatgan ta’siri	Linimentlar haqida umumiy tushunchaga ega bo‘lish, liniment tarkibiga kiritiladigan dorivor moddalarning xossalari, ularni liniment asosiga kiritish qoidalari haqida to‘liq bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish, asoslar haqida umumiy tushunchaga ega bo‘lish hamda liniment tarkibidagi ta’sir etuvchi moddasini ajralib chiqish tezligiga turli xil asoslarni ko‘rsatgan ta’siri haqida bilimga ega bo‘lish
13	Linimentlardan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishiga texnologik jarayonning ko‘rsatgan ta’siri	Linimentlar tarkibiga kiritiladigan dorivor moddalarning xossalari, ularni liniment asosiga kiritish qoidalari haqida to‘liq bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish. Linimentlardan ta’sir etuvchi moddasining ajralib chiqishiga texnologik jarayonning ko‘rsatgan ta’siri haqida bilimga ega bo‘lish
14	Shamcha asosining dori vositasining biosamaradorligiga ta’siri	Shamcha dori shakli haqida umumiy tushunchaga ega bo‘lish, shamcha dori shakli uchun ishlatiladigan asoslar, ularning fizik-kimyoviy xossalarini bilish, shamcha dori shaklini biosamaradorligini aniqlash usullarini bilish va shamcha asosining dori vositasining biosamaradorligiga ta’siri haqida chuqur bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish

№	Laboratoriya mashg‘ulotlarining mavzulari	Amaliy ko’nikmalar
	8-semestr	
1	Shamchalardan dori moddasini ajralib chiqishini uning maydalik darajasiga bog‘liqligi	Biosamaradorlik haqida umumiy tushunchaga ega bo‘lish. Dori moddasini ajralib chiqish tezligi haqida tushunchaga ega bo‘lish. Shamcha dori shakli haqida tushunchaga ega bo‘lish, shamcha dori shakli uchun ishlatiladigan asoslar, ularning fizik-kimyoviy xossalarini bilish, shamcha dori shaklini biosamaradorligini aniqlash usullarini bilish va shamcha dori shakliga qo‘shiladigan dori moddasini maydalik darajasini dori vositasining biosamaradorligiga ta’siri haqida chuqur bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish
2	Shamcha va surtma dori shaklidan dorivor moddasini ajralib chiqishini aniqlash usullari	Shamcha va surtma dori shakllari uchun ishlatiladigan asoslar, ularning fizik-kimyoviy xossalarini bilish, shamcha va surtma dori shakllarini biosamaradorligini aniqlash usullarini bilish va yumshoq dori shakliga qo‘shiladigan dori moddasini maydalik darajasini dori vositasining biosamaradorligiga ta’siri haqida chuqur bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish
3	Suyuq dori shakllarini biologik samaradorligini aniqlash	Suyuq dori shakllari haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularda ishlatiladigan erituvchilarni xossalarini bilish, dori shaklini biosamaradorligini aniqlash usullarini bilish va suyuq dori shakliga qo‘shiladigan dori moddasini maydalik darajasini dori vositasining biosamaradorligiga ta’siri haqida chuqur bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish
4	Suspenziya dori shaklining biologik samaradorligini aniqlash	Suspenziya dori shakli haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularda ishlatiladigan erituvchilarni xossalarini bilish, dori shaklini biosamaradorligini aniqlash usullarini bilish va suspenziya dori shakliga qo‘shiladigan dori moddasini maydalik darajasini dori vositasining biosamaradorligiga ta’siri haqida
5	Emulsiya dori shaklining biologik samaradorligini aniqlash	Emulsiya dori shakllari haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularda ishlatiladigan emulgatorlar haqida, ularni fizik-kimyoviy xossalari, ularni tanlash qoidalari hamda ularni emulsiya dori shaklining biologik samaradorligiga ko‘rsatgan ta’siri haqida chuqur bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish
6	In’eksion eritmalarning sifat ko‘rsatkichlari va ularning biologik samaradorligini aniqlash	In’eksion eritmalar haqida tushunchaga ega bo‘lish, ularda ishlatiladigan erituvchilarni xossalarini, ularni saqlash sharoitini bilish, dori shaklini biosamaradorligini aniqlash usullarini bilish va in’eksion eritmalar shakliga qo‘shiladigan dori moddasini maydalik darajasini dori vositasining biosamaradorligiga ta’siri haqida chuqur bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish
7	Ko‘z uchun mo‘ljallangan dori vositalarining biosamaradorligiga dori	Ko‘z uchun mo‘ljallangan dori vositalari haqida tushunchaga ega bo‘lish, ko‘z dori shakllarini tayorlashda islatiladigan dorivor modda, erituvchi va

	shaklining ta’siri	yordamchi moddalarni ko‘z uchun mo‘ljallangan dori vositalarining biosamaradorligiga dori shaklining ta’siri haqida chuqur bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish
8	Tabiiy xom ashyolardan olingan tabletkalarning biologik samaradorligini aniqlash	Tabiiy xom ashyolardan olingan tabletkalar haqida tushunchaga ega bo‘lish, DF da biosamaradorlikni aniqlash usullari: in vivo va in vitro usullari haqida bilimga ega bo‘lish, tabletka dori shakliga qo‘shiladigan yordamchi moddalar, ularni dori moddasini ajralib chiqishiga ko‘rsatgan ta’siri haqida chuqur bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish
9	Kompleks birikmalar asosida olingan tabletkalarning biologik samaradorligini aniqlash	Kompleks birikmalar asosida olingan tabletkalarning biologik samaradorligini aniqlash aniqlash usullari: in vivo va in vitro usullari haqida bilimga ega bo‘lish, tabletka dori shakliga qo‘shiladigan yordamchi moddalar, ularni dori moddasini ajralib chiqishiga ko‘rsatgan ta’siri haqida chuqur bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish
10	Dori shakllarining biologik samaradorlikka texnologik jarayonlarning ko‘rsatgan ta’siri	Dori shakllarining biologik samaradorlikka texnologik jarayonlarning ko‘rsatgan ta’siri haqida tushunchaga ega bo‘lish dori shakliga qo‘shiladigan yordamchi moddalar va texnologik jarayonlarning ko‘rsatgan ta’siri, ularni dori moddasini ajralib chiqishiga ko‘rsatgan ta’siri haqida chuqur bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish
11	Dori vositalarning biosamaradorligiga farmatsevtik omillarning ko‘rsatgan ta’siri	Dori vositalarning biosamaradorligiga farmatsevtik omillarning ko‘rsatgan ta’siri haqida tushunchaga ega bo‘lish dori shakliga qo‘shiladigan yordamchi moddar va texnologik jarayonlar, farmatsevtik omillarning ko‘rsatgan ta’siri ularni dori moddasini ajralib chiqishiga ko‘rsatgan ta’siri haqida chuqur bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish
12	In vitro usulida dori vositalarini so‘rilish darajasini aniqlash modellari	In vitro usulida dori vositalarini so‘rilish darajasini aniqlash modellari haqida chuqur bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish
13	Ta’sir etuvchi moddasini dorivor polimer pardalardan ajralib chiqishini aniqlash	Ta’sir etuvchi moddasini dorivor polimer pardalardan ajralib chiqishini aniqlash haqida chuqur bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish
14	Dori vositalarida uchraydigan nomutanosibliklar va ularni bartaraf etish yo‘llari	Dori vositalarida uchraydigan nomutanosibliklar va ularni bartaraf etish yo‘llar, fizik nomutanosiblik, kimyoviy, farmatsevtik nomutanosibliklar haqida chuqur bilim va ko‘nikmaga ega bo‘lish i

Mustaqil ta’lim

4-Jadval

№	**Mustaqil ta’lim mavzulari**	**Dars soatlari hajmi**
7-semestr		
1	Biofarmatsiya fani, tarixi va uning rivojlanishiga xissa qo‘shgan olimlar	5

2	Erituvchi muhitlar va ularni dori vositalarining biosamardorlikka ta’siri	4
3	Yordamchi moddalar va ularni dori vositalarining biosamardorlikka ta’siri	5
4	Texnologik jarayonlar va ularni dori vositalarining biosamardorlikka ta’siri	5
5	Surtma dori shakllaridan farmatsevtik biosamaradorlikni aniqlash usullari	5
6	Biofarmatsiyaning asosiy yo‘nalishlari, konsepsiyasi	4
7	Farmatsevtik omil: dori vositasining shakli, yuborish yo‘llari va qo‘llanilishi	5
8	Farmatsevtik va in’eksion eritmalarning biosamaradorligi va unga ta’sir qiluvchi omillar	5
9	Yordamchi moddalarning shamcha dori vositalariga ko‘rsatgan terapevtik ta’siri	5
10	In vitro usulida dorilarning biosamaradorligini o‘rganishda ishlatiladigan instrumental asboblar va ularni ishlash mexanizmi	5
	Jami	**48**
	8-semestr	
1	Suyuq dorilarning biosamaradorligi va unga ta’sir qiluvchi omillar	5
2	In vivo usulida dorilarning biosamaradorligini o‘rganishda ishlatiladigan instrumental asboblar va ularni ishlash mexanizmi	5
3	Tabletka va kapsula dori vositasidan dori moddasini ajralib chiqish tezligini aniqlash	5
4	Kapsulalarning biosamaradorligi va unga ta’sir qiluvchi omillar	5
5	Drajelarning biosamaradorligi va unga ta’sir qiluvchi omillar	5
6	Fizik-kimyoviy va kimyoviy nomutanosibliklar va ularni bartaraf etish yo‘llari. Nomutanosiblikka oid dorixatlar haqida	5
7	Biosamaradorlik bo‘yicha ishlagan o‘zbek olimlarining ilmiy ishlari haqida	4
8	Biofarmatsevtik tahlil va “Erish testi” bo‘yicha biosamaradorlikni aniqlash usullari	5
9	Yangi dori moddalarni ishlab chiqishda ular sifatini nazorat qilishda yuqori sezgirlik va xususiylikka ega bo‘lgan tahlil usullari	5
10	Farmatsevtik nomunatosiblikni biofarmatsevtik nuqtai-nazardan bartaraf etish va dori shakllaridagi o‘zaro ta’siri etish yo‘llari	5
	Jami	**49**

Jami: 97 soat

Mustaqil o’zlashtiriladigan mavzular bo’yicha talabalar tomonidan internet ma'lumotlarni to’plash, bibliografik annotatsiya va taqdimotlarni tayyorlash, test savollarini va vaziyatli masalalarni tuzish tavsiya etiladi.

Fan bo'yicha kurs ishi

Kurs ishi fan mavzulariga taaluqli masalalar yuzasidan talabalarga yakka tartibda tegishli (variantlangan) topshiriq shaklida 7-8 semestrda o'tiladigan mavzular bo‘yicha beriladi. Himoyasi 6-semestr yakunida og'zaki savol-javob ko'rinishida o'tkaziladi. Kurs ishining hajmi 15-20 betdan kam bolmasligi, A4 formatdagi varaqlarda yozilishi va tikilib rasmiylashtirilishi lozim. Kurs ishini bajarish tartibi kafedraninig uslubiy ko'rsatmasida batafsil keltirilgan.

1 Biofarmatsiyani tarixi va rivojlanish yo‘llari
2 Biofarmatsiya haqida tushuncha va unda ishlatiladigan terminlar
3 Dori vositalarining biologik samaradorligini aniqlashda samaradorlik asosiy ko‘rsatkich sifatida
4 Dori shakllarining biologik samaradorligiga ta’sir etuvchi omillar tasnifi
5 Dori vositalarining biologik samaradorligini ta’minlab berishda qo‘llanadigan farmatsevtik omillar

6 Dori vositalarining biologik samaradorligini ta’minlashda bioekvivalentlikning ta’siri
7 Dori vositalarining biologik samaradorligini ta’minlashda saqlanish muddati va qadoq turining ta’siri
8 In vitro va In vivo tajribalari asosida tabletka dori vositalaridan dorivor moddasini ajralib chiqishini aniqlash
10 In vitro va In vivo tajribalari asosida kapsula dori vositalaridan dorivor moddasini ajralib chiqishini aniqlash
11 In vitro va In vivo tajribalari asosida granula dori vositalaridan dorivor moddasini ajralib chiqishini aniqlash
12 In vitro va In vivo tajribalari asosida surma dori vositalaridan dorivor moddasini ajralib chiqishini aniqlash
13 In vivo va In vivo tajribalari asosida shamcha dori vositalaridan dorivor moddasini ajralib chiqishini aniqlash
14 Yumshoq dori turlari: liniment, surtma va gel dori vositalarining dorivor moddasini ajralib chiqish kinetikasiga farmatsevtik omillarning ta’siri
15 Dori shakllarini tayyorlashda qo‘llaniladigan erituvchilarga biofarmatsevtik konsepsiyalarni hisobga olgan holda qo‘yilgan talablar
16 Erituvchilarning fizik-kimyoviy va biofarmatsevtik xossalari
17 Oftalmologik dorilarning zamonaviy biofarmatsevtik v texnologik ko‘lamlari (aspektlari)
18 Oftalmologik ko‘z dori shakllarining biologik samaradorligiga va sifatiga ta’sir etuvchi omillar. Sifatini baholash. Saqlash.
19 Rektal dori vositalarining so‘rilish kinetikasiga fiziologik va farmatsevtik omillarning ta’siri
20 Farmatsevtik nomunatosiblikni biofarmatsevtik nuqtai-nazardan bartaraf etish yo‘llari
21 Dori vositalarini dori shakllaridagi o‘zaro ta’siri
22 Dori vositalaridagi ingridientlarning farmakologik nomunatosibliklari
23 Infuzion eritmalardagi ingridientlarning o‘zaro nomutanosibligi
24 Oddiy kimyoviy modifikatsiyani dori vositalarining biologik samaradorligiga va turg‘unligiga ko‘rsatgan ta’siri
25 Yordamchi moddalarga zamonaviy biofarmatsevtik nuqtai-nazardan qo‘yilgan talablar
26 Yordamchi moddalarning tasnifi va ularni dori vositalarini tayyorlashdagi ahamiyati. Ularni dori vositalaridagi dori moddasini so‘rilishiga va terapevtik samarasiga ko‘rsatgan ta’siri
27 Dori shakllaridagi dori va yordamchi moddalarning fizik xolati. Ularni dori vositalaridan dorivor moddasini ajralib chiqish va so‘rilish tezligiga ko‘rsatgan ta’siri
28 Dori vositalaridagi biologik samaradorligiga dori moddasining maydalik darajasining ko‘rsatgan ta’siri
29 Dori vositalaridagi biologik samaradorlikning turlari. Absolyut va nisbiy samaradorlikni dori vositalarida aniqlash
30 Biofarmatsiyada qo‘laniladigan In vitro usullar (membrana orqali to‘g‘ri diffuziya, agar plastinkasi, “Erish” testi)
31 Farmatsevtik faktorlar haqida tushuncha, ularning tasnifi
32 Dori vositalarida uchraydigan kimyoviy nomutanosiblik
33 Surtmalar texnologiyasida qo‘llaniladigan yordamchi moddalarning biofarmatsevtik aspektlari (ko‘lami)
34 Dori vositalarining biologik samaradorligiga tana vazni, parhez va iqlimni ta’siri
35 “Bioveer” uslubida biologik samaradorlikni aniqlash
36 Innovatsion va generik dori vositalarini biologik samaradorligini aniqlashda qo‘llanidagan usullar
37 “Erish” testi usulining mohiyati

O‘quv amaliyoti. (Rejalashtirilmagan)

Fan bo‘yicha talabalar bilimini baholash va nazorat qilish mezonlari

<table>
<tr><td>Baholash usullari</td><td colspan="3">Ekspress testlar, yozma ishlar, og‘zaki so‘rov</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Baholash mezonlari</td><td colspan="3">86-100 ball “a’lo”
-fanga oid nazariy va amaliy tushunchalarni to‘la o‘zlashtira olish, tasniflanishini bilish.
-fanga oid o‘rganilayotgan dori shakliga to‘la ta’rif bera olish;
-tayyorlanayotgan dori shakli tarkibiga qo‘shilayotgan yordamchi moddalarni fizik kimyoviy xossasidan kelib chiqqan holda to‘g‘ri tanlay bilish;
-tayyorlanayotgan dori shaklining texnologik jarayonlarni mustaqil ketma ketlikda tanlay olish;
-tayyorlanayotgan dori shaklining texnologik jarayoniga ta’sir etuvchi omillarni aniqlash;
- tayyorlanayotgan dori shaklini me’yoriy hujjat asosida sifat nazoratini o‘tkaza bilish;
- tayyorlanayotgan dori shaklini boshqa dori shakllari ichida egallangan o‘rniga qiyosiy baho berish.</td></tr>
<tr><td colspan="3">71-85 ball “yaxshi”
- dori tayyorlash texnologik jarayoni haqida mustaqil fikr yuritish;
-texnologik jarayon bosqichlarini to‘g‘ri aks ettira olish;
-tayyorlanayotgan dori shaklining texnologik jarayoniga ta’sir etuvchi omillarni aniqlash;
- tayyorlanayotgan dori shaklini me’yoriy hujjat asosida sifat nazoratini o‘tkaza bilish va tegishli xulosa chiqarish.</td></tr>
<tr><td colspan="3">55-70 ball “qoniqarli”
-texnologik jarayon bosqichlarini to‘g‘ri aks ettira olish;
-tayyorlanayotgan dori shaklining texnologik jarayoniga ta’sir etuvchi omillarni aniqlash;
- tayyorlanayotgan dori shaklini me’yoriy hujjat asosida sifat nazoratini o‘tkaza bilish va tegishli xulosa chiqarish.</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">0-54 ball “qoniqarsiz”
-o’tilgan fanning nazariy va amaliy tushunchalarni bilmaslik;
- texnologik jarayon bosqichlari haqida tassavurga ega emaslik;
- me’yoriy hujjatlar asosida tayyorlanayotgan dori shaklining sifatiga baho bera olmaslik.</td></tr>
<tr><td></td><td>Reyting baholash turlari</td><td>Maks. ball</td><td>O‘tkazish vaqti</td></tr>
</table>

	Joriy nazorat: Laboratoriya mashg‘ulotlarida faolligi, savollarga to‘g‘ri javob berganligi, laboratoriya topshiriqlarni bajarilganligi uchun	**45**	Semestr boshlangandan ikkinchi mashg'ulotdan oxirgi mashg'ulotga qadar har bir mashg'ulotda 100 ballik tizimda joriy baholanadi, so'ngra ushbu ballar yig'indisidan o'rtacha ball chiqarilib, 0,45 koeffitsientga ko'paytiriladi.
	Mustaqil ta’lim	**5**	
	Oraliq nazorat: Og‘zaki so‘rov ko‘rinishida qabul qilinadi. Ma’ruzachi o‘qituvchi va laboratoriya mashg‘uloti o‘qituvchisi tomonidan birgalikda o‘tkaziladi. Oraliq nazorat savollari va retsept topshiriqlari 2 hafta avval e’lonlar doskasiga joylashtiriladi. Oraliq nazorat 20 ballni tashkil etib, undan: (86-100 %) 17,2-20,0 **A’lo "5"** (71-85 %) 14,2-17,2 **Yaxshi "4"** (55- 70 %) 11-14,2 **Qoniqarli "3"** (0-54%) 11baldan kam **Qoniqarsiz "2"**	**20**	Har bir semestrning 12 haftasida
	Yakuniy nazorat (yozma, og’zaki, test)	**30**	15 haftada
	JAMI:	**100**	

9. Asosiy va qo'shimcha o'quv adabiyotlar hamda axborot manbalari

Asosiy adabiyotlar:

1. Тихонов И.А., Ярных Т.Г., Зупанец И.А., Данкевич О.С., Богуцкая Е.Е., Бездетко Н.В., Азаренко Ю.Н. Биофармация.- Харковь.- Изд. НФаУ «Золотые страницы» 2003, Учебник.

3. Кариева Ё.С., Умарова Ф.А., Файзуллаева Н.С. Биофармация. – Тошкент 2019. Ўқув қўлланма

4. Maxmudjonova K.S., Shodmonova Sh.N., Shoraximova M.M., Rizaeva N.M. Farmatsevtik texnologiya.-“Tafakkur nashriyoti”.-Toshkent.-2013.Дарслик

Qo‘shimcha adabiyotlar

10. Leon Shargel, Andrew B.C.Yu. Applied Biopharmaceutics Pharmakokinetics, Seventh Edition. Press.-McGraw-Hill Education/Medical 928 p 2015- Учебник.

11. Краснюк И.И, Демина Н.Б, Анурова М.Н, Соловьева Н.Л. Биофармация, или основы фармацевтической разработки, производства и обоснования дизайна лекарственных форм. – Москва. Изд. “ГЭОТАР-Медиа” 2019. Учебное пособие.

12. Тихонов И.А., Богуцкая Е.Е., Ярных Т.Г., Котенко А.М. Практикум по биофармации. - Харковь.- Изд. НФаУ «Золотые страницы» 2003. Учебное пособие.

13. Mirziyoev SH.M. Erkin va farovon demokratik O'zbekiston davlatini birgalikda barpo etamiz. Toshkent, “O'zbekiston” NMIU, 2017. – 29 b.
14. Mirziyoev Sh.M. Qonun ustuvorligi va inson manfaatlarini ta'minlash yurt taraqqiyoti va xalq farovonligining garovi. “O'zbekiston” NMIU, 2017.– 47 b.
15. Mirziyoev Sh.M. Buyuk kelajagimizni mard va olijanob xalqimiz bilan birga quramiz. “O'zbekiston” NMIU, 2017. – 485 b.
16. O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017 yil 7 fevraldagi “O'zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo'yicha harakatlar strategiyasi to'g'risida”gi PF-4947-sonli Farmoni. O'zbekiston Respublikasi qonun hujjatlari to'plami, 2017 y., 6-son, 70-modda
17. Государственная фармакопея X изд.. – Москва. – «Медицина».- 1968.-1079 с.
18. Государственная фармакопея XI изд. – Москва. – «Медицина».- 1987 (333 с.), 1989 (397 с

Internet saytlari:

1.www.ziyonet.uz
2.www.nuph.edu.ua
3.www.samsmu.ru/university/chairs/pharmtechnology
4.www.rzgmu.ru
5.www.fesmu.ru/kaf/k56/j56f082.shtml
6.www.bsu.edu.ru/pharm/about/struct.php

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

DORI TURLARI TEXNOLOGIYASI KAFEDRASI

O‘quv va tarbiyaviy ishlari bo`yicha
prorektor Z.A. Yuldashev _____
2020 yil “___” _____

TALABALAR BILIMINI NAZORAT QILISH VA BAHOLASHNING REYTING MEZONI

TOSHKENT-2020

Toshkent farmatsevtika instituti tomonidan ishlab chiqilgan nizom O‘zbekiston Respublikasi adliya vazirligi tomonidan 2009 yil 10 iyulda ro‘yxatdan o‘tkazilgan (ro‘yxat raqami 1981) hamda o‘zgartirish va qo‘shimchalar kiritilgan (O‘zbekiston Respublikasi qonun hujjatlari to‘plami, 2009 y., 28-son, 330-modda; 2010 y., 34-son, 297-modda; 2013 y., 50-son, 659-modda; 2014 y., 52(i)-son, 646-modda) ”Oliy ta'lim muassasalarida talabalar bilimini nazorat qilish va baholashning reyting tizimi to‘g’risidagi nizom” asosida ishlab chiqilgan.

Dori turlari texnologiyasi kafedrasida ishlab chiqilgan ushbu mezon Toshkent farmatsevtika instituti tomonidan ishlab chiqilgan nizom asosida ishlab chiqilgan.

DORI TURLARI TEXNOLOGIYASI KAFEDRASIDA TALABALAR BILIMINI NAZORAT QILISH VA BAHOLASHNING REYTING MEZONI

I. Baholash tartibi va mezonlari

1. Talabalarning bilim saviyasi, ko‘nikma va malakalarini nazorat qilishning reyting tizimi asosida talabaning har bir fan bo‘yicha o‘zlashtirish darajasi ballar orqali ifodalanadi.

2. “Farmatsevtik texnologiya”, “Maxsus dori turlari texnologiyasi” va “Biofarmatsiya”mfanlari bo‘yicha talabaning semestr davomidagi o‘zlashtirish ko‘rsatkichi 100 ballik tizimda butun sonlar bilan baholanadi.

Ushbu 100 ball nazorat turlari bo‘yicha quyidagicha taqsimlanadi:

joriy nazoratga — 45 ball;

talaba mustaqil ishi — 5 ball;

oraliq nazoratga — 20 ball;

yakuniy nazoratga — 30 ball.

Semestr boshlangandan talaba ikkinchi mashg‘ulotdan oxirgi mashg‘ulotga qadar har bir mashg‘ulotda 100 ballik tizimda joriy baholanadi, so‘ngra ushbu ballar yig‘indisidan o‘rtacha ball chiqarilib, 0,45 koeffitsientga ko‘paytiriladi.

3. Talabaning reyting daftarchasi yoki talabalar reytingini hisobga olish elektron tizimiga alohida qayd qilinadigan kurs ishi (loyihasi, hisob-grafik ishlari), malakaviy amaliyot, fan (fanlararo) bo‘yicha yakuniy davlat attestatsiyasi, bitiruv malakaviy ishi va magistratura talabalarining ilmiy-tadqiqot va ilmiy-pedagogik ishlari, magistrlik dissertatsiyasi bo‘yicha o‘zlashtirish darajasi — 100 ballik tizimda baholanadi.

4. Talabaning “Farmatsevtik texnologiya”, “Maxsus dori turlari texnologiyasi” va “Biofarmatsiya” fanlari bo‘yicha o‘zlashtirish ko‘rsatkichini nazorat qilishda quyidagi namunaviy mezonlar (keyingi o‘rinlarda namunaviy mezonlar deb yuritiladi) tavsiya etiladi:

a) 86 — 100 ball uchun talabaning bilim darajasi quyidagilarga javob berishi lozim:

xulosa va qaror qabul qilish;

ijodiy fikrlay olish;

mustaqil mushohada yurita olish;

olgan bilimlarini amalda qo‘llay olish;
mohiyatini tushunish;
bilish, aytib berish;
tasavvurga ega bo‘lish.
b) 71 — 85 ball uchun talabaning bilim darajasi quyidagilarga javob berishi lozim:
mustaqil mushohada yurita olish;
olgan bilimlarini amalda qo‘llay olish;
mohiyatini tushunish;
bilish, aytib berish;
tasavvurga ega bo‘lish.
v) 55 — 70 ball uchun talabaning bilim darajasi quyidagilarga javob berishi lozim:
mohiyatini tushunish;
bilish, aytib berish;
tasavvurga ega bo‘lish.
g) quyidagi hollarda talabaning bilim darajasi 0 — 54 ball bilan baholanishi mumkin:
aniq tasavvurga ega bo‘lmaslik;
bilmaslik.

5. Talabalarning “Farmatsevtik texnologiya”, “Maxsus dori turlari texnologiyasi” va “Biofarmatsiya” fanlari bo‘yicha mustaqil ishi joriy, oraliq va yakuniy nazoratlar jarayonida tegishli topshiriqlarni bajarishi va unga ajratilgan ballardan kelib chiqqan holda baholanadi.

6. Talabaning fan bo‘yicha bir semestrdagi reytingi quyidagicha aniqlanadi:

$$R_f = \frac{V \times O^I}{100},$$

bu erda:

V — semestrda fanga ajratilgan umumiy o‘quv yuklamasi (soatlarda);

O^I — fan bo‘yicha o‘zlashtirish darajasi (ballarda).

7. “Farmatsevtik texnologiya”, “Maxsus dori turlari texnologiyasi” va “Biofarmatsiya” fanlari bo‘yicha joriy, oraliq va yakuniy nazoratlarning har biriga ajratilgan ballning 55 foizi saralash ball etib belgilanadi va bunda joriy va oraliq nazoratlarning har biriga ajratilgan ballning 55 va undan yuqori foizidagi ballni to‘plagan talabalar ushbu fan bo‘yicha yakuniy nazoratga kiritiladi.

8. Talabaning semestr davomida “Farmatsevtik texnologiya”, “Maxsus dori turlari texnologiyasi” va “Biofarmatsiya” fanlari bo‘yicha to‘plagan umumiy bali har bir nazorat turidan belgilangan qoidalarga muvofiq to‘plagan ballari yig‘indisiga teng.

II. Nazorat turlarini o‘tkazish muddati

9. **Oraliq va yakuniy nazorat** turlari kalendar tematik rejaga muvofiq **dekanat tomonidan tuzilgan reyting nazorat jadvallari asosida o‘tkaziladi.** Yakuniy nazorat semestrning oxirgi 2 haftasi mobaynida o‘tkaziladi.

10. Talaba fan bo‘yicha kurs loyihasi (ishi)ni ushbu fan bo‘yicha to‘plagan ballari umumlashtirilishiga qadar topshirishi shart.

11. Joriy va oraliq nazoratlarda saralash balidan kam ball to‘plagan va uzrli sabablarga ko‘ra nazoratlarda qatnasha olmagan talabaga qayta topshirish uchun navbatdagi shu nazorat turigacha, so‘nggi joriy va oraliq nazoratlar uchun yakuniy nazoratgacha bo‘lgan muddat beriladi.

Kasalligi sababli darslarga qatnashmagan hamda belgilangan muddatlarda joriy, oraliq va yakuniy nazoratlarni topshira olmagan talabalarga o‘quv ishlari bo‘yicha prorektorning farmoyishi asosida, o‘qishni boshlaganidan so‘ng ikki hafta muddatda qayta topshirishga ruxsat beriladi.

ON har bir semestrda 1 marta o‘tkaziladi. ON ga o‘quv mashg’ulotlaridan akademik qarzi bo‘lmagan talabalar qo`yiladi. Oraliq nazorat kafedra majlisi qarori bilan yozma ish, test, og’zaki suhbat shakllarida yoki ularning kombinatsiyalarida o‘tkazilishi mumkin. Oraliq nazorat uchun semestrda 20 ball ajratiladi.

Talabaning mustaqil ishi o‘quv izlanish mavzulari bo‘yicha referat, internet ma’lumotlari, testlar, videoroliklar, prezentatsiyalar, bibliografik ro‘yxat va vaziyatli masalalar ko‘rinishida va boshqalar bo‘lishi mumkin.

Talabaning mustaqil ishi uchun har bir semestrda 5 ball ajratiladi. UzR Oliy va O‘rta maxsus ta'lim vazirligining 21.02.2005 yil 34 – sonli buyrug’i va institut rektori tomonidan 2005 yil 3 sentyabrda tasdiqlangan «Talaba mustaqil ishishni tashkil etish, nazorat qilish va baholash tartibi to‘g’risidagi nizom» asosida tashkil etilib uning asosida chiqarilgan kafedra nizomi bo‘yicha amalga oshiriladi. Mustaqil ish mavzulari laboratoriya darslarini olib boruvchi o‘qituvchilar tomonidan muntazam nazorat qilinib, dars uchun ajratilgan reyting ballariga qo‘shib boriladi.

YaN fan bo‘yicha mashg’ulotlar tugaganidan so‘ng o‘tkaziladi. YaN ga JN va ON dan ijobiy bahoga ega bo‘lgan talabalar qo`yiladi. YaN shakli - test, yozma ish, og’zaki yoki ushbu usullar kombinatsiyasida ilmiy kengash qarori bilan belgilanib, 30 balli reyting tizimida baholanadi.

12. Semestr yakunida fan bo‘yicha joriy, oraliq yoki yakuniy nazorat turlarining har biri bo‘yicha **saralash balli (55 ball)dan kam ball to‘plagan talaba akademik qarzdor hisoblanadi**.

JB, OB va YaB turlarida fanni o`zlashtira olmagan (55% dan kam ball to`plagan) yoki uzrli sabab bilan baholash turlarida ishtirok eta olmagan talabalarga quyidagi tartibda qayta baholashdan o`tishga ruxsat beriladi.

-qoldirilgan amaliy mashg`ulot kelgusi darsga qadar guruh o`qituvchisiga qayta topshirish va maslahat kunida topshiriladi. 3 ta mashg`ulotni qoldirgan talaba fakultet dekani ruxsati bilan qayta topshiradi; qayta topshirish jaridasida qayd qilinadi;

-har bir qoldirilgan ma'ruza mashg`uloti uchun JB da to`plagan ballar yig`indisidan 2 balldan, agar topshirilmasa 4 balldan olib tashlanadi;

-OB ni 2 hafta muddatda qayta topshirishga ruxsat beriladi va bali koeffitsientsiz qayd etiladi;

-semestr yakunida fan bo`yicha saralash balidan kam ball to`plagan talabaning o`zlashtirishi qoniqarsiz (akademik qarzdor) hisoblanadi;

-akademik qarzdor talabalrga semestr tugaganidan keyin dekan ruxsatnomasi asosida qayta o`zlashtirishi uchun – 2 hafta muddat beriladi. Akademik qarzdordan qayta topshirishni qabul qilish uchun kafedra mudiri tomonidan o`qituvchi tayinlanadi. Shu muddat davomida o`zlashtira olmagan talaba belgilangan tartibda rektorning buyrug`i bilan talabalar safidan chetlashtiriladi.

13. Baholashning o‘rnatilgan talablar asosida belgilangan muddatlarda o‘tkazilishi hamda rasmiylashtirilishi Dori turlari texnologiyasi kafedrasi mudiri tomonidan nazorat qilinadi.

III. Reyting natijalarini qayd qilish va tahlil etish tartibi

14. Talabaning “Farmatsevtik texnologiya”, “Maxsus dori turlari texnologiyasi” va “Biofarmatsiya” fanlari bo‘yicha nazorat turlarida to‘plagan ballari semestr yakunida reyting qaydnomasiga butun sonlar bilan qayd qilinadi. Reyting daftarchasi yoki talabalar reytingini hisobga olish elektron tizimining «O‘quv rejasida ajratilgan soat» ustuniga semestr uchun fanga ajratilgan umumiy o‘quv yuklama soatlari, «Fandan olingan baho» ustuniga esa 100 ballik tizimdagi o‘zlashtirishi qo‘yiladi.

Talabaning saralash balidan past bo‘lgan o‘zlashtirishi reyting daftarchasiga qayd etilmaydi.

15. “Farmatsevtik texnologiya”, “Maxsus dori turlari texnologiyasi” va “Biofarmatsiya” fanlari bo‘yicha o‘tkaziladigan nazorat turlarining natijalari guruh jurnali hamda qaydnomada qayd etiladi va shu kunning o‘zida (nazorat turi yozma ish shaklida o‘tkazilgan bo‘lsa, 2 (ikki) kun muddat ichida) talabalar e’tiboriga yetkaziladi.

16. Yakuniy nazorat natijalariga ko‘ra fan o‘qituvchisi talabalarning fan bo‘yicha reytingini aniqlaydi hamda reyting daftarcha va qaydnomaning tegishli qismini to‘ldiradi.

Talabalar reytingini hisobga olish elektron tizimi joriy etilgan holatda talabalarning fan

bo‘yicha reytingi reyting qaydnomasi va ushbu tizimga qayd etiladi.

17. Talabalarning nazorat turlari bo‘yicha erishgan natijalari kafedrada kompyuter xotirasiga kiritilib, muntazam ravishda tahlil qilib boriladi.

18. Joriy, oraliq va yakuniy nazorat natijalari kafedra yig‘ilishlarida muntazam ravishda muhokama yetib boriladi va tegishli qarorlar qabul qilinadi.

2-talaba **javob:** tashqi maqsadda, tashhis qo‘yishda

IV. Dori turlari texnologiyasi kafedrasida o‘qitiladigan fanlar bo‘yicha kurs ishlarini baholash mezonlari

Barcha fanlar bo‘yicha kurs ishlari 100 ball tizimida 2 bosqichda baholanadi.

1- bosqichda rahbar quyidagi mezon bo‘yicha baholaydi:

A'lo baho (86-100) olish uchun:

Kurs ishining adabiyot sharxi mavzuga binoan aniq, barcha talablarga rioya qilgan holda yozilgan bo‘lsa – 40 ball (%);

Adabiyotlar ro‘yxati talablarga binoan to‘liq tuzilgan bo‘lsa – 20 ball (%)

Tajriba qismi to‘liq yoritilgan bolsa – 40 ball (%)

Yaxshi baho (71-85) olish uchun:

Kurs ishining adabiyot sharxi mavzuga binoan, ayrim talablarga rioya qilmagan holda yozilgan bo‘lsa – 35 ball (%);

Adabiyotlar ro‘yxati talablarga binoan tuzilgan bolib, ammo ayrim kamchiliklarga yo‘l qo‘yilgan bo‘lsa – 15 ball (%).

Tajriba qismi yetarli darajada yoritilgan bo‘lib, ammo ayrim kamchiliklarga yo‘l qo‘yilgan bo‘lsa – 35 ball (%)

Qoniqarli baho (55-70 %) olish uchun

Kurs ishining adabiyot sharxi to‘liq yoritilmagan bo‘lib, ayrim kamchiliklar mavjud bo‘lsa 30 ball (%);

Adabiyotlar ro‘xatida ayrim kamchiliklar bo‘lsa va talablarga to‘liq javob bermasa - 10 ball (%);

Tajriba qismi to‘liq yoritilmagan bo‘lsa – 30 ball (%)

2 **–bosqichda talabaning bajargan kurs ishi himoyasi bo‘lib o‘tadi:**

a) talaba 1-bosqichda yig’gan ballarini himoya qila olsa, yig’gan ballari qoldirildi.

b) himoyada savol-javoblarga javob bera olmasa, hay'at a'zolari bilan kelishib, yig’gan bali kamaytiriladi.

v) himoya a'lo darajada barcha savollarga javob bera olsa, yig’gan balliga qo‘shimcha ball beriladi.

g) agarda talaba 1-bosqichdan so‘ng ikkinchi “himoya”da qatnashmasa, yig’gan ballari bir daraja pastga tushiriladi. (masalan, yaxshi baho o‘rtacha bahoga)

d) kurs ishini topshirmagan talaba shu fandan YaB ga kiritilmaydi.

Kafedra mudiri, f.f.d. Karieva Yo.S.