

*ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ*

*ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА
ИНСТИТУТИ*

*ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ САНОАТ
ТЕХНОЛОГИЯСИ
кафедраси*

РЕФЕРАТ

*Мавзу: Биологик самарадорлик. Таблеткаларнинг
биосамарадорлигини аниқлаш.*

*Бажарди: фармация факультети, фармация
йўналиши 4 курс 3/2 гуруҳ талабаси
Бахромов Ансабхон*

*Текширди: Катта ўқитувчи, фарм.ф.н.
Рахимова О.Р.*

ТОШКЕНТ-2013

Кириш

I боб. Адабиётлар шарҳи.

- 1.1. Биосамардорлик ва уни аниқлаш усуллари.
- 1.2. Фармакодинамика ва фармакокинетика.
- 1.3. Таблеткаларнинг биосамардорлигига таъсир этадиган омиллар.
- 1.4. Таблеткаларнинг биосамардорлигини ошириш чоралари.

II Боб. Амалий қисм

- 2.1. “Сульфас” таблеткаси таркибидан аскорбин кислотасини ажралиб чиқиш тезлигини ўрганиш.
- 2.2. Таблетка таркибидан биофаол моддани ажралиб чиқиш тезлигига ёрдамчи моддалар таъсирини ўрганиш.
- 2.3. Анестезиннинг 0,3 г таблеткаларини биофармацевтик кўрсаткичларини аниқлаш.

Хулоса

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

Фойдаланиш мумкин бўлган адабиётлар рўйхати:

1. Махкамов С.М. Таблетка технологиясида биофармация муаммолари. //Кимё ва фармация. 1993. №1. 41-43 бетлар.
2. Махкамов С.М., Усуббоев М.У., Нуритдинова А.И. Тайёр дорилар технологияси. Тошкент. Ибн Сино. 1994.
3. Махкамов С.М., Усуббоев М.У., Нуритдинова А.И. Тайёр дорилар технологияси. Тошкент. Ибн Сино. 1991.
4. Махмуджонова К.С., Умарова Ф.А. Антивир таблеткасининг биосамардорлигини баҳолаш. //Кимё ва фармация. 2005. №3. 50-54 бетлар.
5. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарственных форм. Под ред. А.И.Тенцовой. Москва. «Медицина». 1986. 272 с.
6. СФМ лар билан модификация қилинган сульфадимезин таблеткасининг микдорий таҳлили ва биосамардорлиги. Хайдаров В.Р., Усуббоев М.У., Тўхтаев Х.Р. ва бошқ. //Кимё ва фармация. 1997. №3. 7-11 бетлар.
7. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств /Под ред. И.М.Перцева и И.А.Зупанца. том 2. –Харьков. 1999. 332-342 с.
8. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. /Под.ред. И.М.Перцева и И.А.Зупанца. том-1.- Харьков 1999.
9. Хусанова Э.Т., Тожиева О.Ж., Тиллаева Г.У. Фитирол таблеткаси таркибидаги димедролнинг фармакокинетикаси ўрганиш. //Кимё ва фармация. 1999. №2. 14-16 бетлар.
10. Шадманова Ш.Н., Махкамов С.М. Определение биологической доступности таблеток рагосина. //Кимё ва фармация. 1994. №6. 21-24 с.

КИРИШ

Республикамиз аҳолиси ва даволаш муассасаларини сифатли ва нисбатан арзон дори – дармонлар билан таъминлаш масаласи давлатимиз ижтимоий сиёсатининг устувор йўналишларидан бўлиб, том маънода у сиёсат даражасига кўтарилган.

Бугунги кунда Республика фармацевтика саноатини “Ўзфармсаноат” Давлат – акциядорлик концернисиз тасаввур этиб бўлмайди. Мамлакатимиз мустақиллиги шарофати билан “Ўзфармсаноат” ДАК Ўзбекистон Республикаси Президентининг 1993 йил 2 июндаги Фармонида асосан ташкил этилган бўлиб, дастлаб концерн таркибига иккита ишлаб чиқариш корхонаси ҳамда учта илмий – тадқиқот институтлари кирар эди.

Ўз олдида аҳолини сифатли дори – дармон ҳамда тиббиёт маҳсулотлари билан таъминлашдек хайрли мақсадларни кўйган “Ўзфармсаноат” концерни ўтган қисқа давр ичида ривожланиб, қатор ютуқларни қўлга киритди. Мавжуд ишлаб чиқариш қувватларидан, ҳом ашё ресурсларидан, илмий – техник имкониятлардан янада тўлароқ фойдаланган ҳолда, чет эл инвестициялари ва замонавий технологиялар негизида янги корхоналар барпо этилди ва барпо этилмоқда. Ҳозирги кунда уларда турли дори воситалари, иммунобиологик препаратлар, боғлов материаллари (бинт, салфетка, дока), момиқ пахта, тиббиёт шиша идишлари ҳамда фармацевтика саноати учун зарур бўлган ҳар хил ҳажмдаги ампулалар ишлаб чиқарилмоқда.

Концерн бугунги кунда ишлаб чиқариш масалалари, янги тайёр дори воситалари ва субстанцияларни яратиш, ишлаб чиқариш учун талаб этиладиган илмий – техникавий ҳужжатлар тайёрлашни ҳал этишда етарли илмий – ишлаб чиқариш базасига эга.

“Ўзфармсаноат” ДАК таркибида бугунги кунда фаолият кўрсатаётган 40 дан зиёд корхона ва муассасаларнинг 18 таси Швейцария, Буюк Британия, Германия, Чехия, Туркия, Ҳиндистон, Россия сингари давлатлар билан ҳамкорликда барпо этилган қўшма корхоналардир. Мазкур фармацевтика корхоналарида турли хил ва шаклдаги дори – дармон ва тиббиёт воситалари (таблеткалар, ампулалар, суртма дорилар, экстрактлар, эритмалар, дамламалар, томир орқали бериладиган инфузион эритмалар ва бошқалар), вакцина ва зардоблар, фармацевтика саноатида ишлатиладиган тиббиёт шиша идишлари ва ампулалар, жарроҳлик дока салфеткалари, бинт ва бошқа боғлов воситалари ҳамда шу каби маҳсулотлар ишлаб чиқарилмоқда.

I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРХИ

1.1. Биосамардорлик ва уни аниқлаш усуллари.

Ҳар қандай дори моддани даволай олиш таъсири, уни потенциал хоссаси бўлиб, олинган субстанцияга, ёрдамчи модда тури ва миқдорига, технологик операцияга, ишлатилган асбоб-ускуналарга, дори турига боғлиқ бўлади. Тайёрланган дори тури ташқи кўриниши, қаттиқ - юмшоқлиги таъсир қилувчи модда миқдори бўйича ДФ ёки МТХ лар талаби тўла жавоб бериши мумкин, лекин эриш тести ва организмга сўрилиши бошқача бўлиши мумкин.

Қаттиқ тайёр дори тури фақатгина ДФ ва МТХ талабига жавоб беришигина кифоя қилмас экан, балки дори тури организмга қандай сўрилади, қондаги концентрацияси қандай бўлишини ҳам ҳисобга олиш керак экан. Бунинг учун тайёр дорилар организмга қандай сўрилиши, яъни биосамардорлигини билиш лозим.

Тайёр дориларни биосамардорлиги (БС) тегишли дори туридаги таъсир қилувчи моддани умумий миқдоридан маълум вақт оралиғида қонга сўрилган миқдори, сўрилиш тезлиги ва қондаги концентрацияси қанча вақт сақланиб қолишини аниқлаш орқали топилади. БС ни аниқлаш дори туридаги таъсир қилувчи моддани қанча қисми қонга сўрилганлиги, сўрилиш тезлиги, қанча вақт қонда бўла олиши каби саволларга жавоб беради.

БС - тушунчаси 1974 йили Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотини XVII ассамблеясида қабул қилинган эди. Тайёр дориларни биосамардорлиги, асосан икки ҳил - *in vivo* ва *in vitro* усуллар ёрдамида аниқланади.

in vitro - инструментал усул бўлиб, турли ҳил асбоб ускуналар ёрдамида дори туридаги дори моддани ажралиб чиқиш тезлигини аниқлаш орқали амалга оширилади. Амалда купинча *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларни корреляцияси аниқланади, лекин буни аниқлаш шарт эмас. Шундай қилиб тайёр дориларни эриш тести дорини биосамардорлини аниқлашда биринчи босқичдир.

Эриш тести биринчи марта 1970 йили АҚШ XVIII фармакопеясининг нашрига киритилган эди ва 7 та препаратнинг эриш тестини аниқлаш усули келтирилган.

Шу вақтдан бошлаб АҚШда қаттиқ дориларни эриш тестини ишлаб чиқиш бўйича катта ишлар амалга оширилди. Масалан, 1975 йилга келиб 20 та препаратни, 1981 й. - 71 препаратни, 1983 йилга келиб 203 та препаратни, 1985 йилга келиб XXI АҚШ фармакопеясида 700 препаратни эриш тести келтирилган.

Эриш тести 1982 йили Япония фармакопеясига, 1978 йили Европа фармакопеясига, 1977 йили СЭВ га аъзо бўлган давлатлар учун *Compendium medicamentorum* га киритилди. 1985 йили эриш тести учун ВФМ (ВФС) тасдиқланди, кейинчалик бу асбоб ва усул XI ДФ га киритилди.

Қаттиқ дори турларини эриш тезлигини аниқлайдиган бир нечта усуллар мавжуд. Одатда улар эритувчи муҳитни ҳажми, уни ҳаракатланиши

ёки ҳаракатланмаслиги, эритувчи муҳитни рН билан бир-биридан фарқ қилади. Дунёдаги кўпчилик фармакопоялар, шу жумладан бизда ҳам "айланадиган кажава" асбоби расмий деб қабул қилинган.

Қаттиқ дори турларини эриш тестини аниқлайдиган асбобнинг асосий ишчи қисми цилиндр шаклидаги диаметри 0,25 мм ли тўр кажава бўлиб, текшириладиган таблетка солинади. У ҳажми 1 л гача бўлган суюқликда тезлиги ҳар дақиқада 50 - 200 марта айланади, ҳарорат $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ таъминлаб турилади. Бунда асбобнинг ҳеч қайси қисми тебранмаслиги шарт. Эритувчи муҳит сифатида сув ёки хусусий моддаларда кўрсатилган бошқа эритувчилар (хлорид кислота, рН кўрсаткичи турлича бўлган буфер эритмалар ва ҳ.к.) олиниши мумкин.

Текшириладиган бир дона таблетка кажавага солинади ва уни суюқликка туширилади. Бунда кажава идиш тубидан 20 ± 2 мм баландроқ бўлиши керак. Идиш қоққоғини ёпиб кажава хусусий моддага кўрсатилган ёки бир дақиқада 100 марта тезлик билан айлантирилади. Хусусий моддада кўрсатилган вақтдан ёки 45 дақиқадан сўнг эритма намунасини олиб, фильтр орқали сузилади ва кўрсатилган усул билан таъсир қилувчи модда миқдори аниқланади.

Қўлланиладиган аналитик усул аниқ бўлиши керак, лекин дори туридаги таъсир қилувчи модданинг миқдори аниқланадиган усулдан бошқачабўлиши мумкин.

Дори турининг ҳар бир серияси учун 5 та таблеткадан эритмага ўтган модда миқдори аниқланади. Бунда таблетка таркибидаги модда миқдори 100% деб қабул қилинади. Агар хусусий моддаларда бошқача талаб қўйилмаган бўлса, 45 дақиқа давомида сувдай айланиш тезлиги дақиқасига 100 марта бўлганда таъсир қилувчи модданинг эриган миқдори дори туридагига нисбатан 75% дан кам бўлмаса, серия қониқарли ҳисобланади. Ҳозирги вақтда эриш тестини аниқлайдиган, такомиллашган автоматлаштирилган, ҳамда ошқозон-ичак шароитига яқин бўлган асбоблар ишлаб-чиқаришга тадбиқ этилмоқда. Масалан, "Rezomat-1" (Германия) асбобида дори туридан дори моддани ажралиб чиқиш тезлиги сув фазада амалга оширилади (рН 1,2 дан 7,8 оралиғида бўлади), бу муҳит липид қатлам хлороформ билан гидростатик мувозанатда бўлади. Сувли фаза ошқозон-ичак тармоғи муҳитини эслатади. Липид эритувчи эса липид мембрана орқали сўрилишни кўрсатади. Таъсир қилувчи моддани у ёки бу фаза аниқлаш биофаол моддани дори туридан ажралиб чиқиши ва сўрилишини кўрсатади.

"Sartorius" (Германия) фирмаси икки моделдан иборат қурилмани ишлаб чиқармоқда, уни ёрдамида қаттиқ дори туридан биофаол моддани ажралиб чиқиш ва сўрилиш тезликларини ўрганиш мумкин. Эриш тезлигини аниқлашда ошқозон-ичак тармоғи ҳаракатини моделлаштиради. Бунинг учун эриш камерасидаги сунъий ошқозон шираси (рН 1,2), 30 дақиқадан сўнг, ичак ширасига (рН 6,5) алмаштирилади. Тадқиқот вақтида камера горизонтал ўқ атрофида айланиб ошқозон ичак ҳаракатини кўрсатади. Белгиланган вақт ўтганидан сўнг камерадаги суюқликни маълум

қисмидан намуна олинадиган идиш (кодектор) га автоматик усулда чиқариб берилади. Ошқозон-ичак тармоғи орқали сўрилиш модели (андозаси) иккита бўлинмаси (отсеки) бўлган диффузион камерасидан ташкил топган бўлиб, бўлинмалар липид тўсиқ билан бир-биридан ажралиб туради, липид тўсиқ сифатида мембрана филтрдан фойдаланилган. Бунда икки ҳил филтър мавжуд: ошқозон ва ичак орқали сўрилишни ўрганишга хизмат қилади. Бўлинмаларни бирига сунъий ошқозон ёки ичак шираси, иккинчи бўлинмага эса сунъий зардоб солинади. Дори модданинг сунъий зардобга диффузияланиш вақт давомида диффузия константасининг тезлиги аниқланади. Одатда диффузия константасининг тезлиги сўрилиш тезлиги константасига тўғри пропорционалдир. Дори моддани мембрана орқали диффузия тезлиги қуйидаги тенглама билан ҳисоблаш мумкин.

$$V_d = \frac{dM_1}{dt} = \frac{dM_2}{dt} = K_d F \frac{M_1}{V},$$

бу ерда: V_d - сунъий ошқозон ёки ичак ширасидан сунъий зардобга диффузияланиш тезлиги (бунда тескари диффузия нолга тенг), см/мин;

t - вақт, мин;

M_1 - ошқозон ёки ичак ширасида эриган модда миқдори, мг/мл;

M_2 - сунъий зардобдаги модда миқдори, мг/мл;

V - ошқозон ёки ичак ширасининг ҳажми, мл;

F - мембрана сатҳи, см²;

K_d - диффузия константасининг тезлиги (маълум қалинликдаги мембрана), см/мин.

Диффузия константаси тезлигини ошқозон ёки ичакдаги дори модда миқдорини камайишига қараб ҳам ҳисоблаш мумкин. Хар қандай асбоб ёки усулни қиммати *in vivo* усуллари корреляция беришига қараб баҳоланади. *In vitro* усуллардан микробиологик усулларни ҳам айтиб ўтиш керак. Бунда махсус идишда озуқа муҳит бўлиб, унда қаттиқ дори эритмаси ёки суспензияси экилади. Микроорганизмларни ўсишини тўхташ даражасига қараб БС тўғрисида фикр юритилади. БС аниқлашни қийин томони ишонарли усулларни йўқлигидадир. *In vitro* ёки хайвонларда олиб бориладиган тажрибалар асосида одам учун препаратларни БС белгилаш мумкин бўлсин. *In vitro* ва хайвонларда олиб бориладиган тадқиқотлар дори тўғрисида муҳим маълумотни беради, лекин бу маълумотлар ўша вақтда бирор қимматга эга бўлади, қайсики ихтиёрий ёлланган одам ёки клиника шароитидаги касаллардан олинган маълумотлар мос келса.

Биофармация фани технологиянинг назарий асоси сифатида шаклланишига асосий сабаб, дориларни ноэквивалентигидир. Дориларни кимёвий эквиваленти деб бир ҳил дори шаклида ишлаб чиқарилаётган дори турида таъсир қилувчи модда дозасини бир ҳил бўлишига айтилади ва бу дори тури тегишли фармакопоя, патент, техник шартлар талабига тўла жавоб беради. Лекин турли ҳил усулларда тейёрланган бўлиши мумкин.

Биологик эквиваленти деб, дориларни шундай кимёвий эквивалентига айтиладики улар дорини бир ҳил микдорда қонга (биосуюқликка) сўрилишини таъминлайди. Бунда препаратни микдори биосуюқликда аниқланади. Бир турдаги касалликларга бир ҳил таъсир этадиган дорини кимёвий эквивалент микдorigа терапевтик эквивалент дейилади. Терапевтик эквиваленти ўлчов бирлиги касалликка дори тури таъсир этилганда организмда бир ҳил ўзгариш пайдо бўлиши орқали белгиланади. Дориларни терапевтик эквивалентини тўғридан-тўғри аниқлаш мураккаб муаммо бўлиб, узоқ вақт талаб этади, бир қанча соҳа мутахассислари иштирок этиши керак, бир қанча омилларни шу жумладан ҳар бир организмни ўзига ҳос реакциясини ҳисобга олиш лозим бўлади. Шунинг учун ҳозирги вақтда дориларни терапевтик эквивалентини аниқлаш ўрнига уларни биосамарадорилигина аниқлайдилар, бу дориларни боиологик эквивалентини аниқлаш демакдир.

Ҳозирги вақтда ҳар қандай препаратни биосамарадорлигини қисқа муддатда аниқлаш имконияти мавжуд. Дорини биосамарадорлигини аниқ билиш касални клиника шароитида тўғри даволашни ташкил қилишга имконият яратади. Дориларни кимёвий эквивалентини аниқлашга сабаб бўлган омил ҳам дорилар таъсирига ноэквивалентликни келиб чиқиши сабаб бўлад, чунки бир ҳил дозадаги дори тури бир ҳил касалликда қўлланилганда ҳар ҳил таъсир кўрсатади. Бошқача қилиб айтганда, кимёвий таркиби бир ҳил бўлган дори препарати ҳар ҳил терапевтик таъсир кўрсатади. "Дориларни терапевтик ноэквивалентлиги" илмий адабиётларда бир ҳил дозадаги, бир ҳил таркибли дори препаратини ҳар ҳил таъсир қилишидар. Бу дори препарат ҳар ҳил корхоналарда ишлаб чиқарилгандир.

Препарат фармакопоя талабига тўла жавоб берсаю, лекин терапевтик таъсири ҳар ҳил бўлса "терапевтик ноэквивалент" дейилади. Бу янгилик клиникаларда 60-йилларда яққол кўзга ташлана бошланди. Бу янгилик одатдаги тасаввурга мутлақо тўғри келмай қолди, чунки бир ҳил дозадаги бир ҳил дори туридаги таъсир қилувчи моддани микдори, фармакопоя талабига жавоб берсаю (берилган микдордан максимал четланиш $\pm 10\%$ руҳсат этади) бу дори турини биологик таъсири ҳам бир ҳил деб ҳисобланар эди. Амалда эса терапевтик таъсири бир ҳил бўлмади. 60-йилларда олиб борилган тадқиқотлар, дориларни терапевтик ноэквивалентлигини сабаби фармацевтик омиллар эканлигини кўрсатди. Дори турини тайёрлаш жараёнида қўлланиладиган технологик ишлов бериш усулини ўзгартириш билан дориларни терапевтик таъсирини ўзгариши исботланган. Хақиқатдан ҳам дори турини анализ қиладиган химик учун фармацевтик

омилларни аҳамияти йўқ, чунки ўнга дори туридаги дори моддани миқдори МТХ талабига жавоб берса бўлгани.

1.2. Фармакодинамика ва фармакокинетика.

Биологик самарадорликни *in vivo* усулида аниқлашни икки хил усули мавжуд.

Биринчи фармакокинетик усул бўлиб, бунда қон зардобдаги дори моддани концентрациясини маълум вақт оралағида ўзгаришини ёки дори моддани умумий миқдорини, уни метаболитларини пешоб орқали битта ёки бир нечта дозани юборгандан сўнг ажралиб чиқиши аниқланади.

Иккинчи - фармакодинамик усул бўлиб, дори моддага фармакодинамик ёки биокимёвий реакциялар таъсирини ўлчашган асосланган. Бу энг ҳаққоний дори турини қанчалик фойда бера олишини кўрсатади, лекин ҳамма вақт ҳам бу усулни қўллаб ижобий натижа олиб бўлмайди. Шунинг учун купинча фармакокинетик усулдан фойдаланиладилар.

Масалан, гипотензив препаратларни БС фармакодинамик усулда аниқлайдилар. Қаттиқ дори турини одам ёки ҳайвонга юборилганда артериал босим қанчагача пасайишига қараб таклиф этган дори турини БС ҳақида фикр юритадилар. БС даражаси стандарт дори турига нисбатан аниқланади. Стандарт дори тури қонга 100% сўрилади деб қилинган. Бу одатда инекион дори туридир. Одамлар ёки ҳайвонларга бир хил дозадаги стандарт ва текшираладиган дори тури юборилади. БС фоизда ифодаланиб қуйидаги тенглама шаклида бериш мумкин:

$$БС = \frac{В}{А} \cdot 100 ;$$

бу ерда: БС- дори турини юборгандан сўнг сурилган миқдори, %;

А - стандарт дори туридан сўрилган миқдор, мг/мл;

В - таклиф этилган дори туридан сўрилган миқдор.

БС абсолют ва нисбий бўлиши мумкин. Абсолют БС ни аниқлашда стандарт дори сифатида венага юбориладиган инекион дори тури олинади, бунда аниқ натижа олинади, чунки дори тўғридан-тўғри катта қон айланиш доирасига тушади. Амалда кўпинча нисбий БС аниқланади, бўнда стандарт дори сифатида ичишга можаланган дори шилатилади (асосан суюқ дори тури).

Фармакокинетик усулда қаттиқ дори турларини биосамарадорлигини аниқлаш моҳияти : виварий шароитида сақланган ҳайвон ёки ихтиёрий ёлланган одамларга маълум дозада таклиф этилган дори тури берилади. Сўнг аниқ вақт оралағида қондан ёки пешобдан намуна олиб, аниқ аналитик усул ёрдамида намунадаги дори модда концентрацияси аниқланади. Олинган натижалар асосида график чизиб маълум вақт оралағида дори моддани сўрилиш кинетики топилади, сўнгра фармакокинетик усул ёрдамида БС ҳисоблаб топилади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ВОЗ) БС аниқлаш бўлган дорилар гуруҳини белгилаб берган. Уларга ёмон

эрийдиган, таъсири узайтирилган дорилар киради. Буларга стероид гармонлари, юрак гликозидлари, гипогликемик таъсирга эга бўлган препаратлар, кумаринлар гуруҳига кирадиган антикоагулянтлар, айрим антибиотиклар киради.

БС аниқлашни мураккаблиги ҳар вақт ҳам одамларни тажрибада ишлатиш имконияти бўлавермаслиги, олимларни бошқа усулларни қидиришга ундади. Ундан ташқари *in vivo* усулини корхона шароитида амалга ошириш анча мураккаб.

Оддий, шу билан бирга аниқ *in vitro* усулини топиш керакки унда дори модда дори туридан ажралиб чиқсин ва эритувчи муҳитда эрисин. Олимлар бу тестни ишлаб чиқишда (у эриш тести деб аталади) дори модда ошқазон-ичак тармоғи орқали лиофил мембраналар орқали диффузия қонунига бўйинсиниб сўрилади деган ғояга амал қиладилар. Бу диффузия жараёни Фик тенгламаси орқали ифодалаш мумкин:

$$K = \frac{dS}{dt} (C_1 - C_2),$$

бу ерда

dS

----- - диффузия тезлиги, см/мин;

dt

K - диффузия константаси;

C_1 - мембранани ташқи томонидаги концентрация, мг/мл;

C_2 - мембранани ички томонидаги концентрация, мг/мл.

Дориларни диффузия тезлиги уни сўрилиш нуктасидаги концентрациясига мутаносибдир.

Фармакокинетика дориларнинг танада (қонда, суюқликларда, ҳар ҳил аъзоларда) ҳаракатини, уларнинг сифат ва миқдор ўзгаришини ва бу ўзгаришлар содир бўлиши сабабларини ўрганади. Танада дориларни ҳаракати уларнинг сўрилиши аъзоларга тақсимланиши ва чиқарилишидан иборат бўлади.

Дориларнинг сўрилиши. Дориларнинг сўрилиши ёки абсорбцияси деб, дори туридан ажралиб чиққан таъсир қилувчи модданинг аъзоларга етиб боришга айтилади. Шу шарт бажарилиши учун таъсир қилувчи моддалар албатта дори туридан ажралиб чиқиши ва аъзоларга кириб бориши керак. Кейинчалик бу таъсир қилувчи моддаларнинг диффузияси пассив (диффузия ва конвекция) ва фаол ҳолда кечади.

Агар таъсир этувчи модданинг ажралиб чиқиши фармацевтика омилларининг мажмуасига боғлиқ бўлса, дориларнинг танадаги ҳаракати тери қатлами Юзаси, шилимшиқ қават, мушак тўқималарининг тўри, тузилиши ва физиологик ҳолатига бўлади. Демак дориларнинг таъсирин уларнинг у ёки бу аъзолар тўқимаси билан мулоқатда бўлиши натижасида

вужудга келади. Тўқима мембранасидан жиффузия ва конвекция орқали ўтиши кузатилади.

Диффузия. Диффузиянинг ҳаракатлантирувчи кучи мембрана ички ва ташқи қаватларидаги дори концентрациялари фарқи ҳисобланади. Бунда моддалар ғоваксиз мембраналар орқали ўтадиган бўлса, ўтаётган оқим мембрана материали ва юза қаватининг эритувчиси орасидаги тақсимланиш кўрсаткичига тўғри, мембрана қалинлигига эса тескари мутаносибдир. У куйидаги тенглама билан ифодаланади:

$$q = D \frac{F}{d} \cdot \varphi (C - C_1);$$

бу ерда: q - мембранадан ўтаётган модда миқдори;
 D - диффузия доимийси;
 F - мембрана юзаси, см²0;
 d - мембрана қалинлиги, мм;
 φ - тақсимланиш кўрсаткичи;
 $(C - C_1)$ - мембрана ташқи ва ички томонидаги дори коннцентрациялари фарқи.

Юқоридаги тенгламага биноан, дориларнинг тез сўрилишига мембрана ташқарисидаги юқори концентрацияни ҳосил қилиш ёки сувда эримайдиган модда бўлса, катта сатҳ юзасини яратиш (майдалик даражасини ошириш) билан эришилади. Бу қонуният юқорида келтирилган дориларнинг терапевтик унумдорлигига таъсир қилувчи омиллар муҳит эканлигини яна бир бор тасдиқлайди.

Конвекция. Бунда дори молекулалари эритувчининг ҳаракатига. биноан бир тўқимадан иккинчи тўқимага ўтади. Дориларнинг бу ҳаракат тезлиги мембрананинг ташқи ва ички босимлар фарқида, мембрана сатҳига, ғоваклик радиуси квадратига тўғри ва мембрана калин тескари мутаносибдир:

$$C = \frac{1}{\eta} \cdot \frac{\pi r^2 F}{8 d} \cdot (P_a - P_i);$$

бу ерда: C - конвекция натижасида узатилган миодда миқдори;
 η - ковушқоқлик доимийлиги;
 r - мембрана ғоваклик радиуси;
 F - мембрана юзаси;
 d - мембрана қалинлиги;
 $P_a - P_i$ - ташқи ва ички мембрана босимлари фарқи.

Модданинг мембранада силжиши қай тарзда (диффузия ёки конвекция) бўлиши тўқима мембранаси тузилишига боғлиқ. У тўрт хил бўлиши мумкин:

1- ғовакликка эга бўлган мембраналар. Бунда дорилар асосан конвекция ва сувга тўла бўлган ғовакликлар орқали диффузияланиб сўрилади.

2- ғоваклиги бўлмаган мембраналар. Бунда дориларнинг ҳаракати диффузия орқали содир бўлади. Бу ҳолат дори моддаларининг мембранада эриши туфайли юзага келади. Бу ионлашмасидан липидларда эрийдиган молекулаларга хос бўлиб, ионлашадиган молекулалар эса бундай мембранадан ўтмайди.

3- булар юқори келтирилган икки хил мембраналар хусусиятини ўзида мужассамлаштирган, яъни ғоваклик ва ярим ўтказгич хусусиятига эга. Бундай мембраналар дори модда ҳаракатида универсал бўлиб ҳисобланади. Мембрана ғоваклари зарядланган ва зарядланмаган бўлиши мумкин. Зарядланган ғоваклар орқали электролит бўлмаган молекулалар ўтиши мумкин. Мембрана ғоваклари диаметри биринчи гуруҳ ғовакларидан каттароқ бўлганлиги учун анча йирик молекулаларни ҳам ўтказди.

4- ғоваксиз мембраналар бўлиб, бунда дориларнинг ҳаракати ўзига хос молекулалар ёрдамида амалга ўширилади. Қийин эрийдиган, йирик молекулали дори моддалар (гормон, фермент ва бошқалар) шу усулда сўрилади.

Ўзига хос молекулалар мембрана юзасида қўшимча каналлар ҳосил қилади, шимилади ва мембрана тўқимаси дори моддани ўзига сингдириб олади ёки мембрана тўқимаси ва дори молекуласи ўртасида ўзаро липид алмашиши вужудга келади, натижада тўқималар қўшилади.

Масалан, липосома. Беморларни дори тури билан даволашда дори асосан оғиз орқали қабул қилинганлиги туфайли ошқазон-ичак системасида қандай жараён кечишини ҳисобга олиш лозим. Сўрилиш жараёни жуда мураккаб бўлиб у моддаларнинг эрувчанлигига доим боғлиқ бўлавермади. Чунки ошқазон - ичак суюқлиги, овқат моддалари, ҳар хил ферментлар, тузлар ва ҳоказолар дориларнинг сўрилишига маълум даражада таъсир кўрсатади. Айниқса, шилимшиқ қаватини ташкил қилибтурувчи муцин полисахарид) моддаси юқори қовушқоқликка эга бўлганлиги туфайли ориларнинг диффузиясига кескин таъсир этади. Масалан: стрептомицин ва гипотензив моддалар билан муцин ёмон сўриладиган аралашма ҳосил қилиб, сўрилиши кескин камаяди. Сафро (ўт) кислотаси сирт фаоллик хусусияти бўлганлигидан сувда қийин эрийдиган моддаларнинг эрувчанлигини яхшилайдди.

Неомицин ва канамицинлар билан қийин сўриладиган комплекс бирикма ҳосил қилиб, уларнинг сўрилишини ёмонлаштиради, нистатин ва полимиксин дориларнинг таъсирини эса йўқотади. кейинги вақтларда нъекция учун ишлатиладиган дори тури билан бир қаторда ректал дорилари ҳам анча ривожланди. Бунда йўғон ичакдаги вена қон томирларига сўрилган дори моддалари жигар тўсигига учрамасдан, умумий қон оқимиغا тушади. Шунинг учун дори моддаларнинг мумкин бўлган ўзгаришлари камаяди. Агар бунга ғўғон ичак орқали берилган дориларнинг 10-15 дақиқадан сўнг қонга сўрилиб, терапевтик фаолилиги сезилишини қўшиб қаралса, бу усулнинг афзаллиги яққол намоён бўлади.

Дориларнинг терапевтик унумдорлигини уларнинг технологик омиллар туфайли ҳосил бўлган майдалик даражаси, эрувчанлиги ва бошқа хоссаларига боғлиқлиги юқорида келтирилган 4 хил мембрана орқали сўрилиши билан асосланиши мақсадга мувофиқ ҳисобланади.

Дори моддаларнинг тана аъзоларида тарқалиши. Танага турли йўллари билан киритилган дори қонга сўрилиб ўтади ва қон элементлари билан бириккан ҳолда ҳаракатланиб, бутун аъзоларга тарқалади. Аъзоларда дори модданинг миқдори шу аъзода қон айланиш тезлигига боғлиқ. Масалан: юрак, ўпка, мияда қон томирлари кўп бўлганлиги туфайли шу аъзоларни кўпроқ таъминлайди. Дори модданинг танада ўзига хос таъсирини намоён қилиши учун аъзоларда унинг таъсир қилувчи энг кам миқдори бўлиши керак. Терапевтик таъсирга эришиш учун қонга унинг етарли миқдори бўлиб туришига эришиш мақсадида дори бир кеча-кундузда маълум вақт оралиғида бир неча марта бериб турилади ёки узоқ муддатда концентрациясини ушлаб туриш учун таъсири узайтирилган дори турларини ишлатиш керак.

Дорилар биотрансформацияси (метаболизм). Метаболизм грекча "metabola" сўздан олинган бўлиб, "ўзгариш" маъносини билдиради. Дорилар метаболизми таналиб, бунинг натижасида дори моддалар заҳарсизлантирилиб, буйрак орқали ажралиб чиқадиган оддий моддаларга айланади. Кўпинча моддалар метаболизмида дори моддаларининг фаолияти сустки бутунлай фаол бўлмаган метаболитлари ҳосил бўлади. Танада кечадиган ким ёвий ўзгаришлар асосан жигарда содир бўлади. Лекин тўқима ва қонда ҳас ферментлар таъсирида шундай ўзгаришлар бўлади. Қон плазмасида моддалар биотрансформацияси уларнинг қон таркибидаги оксиллар томонидан бириктирилиши билан кечади. Айрим вақтларда метаболизм натижасида фаолроқ таъсир қилувчи дори моддаси, баъзан эса заҳарли ва хавфли моддалар ҳам ҳосил бўлиши мумкин. Масалан, метил спирти формальдегид ва чумоли кислотасигае ўтади.

Дори моддаларнинг организмдан чиқарилиши. Дори моддаларнинг организмдан чиқарилиши бир неча йўллар билан содир бўлади. Қонга сўрилиб ўтган дори моддалар ёки унинг метаболитлари асосан буйрак орқали чиқариб юборилади. Ошқозон-ичак тармоғида қонга сўрилмай қолган дори моддалари йўғон ичак орқали чиқариб юборилади.

Дориларнинг буйрак орқали ажратиб чиқарилишини энг кўп тарқалган йўл бўлиб, сийдикдаги миқдори қон таркибидагидан кўп бўлади. Айрим дорилар, масалан, сульфаниламидлар буйрак тўқималари томонидан қайтадан сўрилиши мумкин, натижада қонга узоқ муддат сақланиши таъминланади. Пенициллин маҳсулотлари буғрак тўқимлари да тезроқ сузилиб чиқиб кетиш хусусиятига. Бошқа йўллари сут безлари, кўз ёши, терлаш йўли билан чиқарилиши кам учраса ҳам, лекин айрим вақтларда бу усулларни ҳам ҳисобга олиш керак. Даражасига қараб 4 гуруҳга бўлинади. I класс хоналар микроорганизмлар сақламаслиги керак ва 1 л ҳавода 0,5 - 3 мкм ва унда катта заррачалар сони 10 донадан ошмаслиги керак.

II классда 1 л ҳавода 100 донагача микроорганизмлар, 0,5 - 3 мкм заррачалар 3,5 минг гача, 4 - 5 мкм 50 тагача, 5 мкм ва ундан катталар эса 25 дона бўлиши руҳсат этилади.

Тегишли хонани тозалаш учун 27,5 м/мин. тезликда филтрланган ҳаво оқими юборилади. Бунда 1 л ҳавода 10 дона заррача қолади холос. Шу хоналар ичида ўта тоза зоналар барпо этиш учун махсус блок ташкил қилиниб, унга стерилланган ҳаво оқими юборилади. Бунда асептик шароит барпо бўлиб, 1 л ҳавода бир донагача заррача қолади холос. Одатта I гуруҳ хоналарда инъекцион эритмалар ампула ва флаконларга тўлдирилади. II гуруҳда эса эритмалар тайёрланади, филтрланади, ампулалар ювилади, стерилизация қилинади ва қурилади.

III гуруҳда эса ёрдамчи идишларни юкиш ва стериллаш учун фойдаланилади.

IV гуруҳ хоналар шиша найлар (дротлар) ни ювиш ва ампула тайёрлаш учун фойдаланиш мумкин. Бу хоналар мунтазам равишда тозаланиб турилиши керак ва 2-6% ли водород пероксиди ва сифатини ёки "Прогресс" деган модда билан ювилиши лозим.

1.3. Таблеткаларнинг биосамарадорлигига таъсир этадиган омиллар.

Кўп йиллар давомида фармацевтик омилларни ҳисобга олмаслик терапевтик ноэквивалентликни келиб чиқишига сабаб бўлди. Умуман дори турларидан дориларни организмга сўрилишига (абсорбция) қуйидаги омиллар таъсир этади:

I. Биологик (физиологик) омиллар;

II. Биокимёвий омиллар;

III. Фармацевтик омиллар.

Булардан фармацевт учун энг асосий ҳисобланадиган кўрсаткич фармацевтик омиллардир, чунки бу омилга провизор-технолог бевосита таъсир кўрсатиб дори турини биосамарадорлигини ошириш имконияти бор. Фармацевтик омилларга дориларни физик ва кимёвий ҳолати (кристаллик шакли, полиморфизм, майдалик даражаси ва кимёвий ҳолати), дори тури ва юбориш усуллари, ёрдамчи моддалар.

Полиморфизм . Дори моддаларнинг технологик хоссаларини белгиловчи омиллардан бири модда заррачаларини тузилиши бўлиб, улар табиатда кристалл ва аморф шаклида учрайди. Омилларнинг тадқиқотлари кимёвий таркиби бир ҳил бўлган кўпчилик органик ва анорганик моддаларнинг физикавий ва технологик хоссалари ҳар ҳил бўлишини кўрсатди. Бу эса моддалар ҳар ҳил кристаллик ҳолатда бўла олиши мумкинлигидан далолат беради. Натижада битта дори модда ҳар ҳил физикавий хоссаларни намоён этади. Битта оддий модданинг ҳар ҳил кристаллик шакли (модификация) дан бўла олиш хоссасига полиморфизм дейилади. Моддаларни полиморфизм ҳолатларини А, В, С ҳарфлари билан ёки I, II, III, IV, V ва бошқа рақамлар орқали белгиланади. Кўпчилик бирикмалар 5, 6, 7 ва ундан кўп кристаллик ҳолатларда бўлиши

мумкин. Полиморфизм ҳолатлари кўпинча салицилатлар, барбитуратлар, гормонлар ва сульфаниламидларда учрайди. Масалан, ацетилсалицил кислотаси олти ҳил, кортизон ацетат беш ҳил, левомецетин икки ҳил кристаллик ҳолатда бўла олиши исботланган. Бу кристаллик ҳолатдаги моддаларнинг эрувчанлиги, суюлиш ҳарорати, оксидланувчанлиги бир биридан фарқ қилади ва шунинг учун уларнинг суюлиш ҳарорати, оксидланувчанлиги бир биридан фарқ қилади ва шунинг учун уларнинг сўрилиши ва дори турларининг турғунлиги ҳар хил бўлади.

Полиморфизм ҳодисаси ҳозирги замон фармацевтик технологияси учун катта аҳамиятга эга, чунки дори тури қайси кристаллик ҳолатдан ташкил топганлигига қараб унинг унумдорлиги ва турғунлиги ҳар хил бўлади. Аксарият турғун бўлмаган кристаллик ҳолатга эга бўлган моддалар биосуюқликларда яхши эриб, танага осон ва тез сўрилади. Дориларнинг қайси кристаллик ҳолатда бўлиши, уларнинг олиниш усулига, қуришиш майдалаш, дори турининг тайёрлаш жараёнига ва сақланишига боғлиқ бўлади.

Дориларнинг шакли. Бир ҳил модда бир неча кимёвий ҳолатда ишлатилиши мумкин. Масалан: шохкуя ўсимлигидан олинадиган алкалоид ҳар ҳил кислоталар билан ҳосил қилган тузига қараб, ҳар ҳил кислоталар билан ҳосил қилган тузига қараб ҳар ҳил номланади: эрготин - сирка кислотали, корнузол - узум кислотали, эрготал - фосфат кислотали тузи, адренилин гомони эса гидрохлорид ва гидротартрат тузлари ҳолида бўлади. Ҳар ҳил тузлар технологик, кимёвий, физик ва биофармацевтик томондан ҳар ҳил бўлади, яъни сўрилиш тезлиги ва биологик таъсири ҳам ҳар бўлиши мумкин. Масалан, аскорбин кислотасининг битта водороди натрий иониға алмаштирилса, бутунлай янги хусусиятли модда ҳосил бўлади. Бу аскорбин кислотадан фарқли ўлароқ, танада электролитик ҳолатни ўзгартириш, инсулин ишлаб чиқарадиган безларнинг иш фаолиятини камайтириш хусусиятига эга бўлади. Амидопирин оқ рангли пластинка шаклидаги кристалл модда бўлиб, сувда секин эрийди (1:20). Амидопирин молекуласидаги битта водород натрий сульфонат гуруҳига алмаштирилса, сувда яхши эрийдиган (1:155), оч сарғиш, таёқча ва призмасимон шаклдаги аналгин ҳосил бўлади.

Морфин алкалоидининг кимёвий молекуласига метил гуруҳи киритилса кодеин, этил гуруҳи киритилса дионин ҳосил бўлиб, икки ҳил физик-кимёвий хусусиятга ва таъсирга эга бўлган янги моддалар ҳосил бўлади.

Майдалик даражаси. Дори моддалар заррачаларининг майдалик даражаси фақатгина уларнинг сочилувчанлигига, бир ҳил аралашинишига, сочилма зичлигига ва аниқ дозаларга бўлинишига таъсир қилиб қолмасдан, балки биофармацевтик хусусиятларга ҳам таъсир қилади.

Бу айниқса мураккаб дори турини тайёрлашда яққол намоён бўлади. Дори қайси турда тавсия қилинишидан қатъи назар, унинг сўрилиш тезлигига, дори заррачаларининг майдалик даражаси албатта таъсир қилади. Кўпчилик дори толқонларнинг майдалик даражаси ортиши

билан уларнинг танага сўрилиш тезлиги терапевтик унумдорлигига мутаносиб равишда ортиб боради. Лекин бунда уларнинг турғунлиги ва қўшимча таъсири ўзгармаслиги керак. Масалан, ацетил салицил кислотасининг майдалик даражаси 30 марта ортса, унинг терапевтик унумдорлиги икки барабар ошиши аниқланган; деципиразон 200 барабар майдаланганида терапевтик 13,4 марта ошади; сульфадимезиннинг ўта майдаланган толқони одамларга берилганда, унинг қондаги юқори концентрацияси одатдагига нисбатан икки соат олдин ҳосил бўлиб, умумий сўрилган миқдори 20% кўп бўлади.

Моддаларнинг эрувчанлиги. Дори моддаларнинг кўпчилиги сувда ёмон эрийди ёки эрмайди. Унинг сўрилишини яхшилаш учун эрувчанлигини ошириш лозим. Сирт фаол моддалар иштирокида ёмон эрийдиган ёки эрмайдиган моддаларни эрийдиган ҳолатга ўтказиш мумкин. Масалан, Твин-80 иштирокида синестролнинг эрувчанлигини 31 марта, метилтестостерон эрувчанлигини 20 марта, диэтилстилбистролнинг эрувчанлигини 110 марта ошириш мумкинлиги амалда исботланган. Шу мақсадда глицеризин кислотасининг аммонийли тузи ҳам ишлатилиб, унинг 0,1% ли эритмаси (глицерам) гидрокортизоннинг эрувчанлигини 100 марта оширади. Глицермнинг 0,2% ли ишқорий эритмаси фурагин моддаси эрувчанлигини 300 марта, фурадонинникини эса 75 марта оширади.

СП-7 ва СП-10 сирт фаол моддалари моно-"ки" полигликол диалкил эфирлари бўлиб, аселей, астирон ва пальфицерин дориларнинг эрувчанлигини 50 мартагача ошириши мумкин. Келтирилган мисолларда кўриниб турибдики, дори турларини тайёрлашда дориларнинг кристаллик ҳолатини, майдалик даражасини, эрувчанлигини ва кимёвий ҳолатини ҳисобга олгандагина юқори терапевтик унумдорликка эга бўлган дори тури яратиш мумкин экан.

Дори турининг аҳамияти. Дори билан даволаш унинг энг қулай ишлатиш йўлини танлашга боғлиқ. Шунинг учун дори ишлаб чиқаришнинг ўсиши уни тайёрлаш жараёнининг такомиллашуви ва янги дори турларининг яратилиши билан боғлиқ бўлади. Дори тури диалектик нуқтаи назардан дори ва ёрдамчи моддалар ҳамда технологик жараёнлар мажмуасидир. Дори турларини танлаш уни танага юбориш йўлини ҳам ифодалайди. Шу сабабдан дориларнинг сўрилиши, таъсир қилиши учун кетган вақт ҳамда қайси аъзода таъсир кўрсатиши дори турини юбориш усулига боғлиқ бўлади. Масалан, нитроглицериннинг таблетка дори тури тил остига қўйиб қабул қилинганда, 2-5 дақиқа ичида ўз таъсирини кўрсатади. Аэрозол ҳолида октил нитрат оғиз бўшлиғига пуркалганда эса 30 сония ичида стенокардия хуружини тўхтатади. Астма касали хуруж қилганида ишлатиладиган преднизолон ва эфедрин ҳам аэрозол дори турида таблеткасига қараганида бир неча марта тез таъсир қилади. Бу дори тури таъсир қилиш тезлиги бўйича кўпинча инъекция учун ишлатиладиганларидан ҳам устун келади. Айрим ҳолларда оғиз орқали ютиладиган дори турига нисбатан йўғон ичак орқали (ректал)

юбориладиган дори тури афзалроқ ҳисобланади. Масалан, цистамин гидрохлорид таблеткаси қабул қилинган, сўрилиш 58% ни ташкил этса, худди шу миқдорда шамча шаклида ишлатилганда 85,3% ни ташкил этади. Амидопирин шамча шаклида ишлатилганда 5 дақиқадан сўнг қонга сўрилиб, ўтганлиги аниқланган. Толқон ҳолида ишлатилганда эса 15-20 дақиқада сўнгина қонда аниқланган. Худи шундай ҳолат, изадрин гидрохлоридда ҳам кузатилган.

Тиотриазин препарати жигар касалликларида ва яраларни даволашда ишлатилади. Унинг уч хил дори тури яратилиб (эритма, таблетка, шамча) ҳар хил усуллар билан (оғиз орқали, йўғон ичкка, мушак орасига ва қорин бўшлиғига) юбориб кўрилганда, уларнинг хаммаси жигар касаллигини даволашни тезлаштириши, лекин таблетка дори тури терапевтик унумдорлигининг юқорилиги кузатилган. Этаден қийин битадиган яраларни даволашда ишлатилади. Унинг венага, йўғон ичакка юбориладиган ва оғиз орқали қабул қилинадиган дори турлари тайёрланган. Улар ичида шамчаларнинг терапевтик унумдорлиги яхшироқ аниқланган.

Трифтазин қиём ҳолида ишлатилганда таблетка ҳолидагидан кўра тез сўрилади ва узоқ муддат таъсир этади. Фурагин капсула ҳолида сўрилиши 87%, таблетка ҳолида 50% ни ташкил этади. Овқатдан сўнг қабул қилинганида эса сўрилиши 8 марта ортади.

Феносал гранула ҳолида таблетка ва толқонлар ҳолидагига нисбатан фаолроқ таъсир кўрсатиши тажрибада исботланган.

Ёрдамчи моддаларнинг аҳамияти. Дори турларини тайёрлашда ишлатиладиган барча ёрдамчи моддалар, уларнинг кимёвий, физик ва бошқа томонлардан бетараф бўлишига қарамасдан, биофармацевтик нуқтаи назардан бефарқ деб бўлмайди. Улар маълум даражада дори моддаларнинг ажралиб чиқиш ва сўрилиш тезлигига таъсир кўрсатиб, дориларнинг таъсир кучини оширади ёки сусайтиради. Шунинг учун дори турини тайёрлашда танлаб олинadиган ёрдамчи моддалар ҳар бир дори модда учун ўзига ҳос бўлмоғи мақсадга мувофиқ. Ассосиз равишда танлаб олинган ёрдамчи моддалар дори таъсирини камайтириб гина қолмай, умуман йўққа чиқариши мумкин. Таъсир қилувчи модда билан ёрдамчи моддалар ўзаро бирикиб, комплекс бирикма ҳосил қилиши, адсорбцияланиши натижасида сўрилиш тезлиги кескин ўзгариши мумкин. Адабиётларда ёрдамчи моддаларнинг биофармацияга таъсирини кўрсатадиган илмий ишлар кўп.

Фенобарбиталдан ПЭО-400 ёрдамчи моддаси билан тайёрланган шамча ва таблеткада сувда қийин эрийдиган комплекс ҳосил бўлади. Натижада фенобарбиталнинг сўрилиши жуда ёмонлашади, шунинг учун таъсир қилмайди. Агар шундай дори турлари натрий барбитал ёки бошқа барбитуратлар билан тайёрланса ишлатилган ПЭО дорилар таъсирига ҳеч қандай салбий таъсир кўрсатмайди. Ёрдамчи модда сифатида кўп ишлатиладиган иккиламчи кальций фосфат иштирокида тайёрланган татрациклин таблеткаси ичакда умуман сўрилмайдиган бирикма ҳосил қилади. Сут қанди, бентонит, фаоллаштирилган кўмир иштирокида

тайёрланган ацетилсалицил кислотаси, стрихнин нитрати, апоморфин гидрохлориди дори турида ҳам сўрилишнинг кескин камайиши ва терапевтик унумдорлигининг сусайиши кузатилган. ПВП иштирокида тайёрланган левомецетин антибиотикларда уларнинг микробга қарши бўлган фаоллиги кескин камаяди. ПВП эса салициламид, преднизолон каби дори моддаларнинг сўрилиши ва терапевтик унумдорлигини кучайтиради.

Кўп ишлатиладиган, бефарқ хусусиятга эга деб қараб келинган сут қанди ҳам биофармация нуқтаи назаридан бундай эмас экан. Масалан, тестостерон сут қанди билан биргаликда ишлатилганда сўрилиш тезлиги ортади, пентабарбиталники эса камаяди; изониазид билан ишлатилганида унинг фаоллигини камайтиради. Сут қанди таъсирида кўп дориларнинг турғунлиги йўқолади. Асосланмаган ҳолда ишлатилган ёрдамчи моддалар сақлаш жараёнида дори моддаларнинг фаоллигини сусайтиради. Масалан, стероидлар магний оксиди ва магний трисиликат иштирокида тез парчаланади.

Ампуладаги B_1 дармон дориси натрий сульфит, натрий метабисульфит ва бошқа сульфитлар иштирокида турғунлиги камаяди. D дармон дорисининг тальк, кальций сульфати, кальций фосфати, лимон кислотаси иштирокида турғунлиги камаяди. Тальк ацетилсалицил кислотасининг ташқи кўринишини ўзгартиради.

Бир хил шароитда қанд, сут қанди, глюкоза иштирокида тайёрланган белладонна экстракти билан папаверин гидрохлориди, дибазол ва папазол таблеткаларидан таъсир қилувчи моддаларнинг ажралиб чиқиши кальций карбонат билан тайёрланганга қараганда 25-38% юқори бўлади. Шу манода юқорида келтирилган ёрдамчи моддаларни таблеткалар терапевтик фаоллигини сусайтириши бўйича қуйидаги қаторга жойлаштириш мумкин: қанд, глюкоза, сут қанди, кальций карбонат. Худди шу ходиса пирацен, кобальт-30, купир таблеткаларида ҳам кузатилади. Дориларнинг терапевтик унумдорлигига ёрдамчи моддаларнинг миқдори ҳамтаъсир кўрсатади. Бу папаверин гидрохлорид таблеткаси мисолида яққол намоён бўлади. 0,04 г папаверин гидрохлорид таблеткаси бир хил шароитда 0,26 ва 0,36 г дан қилиб тайёрланганда, биофармацевтик унумдорлиги бўйича 0,26 г ли таблеткаларнинг устунлиги кузатилади.

Замбуруғларга қарши ишлатиладиган нитроксалин ПЭО (полиэтиленоксид), қаттиқ ёғ ва какао мойи асосларида тайёрланган суртма ва клизма дори турларининг антимикотин фаоллиги текшириб кўрилганида, ПЭО асосидагисининг афзаллиги кузатилди. Таблетка тайёрлаш жараёнида ёрдамчи моддаларни биофармацевтик нуқтаи назардан ўрганиб, В.И.Ишенко кальций глюконат таблеткаси мисолида донадорлаш мақсадида крахмал шилимшиғи, какаонинг эфирдаги эритмаси ва ПВП ишлатиб кўрган. Бунда таъсир этувчи модда ажралиш тезлигини камайтирган, ПВП эса оширган. Шундай қилиб юқори терапевтик унумдорликка эга бўлган дори турини тайёрлаш учун ишлатиладиган ёрдамчи моддалар биофармацевтик нуқтаи назардан баҳоланган бўлиши лозим.

Технологик омилларнинг таъсири. Дори турининг сифати, турғунлиги, терапевтик унумдорлиги уни тайёрлаш дараёнига кўпроқ боғлиқ бўлади. Дори тайёрлашда маълум бўлган омиллар майдалаш, куришти, донаторлаш, тахтакачлаш ва ҳ.к. лар таёр дориларнинг терапевтик унумдорлигига таъсир кўрсатади. Шунинг учун бу омиллар ҳисобга олинса, мақсадга мувофиқ дори турини танлаш ва уни фаоллиги таъминланади. Нам усулда донаторлашда дори моддаларнинг фаоллиги ва миқдори камайиши мумкинлиги исботланган. Масалан, раувольфия алкалоидини донаторлашда, боғловчи модданинг табиатига қараб алкалоид 14% (сув)дан 8% (спирт) гача йўқолиши мумкин.

Тритрицин ва неомицинни донаторлашда КМЦ эритмаси ишлатилса, уларнинг терапевтик унумдорлиги анча пасаяди ва ҳ.к.

Тахтакачлаш босимининг биофармацевтик кўрсаткичларга таъсирини стафилококк анатоксини мисолида ҳам кўриш мумкин. 100 МПа босимда олинган таблеткаларнинг фаоллиги 4-5 бўлиб, 250 мПа босимда 2 га камайган, яъни 22,2-27,7% ва 16% ни ташкил қилади. Препарат фаоллигининг камайиши босим ортишига мутаносиблиги аниқланган.

Тўғридан-тўғри тахтакачлаб олинган таблеткалардаги дори моддаларнинг сўрилиш тезлиги кўпинча донаторлаш орқали олинганига нисбатан юқори эканлиги амалиётда тасдиқланган. Сифатли турғун ва юқори терапевтик унумдорликка эга бўлган дори тайёрлаш учун мақсадга мувофиқ технологик омилларни танлаб олиш бу мисоллардан кўриниб турибди.

Фармакокинетикани аниқлаш технологларга мақсадга мувофиқ дори турини яратишга ёрдам беради. Кейинги йилларда биофармация жуда тез суръатлар билан ривожланмоқда, чунки барча фармацевтика олийгоҳлари ва корхоналарининг асосий ишлари шу соҳани ўз ичига олади. Бу соҳада проф. И.С.Ажгихин, проф. А.И.Тенцова ва бошқалар етакчи олимлар ҳисобланади. Дориларнинг сўрилиш тезлигига ва терапевтик унумдорлигига таъсир кўрсатадиган асосий омилларни кўриб чиқамиз. Ҳар қандай дори модданинг асоси унинг кимёвий тузилиши ҳисобланади. Бунга шу дори моддадан дори тури тайёрлаш учун қўлланадиган технологик омиллар, модданинг кристаллик шакли, майдалик даражаси, эрувчанлиги ёрдамчи моддалар ва ҳоказолар таъсир қилади.

Кимёвий ҳолати. Бир хил модда бир неча кимёвий ҳолатда ишлатилиши мумкин. Масалан: шохкуя ўсимлигидан олинадиган алкалоид ҳар хил кислоталар билан ҳосил қилган тузига қараб, ҳар хил номланади: эрготин - сирка кислотали, корнузол - узул кислотали, эрготал - фосфат кислотали тузи, адреналин гормони эса гидрохлорид ва гидротартрат тузлари ҳолида бўлади. Ҳар хил тузлар технологик, кимёвий, физик ва биофармацевтик томондан ҳар хил бўлади, яъни сўрилиш тезлиги ва биологик таъсири ҳам ҳар хил бўлиши мумкин. Масалан, аскорбин кислотасининг битта водороди натрий ионига алмаштирилса, бутунлай янги хусусиятли модда ҳосил бўлади. Бу аскорбин кислотадан фарқли ўлароқ танада электролитик ҳолатни ўзгартириш, инсулин ишлаб чиқарадиган

безларнинг иш фаолиятини камайтириш хусусиятига эга бўлади. Амидопирин оқ рангли пластинка шаклидаги кристалл модда бўлиб, сувда секин эрийди (1:20). Амидопирин молекуласидаги битта водород натрий сульфонат гуруҳига алмаштирилса, сувда яхши эрийдиган (1:155), оч сарғиш, таёқча ва призмасимон шаклдаги анальгин ҳосил бўлади.

Морфин алкалоидининг кимёвий молекуласига метил гуруҳи киритилса кодеин, этил гуруҳи киритилса дионин ҳосил бўлиб, икки хил физик-кимёвий хусусиятга ва таъсирга эга бўлган янги моддалар ҳосил бўлади.

1.4. Таблеткаларнинг биосамарадорлигини ошириш чоралари.

"Биофармация" - технологиянинг назарий асоси бўлиб, биринчи марта фармацияда XX асрнинг 60-йилларидан қўлланила бошланди. Адабиётлардаги маълумотларга қараганда, биофармация атамасини биринчи марта 1961 йилда АҚШ олимлари Леви ва Вагнерлар ишлатишган. Бу атаманинг аниқ ва тўлиқ ифодаси 1972 йилда Америка фармацевтика ассоциациясининг илмий фармацевтика Академияси томонидан келтирилади. Бунга биноан биофармациянинг асосий вазифаси дориларнинг одам ва ҳайвонларда биологик фаоллигига таъсир кўрсатадиган омилларни ўрганиш ва шунга биноан уларнинг терапевтик унумдорлигини ошириш ва қўшимча таъсирини камайтириш. Аслида қадим замонлардаёқ дориларнинг терапевтик унумдорлигига таъсир этувчи айрим омиллар маълум бўлган. Жумладан, Гиппократ (эрамиздан олдинги 460-370 йиллар) дориларнинг фаоллиги унинг турига ва тайёрлаш жараёнига боғлиқлигини, Гален (130-200-йиллар) ва Ибн Сино (980-1037-йиллар) эса майдалик даражасига ҳам боғлиқлигини амалиётда исботлаганлар. Демак, бундан 3-5 минг йиллар илгариёқ биофармация омиллари ўрганила бошланган. Ибн Сино бу омилларга асосланиб, дори ҳақидаги ўз билимларини назарий асосларини ва атамаларини яратди. У одамнинг миждози ва дориларнинг хусусиятларига қараб, уларни терапевтик унумдорлигини олдиндан айтиб бера олган.

Дориларни Ибн Сино икки қисмдан ташкил топган деб қараган:

1-таъсир этувчи, 2-ёрдамчи моддалар. Ёрдамчи моддалар сифатида: тўлдирувчи, боғловчи, юмшатувчи, қовушқоқлигини оширувчи турғунлаштирувчи моддалар, нохуш хидни ва мазасини яхшиловчи, таъсирини узайтирувчи, қопловчи кабилардан фойдаланган. Кўпинча шу мақсад учун асал ишлатилган. Чунки асални Ибн Сино "ҳамма дориларнинг тожи" деб атаган.

Юқорида келтирилган маълумотларга қараганда, "биофармация" тушунчасига америкалик олимпиа Леви ва Вагнер эмас, ватандошимиз Ибн Сино асос солган. Лекин "биофармация" атамасини юқорида номлари қайд этилган олимлар қўлаганлиги туфайлигина уларни биофармация асосчиси деб қараш ноўриндир. Дори тури танага тушганда мураккаб жараёнларга

дуч келади, сўнг ўз таъсирини кўрсатади. Бу жараён босқичларининг кўйидаги соддалаштирилган тасвирини келтириш мумкин:

Дори тури

Дори сўрилган жойидаги биосуяқликда

Қонда ёки тўқималарда дори модда (ёки унинг парчаланган қисмлари)

Дориларнинг ошқозон-ичак йўли, буйрак, ўпка, тери безлари орқали ажралиши.

Биринчи босқичда қабул қилинган дори туридан биофаол модданинг ажралиб чиқиши ва керакли аъзога бориб сўрилишигача бўлган жараёнлар киради.

Иккинчи босқичда биосуяқликка ўтган дори диффузия қонунларига биноан сўрилади. Диффузия кинетикасига фармацевтик ва физиологик омиллар таъсир кўрсатади. Жумладан, пирт фаоллиги, технологик жарараён, дори турининг суяқликда эриши, парчаланиш ва ҳоказолар. Диффузия кинетикасига тўқима мембранасининг хусусияти ва ҳолати, тўқималарнинг фермент фаоллиги киради. Дориларнинг сўрилиши бемор ёши, жинси, тана ҳолатига боғлиқ бўлади.

Учинчи босқичда физиологик омиллар асосий ўрин тутди, яъни дорилар ёки унинг метаболитлари танада (қонда, тўқимада) тақсимланади.

Тўртинчи босқичда дориларнинг танадаги ҳаракатида асосий биокимё омиллари кузатилади. Бунда дорилар ёки улар метаболитларининг биосуяқликдаги ҳаракати ва ажралиб чиқиши содир бўлади. Дориларнинг танага сўрилиш тезлигига фармацевтик омиллар катта таъсир кўрсатади. Бу омилларга дориларнинг киёвий ва физик ҳолатлари, ёрдамчи моддалар, дори тури ва уни қабул қилиш йўллари ва фарматехнологик жараёнларнинг таъсири киради.

Юқорида келтирилган омилларни мужассам холида ўрганиш дориларнинг танага киритилиши, унинг ҳаракати ва таъсир қилиши биофармациянинг асоси ҳисобланади. Бу келтирилган тасвиримиз умумий деб қабул қилиниши лозим. Чунки биофармаияга бошқа омиллар ҳам таъсир қилади. Шунинг учун дори ва уларнинг фаоллиги ўртасидаги муносабатни биофармация билан фармакокинетика қўшиб олиб қаралгандагина аниқлаш мумкин.

II Боб. Амалий қисм

2.1. “Сульфас” таблеткаси таркибидан аскорбин кислотасини ажралиб чиқиш тезлигини ўрганиш.

Таркиби.

Сульфадемизин - 0,25

Аскорбин кислотаси - 0,05

Ёрдамчи моддалар

(крахмал ва кальций стеарат)

таблетканинг ўртача массаси - 0,34 г бўлгунча

Ишни бажариш тартиби.

Таблетка таркибидаги биофаол моддани ажралиб чиқиш тезлиги XI ДФ, 2-жуз, 154-бетда келтирилган усул бўйича амалга оширилади. Бунинг учун “айланадиган кажава” асбобининг идишига 1000 мл тозаланган сув солиб, кажавага тўғридан-тўғри пресслаб олинган “Сульфас” таблеткасидан биттаси тортиб солинади ва муҳитга туширилади, ҳарорат $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Сўнгра кажава дақиқасига 100 марта айланиш тезлиги билан ишга туширилади. 45 дақиқадан сўнг идишдан намуна олиниб, аскорбин кислотасининг миқдори аниқланади.

Аниқлаш моҳияти. Эритма филтрланиб, филтратдан 10 мл намуна олинади ва ҳажми 100 мл бўлган, таги ясси колбага солинади. Устига 1мл 2% ли хлорид кислотаси, 0,5 мл 1% ли калий йодид эритмаси ва 2 мл 0,5% ли крахмал эритмаси ҳамда 6,5 мл тозаланган сув солиб, аралаштирилади. Ҳосил бўлган эритма калий йодатнинг 0,00167 моль/л ли эритмаси билан турғун тўқ-кўк ранг ҳосил бўлгунга қадар титрланади.

Текширилувчи эритмага параллел равишда назорат эритмаси тайёрланади. Бунинг учун титрлаш колбасига 1мл 2% ли хлорид кислотаси, 0,5 мл 1% ли калий йодид ва 2 мл 0,5% ли крахмал эритмаларидан солиниб, 16,5 мл тозаланган сув билан яхшилаб чайқатилади ва эритма турғун тўқ-кўк ранг ҳосил бўлгунча, калий йодат (0,00167 моль/л) эритмаси билан титрланади. 1 мл 0,00167 моль/л ли калий йодат эритмаси 0,0008806 г аскорбин кислотасига тўғри келади.

Эритувчи муҳитга ажралиб чиққан аскорбин кислотасининг (%) миқдори қуйидаги тенглама ёрдамида ҳисобланади:

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \cdot K \cdot T \cdot 1000 \cdot 100}{a \cdot b \cdot 10},$$

бу ерда,

V_1 - назорат эритмани титрлаш учун сарфланган калий йодат эритмасининг мл миқдори,

V_2 - текширилувчи эритмани титрлаш учун сарфланган калий йодат эритмасининг мл миқдори,

K - доимий сон, у 1 га тенг,

T - эритманинг титри, у 0,0008806 га тенг

a - таблетканинг оғирлиги, г.

b - таблетка таркибидаги аскорбин кислотасининг миқдори, г

Нам донаторлаш усули бўйича олинган “Сульфас” таблеткасининг таркибидаги аскорбин кислотасини эритувчи муҳитга эриб ўтган миқдори ҳам худди шу шароитда ўрганилади ва олинган натижалар бўйича хулоса ёзилади.

2.2. Таблетка таркибидан биофаол моддани ажралиб чиқиш тезлигига ёрдамчи моддалар таъсирини ўрганиш.

Таркиб.

Аскорбин кислотаси	- 0,0500
Рутин	- 0,0500
Тўлдирувчи	- 0,1419
Крахмал	- 0,0056
Кальций стеарат	- 0,0025
Ўртача масса	- 0,2500

Ишни бажариш тартиби.

Керакли миқдордаги аскорбин кислотаси, рутин ва тўлдирувчи модда чинни косачада яхшилаб аралаштирилади ва 5% крахмал шилимшиғи билан мўътадил нам масса ҳосил бўлгунча намланади. Масса курутгич жавонида 50-60°C да қурилади ва тешигининг диаметри 1000 мкм бўлган элак орқали донаторланади. Сўнгра прессланадиган масса, 100 мкм ли элак орқали эланган крахмал ва кальций стеаратлар аралашмаси билан упаланади. Тайёр масса зарб билан ишлайдиган таблетка машинасида, 0,25 г дан диаметри 9 мм бўлган қолипда прессланади.

Таблетка таркибидан рутинни ажралиб чиқиш тезлиги ўрганиш.

Таблетканинг эриш тезлигини аниқлаш XI ДФ да келтирилган “айланадиган кажава” асбобида олиб борилади.

Тортилган 1 дон таблетка қуруқ кажавага солинади ва ҳарорати 37±1°C бўлган, 1000 мл сув солинган идишга туширилади. Кажава дақиқасига 100 марта айланиш тезлиги билан айлантирилади. 45 дақиқадан сўнг эритмадан 10 мл намуна олиб, “Владипор” фильтри ёки қоғоз фильтр орқали филтрланади (А эритма). Эритманинг оптик зичлиги спектрофотометрда, 256 нм тўлқин узунлигида, 10 мм қалинликдаги кюветада ўлчанади.

Солиштирувчи эритма сифатида тозаланган сувдан фойдаланилади. Бир вақтнинг ўзида стандарт ишчи эритмаси тайёрланиб, унинг ҳам нур ютиш кўрсаткичи текширилади. Таблетка таркибидаги рутиннинг фоиз миқдори қуйидаги тенглама ёрдамида ҳисобланади:

$$X = \frac{D \cdot C \cdot 1000 \cdot 100}{D_0 \cdot a \cdot b},$$

бу ерда,

Д - текширилувчи эритманинг оптик зичлиги,

Д₀ - стандарт ишчи эритмасининг оптик зичлиги,

С - 1 мл стандарт ишчи эритмаси таркибидаги рутин миқдори, г.

а - таблетканинг оғирлиги, г.

б - таблетка таркибидаги рутиннинг миқдори, г.

Рутин стандарт ишчи эритмасини тайёрлаш. 0,02 г (аниқ тортма) рутин кукуни тортиб олиниб, ҳажми 250 мл ли ўлчов колбасига солинади. Устига 150 мл тозаланган сув солиб, қайнаб турган сув ҳаммомида рутин тўла эриб кетгунча (15-20 дақиқа) қиздирилади ва хона ҳароратигача совитилади. Эритманинг ҳажми тозаланган сув билан белгисигача етказилади ва яхшилаб аралаштирилиб, қат-қат филтр қоғози орқали филтрланади. Филтратнинг бошланғич 10-15 мл миқдори ташлаб юборилади. Эритмадан 5 мл олиб, ҳажми 25 мл бўлган ўлчов колбасига солинади ва тозаланган сув билан белгисигача етказилади. Эритманинг нур ютиш кўрсаткичи спектрофотометрда, 256 нм тўлқин узунлигида, 10 мм қалинликдаги кюветада ўлчанади. Стандарт ишчи эритма ҳар доим янги тайёрланиши лозим.

Таблетка таркибидаги аскорбин кислотасининг эритувчи муҳитга эриб ўтган миқдорини аниқлаш

Бунинг учун А эритманинг оптик зичлиги спектрофотометрда, 261 нм тўлқин узунлигида, 10 мм қалинликдаги кюветада ўлчанади.

Солиштирувчи эритма сифатида тозаланган сувдан фойдаланилади. Бир вақтнинг ўзида стандарт ишчи эритмаси тайёрланиб, унинг ҳам нур ютиш кўрсаткичи текширилади. Таблетка таркибидаги аскорбин кислотасининг фоиз миқдори қуйидаги тенглама ёрдамида ҳисобланади:

$$X = \frac{D \cdot C \cdot 1000 \cdot 100}{D_0 \cdot a \cdot b},$$

бу ерда,

Д - текширилувчи эритманинг оптик зичлиги,

Д₀ - стандарт ишчи эритмасининг оптик зичлиги,

С - 1 мл стандарт ишчи эритмаси таркибидаги аскорбин кислотаси миқдори, г.

а - таблетканинг оғирлиги, г.

б - таблетка таркибидаги аскорбин кислотасининг миқдори, г.

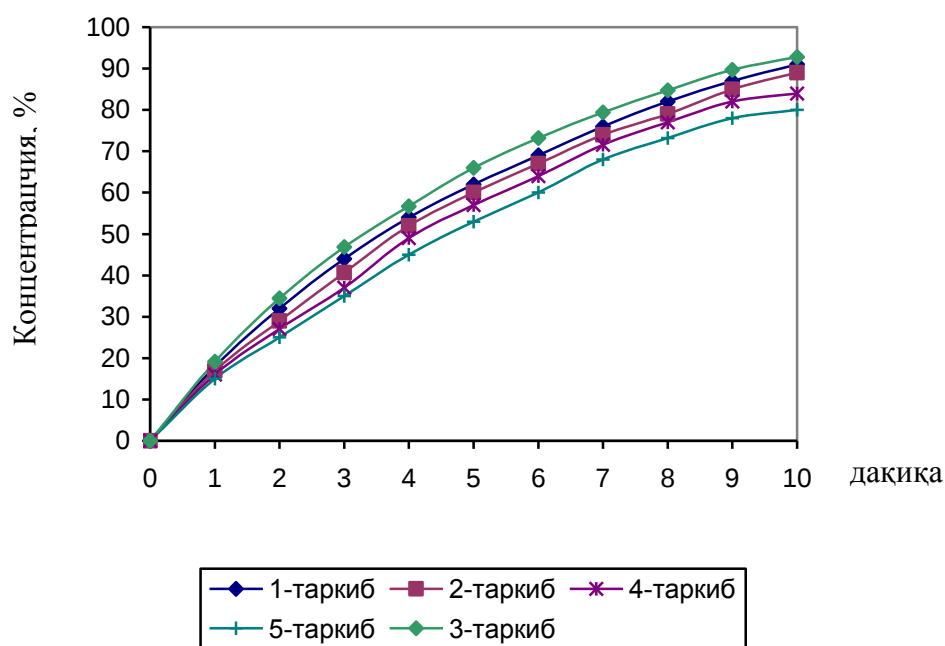
Аскорбин кислотаси стандарт ишчи эритмасини тайёрлаш. 0,02 г (аниқ тортма) аскорбин кислотаси кукуни тортиб олиниб, ҳажми 250 мл ли ўлчов колбасига солинади. Устига 150 мл тозаланган сув солиб эритилади. Эритманинг ҳажми тозаланган сув билан белгисигача етказилади ва яхшилаб аралаштирилиб, қат-қат филтр қоғози орқали филтрланади. Филтратнинг бошланғич 10-15 мл миқдори ташлаб юборилади. Эритмадан 5 мл олиб, ҳажми 25 мл бўлган ўлчов колбасига солинади ва тозаланган сув билан белгисигача етказилади. Эритманинг нур ютиш кўрсаткичи спектрофотометрда, 261 нм тўлқин узунлигида, 10 мм қалинликдаги кюветада ўлчанади. Стандарт ишчи эритма ҳар доим янги тайёрланиши лозим.

2.3. Анестезиннинг 0,3 г таблеткаларини биофармацевтик кўрсаткичларини аниқлаш.

XI ДФ да келтирилган “Айланувчан кажава” усулида амалга оширилди. Бунда эритувчи муҳитга ажралиб чиққан таъсир этувчи модда миқдори ФЭК усулида 520 нм тўлқин узунлигида, қалинлиги 10 мм бўлган кюветада эритманинг оптик зичлиги аниқланди. Солиштирувчи эритма сифатида 0,1 моль/л HCl эритмасидан фойдаланилди.

Ёрдамчи моддалар қўшиб, тўғридан-тўғри пресслаш усули бўйича анестезиннинг 0,3 г таблеткалари учун таклиф этилган таркиблар

Ингредиентлар	Таркиб				
	№1	№2	№3	№4	№5
Анестезин	0,3000	0,3000	0,3000	0,3000	0,3000
Крахмал	0,0300	0,0300	0,0300	0,0300	0,0564
Твин 80	-	-	0,00033	-	-
СФМ 54	-	0,000033	-	-	-
СФМ 10	0,000033	-	-	-	-
СФМ 11	-	-	-	0,000033	-
Кальций стеарати	-	-	-	-	0,0036
Ўртача масса	0,3300	0,3300	0,3300	0,3300	0,3600

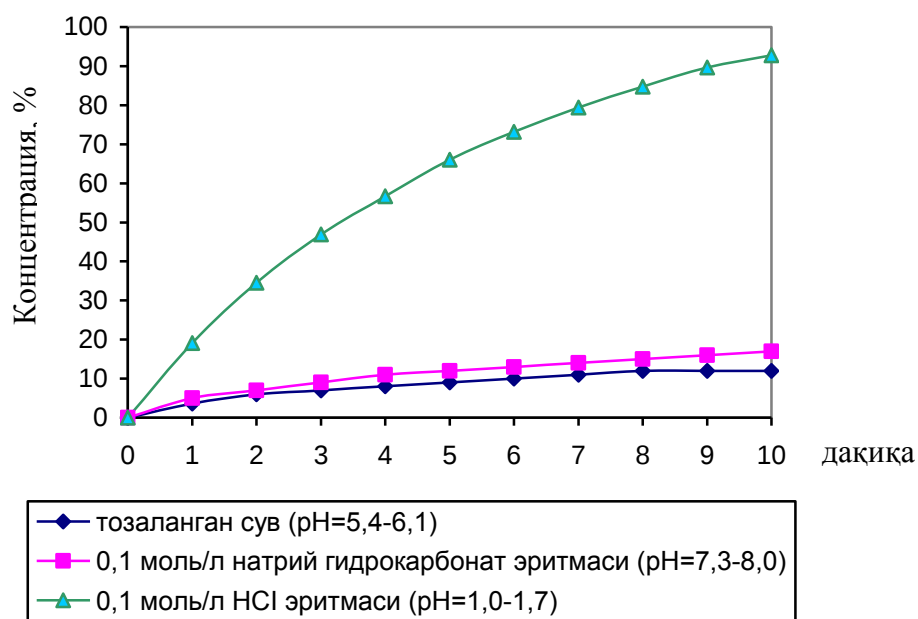


Анестезиннинг 0,3 г таблеткаларидан таъсир қилувчи модданинг ажралиб чиқиш кинетикаси (муҳит 0,1 моль/л HCl эритмаси)

Келтирилган натижалардан кўриниб турибдики, тажриба давомийлиги 10 дақиқа бўлганда юқорида келтирилган барча таркиблар бўйича тайёрланган анестезиннинг 0,3 г таблеткалари таркибидан фаол модданинг ажралиб чиқиш тезлиги, XI ДФ талабларига жавоб берган ҳолда бу кўрсаткич 1-, 2-, 3-, 4- ва 5-таркибларда мос равишда 91,4, 89,1, 92,8, 84,3 ва 80% ларни ташкил этди.

Юқорида келтирилган натижаларга асосан анестезиннинг 0,3 г таблеткаларини 3-таркиб бўйича тайёрланган таблеткаларидан таъсир этувчи модданинг ажралиб чиқиш тезлиги ва тўлалиги бўйича бошқа таркибдаги таблеткаларга нисбатан ижобий баҳоланди ва шу таркибдаги таблеткалар билан “Эрувчанлик” тестини белгилаш бўйича кейинги тадқиқотлар амалга оширилди.

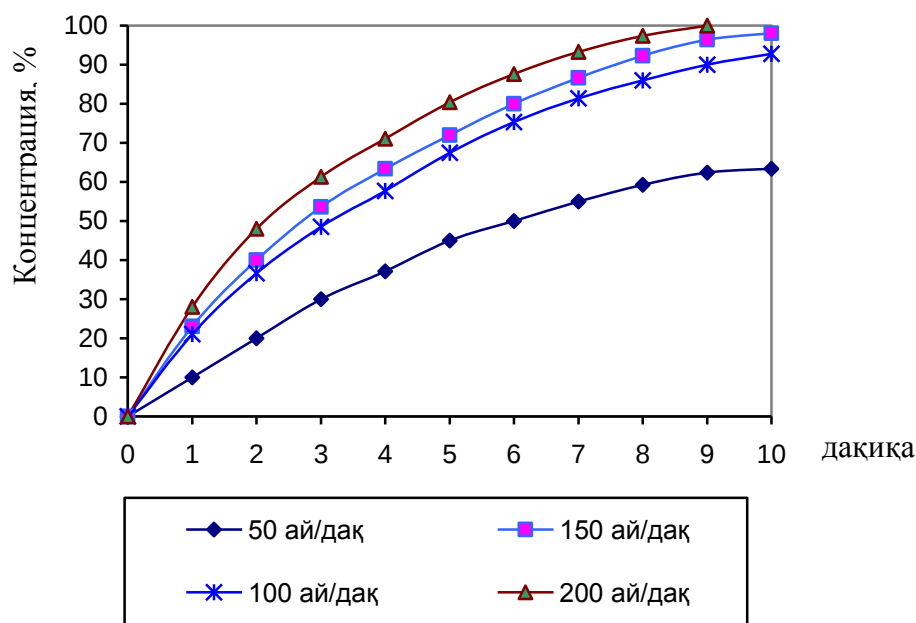
Алоҳида тажрибаларда анестезиннинг 0,3 г таблеткаларидан таъсир этувчи модданинг эритувчи муҳитга ажралиб чиқиш тезлигига, эритувчи муҳит pH нинг таъсири ўрганилди. Бунинг учун эритувчи муҳит сифатида тозаланган сув ($\text{pH}=5,4-6,1$); 0,1 моль/л HCl ($\text{pH}=1,0-1,7$); 0,1 моль/л NaHCO_3 ($\text{pH}=7,4-8,1$) эритмалари қўлланилди.



Анестезиннинг 0,3 г таблеткалари таркибидан таъсир қилувчи моддани ажралиб чиқиш тезлигига pH муҳитини таъсирини ўрганиш

Келтирилган натижалардан кўриниб турибдики, анестезиннинг 0,3 г таблеткалари таркибидан таъсир этувчи моддани ажралиб чиқиш тезлигига муҳит pH ининг кислотали шароитига ўзгариши таблеткалар таркибидаги таъсир этувчи модданинг ажралиб чиқишини кучайтиради, бу кўрсаткич 10 дақиқада 92,8 % ни ташкил этди. Айти вақтда бир хил шароитларда нейтрал ёки ишқорий муҳитда 10 дақиқа давомида, мос равишда 12,2 ва 17,5 % таъсир этувчи модда эриб ўтади, шу сабабли кейинги тадқиқотлар учун эритувчи муҳит сифатида – 0,1 моль/л хлорид кислотаси танлаб олинди.

Маълумки, “Эрувчанлик” тестини аниқлашда кажаванинг мўътадил айланиш тезлигини аниқлаш аҳамиятлидир. XI ДФ томонидан тавсия этилган стандарт асбобда кажаванинг айланишлар сони 50, 100, 150 ва 200 ай/дақ (айланиш/дақиқа). Шунга асосан биз кажаванинг айланиш тезлиги 50, 100, 150 ва 200 ай/дақ бўлганда анестезиннинг 0,3 г таблеткалари таркибидан таъсир этувчи моддани эритувчи муҳитга ажралиб чиқиш тезлигини ўргандик.



Анестезиннинг 0,3 г таблеткалари таркибидан таъсир қилувчи моддани ажралиб чиқиш тезлигига кажаванинг айланиш тезлигини таъсири

Тажриба натижаларидан кўриниб турибдики, кажаванинг айланиш тезлиги ошиб бориши билан, анестезиннинг 0,3 г таблеткалари таркибидан таъсир этувчи модданинг эритмага ажралиб чиқиши ўртасидаги, тўғри пропорционал боғлиқлик мавжуд, яъни кажава айланишлар сонининг ортиб бориши билан таъсир этувчи модданинг эритувчи муҳитга ажралиб чиқиш тезлиги ҳам ортиб боради. Кажаванинг тезлиги 50, 100, 150 ва 200 ай/дақ бўлганда, 10 дақиқа давомида мос равишда 63,4, 92,8, 98,3 ва 100% ларни ташкил этди. Юқорида келтирилган *in vitro* усулида амалга оширилган тажриба натижаларига кўра анестезиннинг 0,3 г таблеткалари учун “Эрувчанлик” тестини, XI ДФ да тавсия этилган “Айланувчан кажава” усулида амалга оширишнинг мақсадга мувофиқлиги, бунда эритувчи муҳит сифатида 0,1 моль/л хлорид кислотасидан фойдаланиш ва кажаванинг айланиш тезлиги 100 ай/дақ бўлиши белгиланди. Шунингдек, ўтказилган *in vitro* тажрибаларига асосан 3-таркиб бўйича тайёрланган анестезиннинг 0,3 г таблеткалари бошқа таркиблар бўйича тайёрланган таблеткаларга нисбатан ижобий биофармацевтик хусусиятларини намоён этиши аниқланди.

Хулоса

Тайёр дори турларининг технологиясини ишлаб чиқишда биофармацевтик тадқиқотлар алоҳида муҳим аҳамият касб этади. Чунки, маълум фармакологик таъсирга эга бўлган фаол моддадан у ёки бу дори турини тайёрлашда аввалам бор ўзларининг кимёвий жиҳатдан келиб чиқиши турлича бўлган ёрдамчи моддалар мажмуаси қўлланилади. Қолаверса, технологик жараёнларни амалга оширишда “фаол модда – ёрдамчи модда” комплексига турли физикавий, физик-кимёвий ва кимёвий омиллар таъсир кўрсатиши мумкин. Бу эса ўз навбатида таъсир этувчи ва ёрдамчи моддалар ўртасида муҳит рН ининг ўзгариши, физикавий ёки кимёвий модификацияларга ўтиши, комплекс бирикмалар ҳосил қилиши, эрувчанликни ўзгариши, сорбция ходисаси, шу жумладан адсорбция, абсорбция, хемосорбция ва бошқа ходисалар сабабли юзага келиши мумкин бўлган ҳолатда тайёр дори турининг терапевтик самарадорлигини у ёки бу тарафга ўзгартириши мумкин.