

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH
VAZIRLIGI
TIBBIY TA'LIMNI RIVOJLANTIRISH MARKAZI
TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI**

**DORI VOSITALARINING BARQARORLIGINI
OSHIRISH VA YAROQLILIK MUDDATINI
ANIQLASH USULLARI**

“Farmatsevtik tahlil” modulidan “Farmatsevtik kimyo va farmakognoziya” magistratura mutaxassisligi talabalarining amaliy mashg'ulotlari uchun

Uslubiy qo'llanma

TOSHKENT 2020

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TIBBIY TA'LIMNI RIVOJLANTIRISH MARKAZI
TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI

"TASDIQLAYMAN"

O'z R SSV Fan va ta'lim
bosh boshqarmasi boshlig'i

O.S. Ismailov

2021 y. "22" *avgust*

№ 2 bayonoma

"KELISHILDI"

O'z R SSVning Tibbiy
ta'limni rivojlantirish
markazi direktori

N.R. Yangileva

2021 y. "22" *avgust*
bayonoma

DORI YOSITALARINING BARQARORLIGINI OSHIRISH VA
YAROQLILIK MUDDATINI ANIQLASH USULLARI

"Farmatsevtik tahtil" modulidan "Farmatsevtik kimyo va farmakognosiya"
magistratura mutaxassisligi talabalarining amaliy
mashg'ulotlari uchun uslubiy qo'llanma

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI
SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TIBBIY TA'LIMNI RIVOJLANTIRISH
MARKAZI
TOSHKENT FARMATSEVTIKA
INSTITUTI

22 avgust 2021

Toshkent - 2021

Tuzuvchilar:

Ubaydullaev Q.A. farmatsevtik kimyo kafedrası. k.f.n., professor
Yunusxodjaeva N.A. farmatsevtik kimyo kafedrası, f.f.d., dotsent
Ganiyeva X.G. farmatsevtik kimyo kafedrası, f.f.n., dotsent
Xolturaeva G.M. farmatsevtik kimyo kafedrası, assistent

Taqrizchilar:

Do'stmatov A.F. O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi
Farmatsevtika tarmog'ini rivojlantirish Agentligi, Fan va
ta'limni rivojlantirish hoshqarmasi boshlig'i, f.f.d., dotsent

Usmonaliyeva Z.U. Toshkent farmatsevtika instituti, toksikologik kimyo kafedrası,
mudiri, f.f.n.

Uslubiy qo'llanma Toshkent farmatsevtika institut farmatsevtik kimyo kafedrası
umumiy yig'ilishida (2020 yil "4" 12 bayonnoma № 2) muxokama qilindi
va ma'qullandi.

Kafedra mudiri



Olimov X.Q.

Uslubiy qo'llanma Toshkent farmatsevtika institut Soha uslubiy kengashining
yig'ilishida (2020 yil "21" 12 bayonnoma № 5) muxokama qilindi va
ma'qullandi.

Soha uslubiy kengash raisi



Usmanaliyeva Z.U.

Uslubiy qo'llanma Toshkent farmatsevtika instituti Markaziy uslubiy kengashining
2020 yil "22" 12 dagi 5 -sonli yig'ilishida muhokama qilindi va tasdiqlashga
tavsiya qilindi.

Markaziy uslubiy kengash kotihasi



Xadjiimetova S.R.

Uslubiy qo'llanma Toshkent farmatsevtika instituti Kengashining 2020 yil "25"
12 dagi 5 -sonli yig'ilishida muhokama qilindi va tasdiqlashga tavsiya qilindi.

Kengash ilmiy kotibi



V.R. Xaydarov

Tuzuvchilar:

Ubaydullaev Q.A. farmatsevtik kimyo kafedrası, k.f.n., professor
Yunusxodjaeva N.A. farmatsevtik kimyo kafedrası, f.f.d., dotsent
Ganiyeva X.G. farmatsevtik kimyo kafedrası, f.f.n., dotsent
Xolturaeva G.M. farmatsevtik kimyo kafedrası, assistent

Taqrizchilar:

Do'stmatov A.F. O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi Farmatsevtika tarmog'ini rivojlantirish Agentligi, Fan va ta'limni rivojlantirish boshqarmasi boshlig'i, f.f.d., dotsent

Usmonaliyeva Z.U. Toshkent farmatsevtika instituti, toksikologik kimyo kafedrası, mudiri, f.f.n.

Uslubiy qo'llanma Toshkent farmatsevtika institut farmatsevtik kimyo kafedrası umumiy yig'ilishida (2020 yil "___" _____ bayonnoma № __) muxokama qilindi va ma'qullandi.

Kafedra mudiri

Olimov X.Q.

Uslubiy qo'llanma Toshkent farmatsevtika institut Soha uslubiy kengashining yig'ilishida (2020 yil "___" _____ bayonnoma № __) muxokama qilindi va ma'qullandi.

Soha uslubiy kengash raisi

Usmanaliyeva Z.U.

Uslubiy qo'llanma Toshkent farmatsevtika instituti Markaziy uslubiy kengashining 2020 yil "___" _____ dagi ___-sonli yig'ilishida muhokama qilindi va tasdiqlashga tavsiya qilindi.

Markaiy uslubiy kengash kotibasi

Xadjimetova S.R.

Uslubiy qo'llanma Toshkent farmatsevtika instituti Kengashining 2020 yil "___" _____ dagi ___-sonli yig'ilishida muhokama qilindi va tasdiqlashga tavsiya qilindi.

Kengash ilmiy kotibi

V.R. Xaydarov

Mavzuni o'rganishdan maqsad:

Dori vositalarining barqarorligi va turg'unligiga tashqi, fizik va kimyoviy omillarning ta'sirini o'rganish, ularni turli stabilizatorlar yordamida ko'paytirish yo'llarini aniqlash, shuningdek me'yoriy hujjatlarga muvofiq kasbiy talablarni hisobga olgan holda to'liq farmakopeya tahlilini o'tkaza olish.

Mavzu 12 akademik soatga mo'ljallangan.

Darsni olib borish rejasi (xronoharita):

1. O'qituvchining mavzu bo'yicha kirish so'zi - 10 daqiqa;
2. Magistratura talabalarining yangi pedagogik texnologiyalar (keys-stadi, bumerang, klaster) yordamida darsga tayyorligini tekshirish -30 daqiqa;
3. O'qituvchining mavzu bo'yicha magistratura talabalarining bergan javoblariga harab, yo'l qo'yilgan xatoliklarni tuzatib, javoblarni umumlashtiradi - 20 daqiqa;
4. Mavzu bo'yicha ma'lumotlar, nazariy bilimlar, amaliy ko'nikmalar, ularning xalharo talablar darajasiga mosligi, ayni dori preparatlarining sifat nazorati haqida o'qituvchining tushuntirishi – 60 daqiqa;
5. Mavzu bo'yicha magistratura talabalarining mustaqil ishi (Amalga oshirilgan tahlil protokolini rasmiylashtirish) - 40 daqiqa;
6. Bajirilgan ishni qabul qilish - 20 daqiqa.

Jami: 180 daqiqa.

“Keys-stadi” usuli

Keys-stadi interaktiv ta'lim usuli sifatida tinglovchilar tomonidan eng afzal ko'riladigan metodlar qatoriga kirmoqda. Ushbu texnologiya asosan farmatsevtika fanlaridan dars beruvchi o'qituvchi va tinglovchilarning umumiy intellektual va kommunikativ salohiyatini rivojlantirishga qaratilgan.

Buning sababi sifatida ushbu metod tinglovchilarga tashabbus bildirish, nazariy holatni o'zlashtirishda hamda amaliy ko'nikmalarni shakllantirishda mustaqillikka ega bo'lish imkoniyatini berishida ko'rish mumkin. O'z navbatida vaziyatlarning analizi (tahlili) tinglovchilarning kasbiy shakllanish jarayoniga kuchli ta'sir o'tkaza olishi, ularning kasbiy jixatdan “ulg'ayishiga” xizmat qilishi, ta'lim olishga nisbatan qiziqish va ijobiy motivatsiyaning shakllantirishi alohida ahamiyatga ega. Keyslar metodi o'qituvchining tafakkur turi sifatida, alohida paradigma ko'rinishida gavdalanib, ijodiy salohiyatni rivojlantirish, noan'anaviy tarzda fikrlash imkoniyatini beradi.

“Keys-stadi” metodini amalga oshirish bosqichlari

Ish bosqichlari	Faoliyat shakli va mazmuni
1-bosqich: Keys va uning axborot ta'minoti bilan tanishtirish	<ul style="list-style-type: none">•yakka tartibdagi audio-vizual ish;•keys bilan tanishish(matnli, audio yoki media shaklda);•axborotni umumlashtirish;•axborot tahlili;

	<ul style="list-style-type: none"> •muammolarni aniqlash
2-bosqich: Keysni aniqlash-tirish va o'quv topshirig'ni belgilash	<ul style="list-style-type: none"> •individual va guruhda ishlash; •muammolarni dolzarblik ierarxiyasini aniqlash; •asosiy muammoli vaziyatni belgilash
3-bosqich: Keysdagi asosiy muammoni tahlil etish orqali o'quv topshirig'ining echimini izlash, hal etish yo'llarini ishlab chiqish	<ul style="list-style-type: none"> •individual va guruhda ishlash; •muqobil echim yo'llarini ishlab chiqish; •har bir echimning imkoniyatlari va to'siqlarni tahlil qilish; •muqobil echimlarni tanlash
4-bosqich: Keys echimini echimini shakllantirish va asoslash, taqdimot.	<ul style="list-style-type: none"> •yakka va guruhda ishlash; •muqobil variantlarni amalda qo'llash imkoniyatlarini asoslash; •ijodiy-loyiha taqdimotini tayyorlash; •yakuniy xulosa va vaziyat echimining amaliy aspektlarini yoritish

“Bumerang” metodi

1-bosqich. Talabalar har biri 4-5 kishidan iborat bo'lgan kichik guruhlariga bo'linishadi. So'ngra yozma tarqatma materiallar har bir talabaga tarqatiladi. Bu vaziyatda umumiy mavzu bir nechta kichik mavzularga bo'linadi. Shunday qilib, har bir guruh a'zosi turli xil tarqatma materiallarga ega bo'ladi. Talabalar 10-15 daqiqa ichida olingan materiallarni mustaqil ravishda o'rganadi va yodlaydi.

2-bosqich. Guruhdagi talabalarga raqam taqdim etiladi (agar guruhda 5 kishi bo'lsa, unda 1, 2, 3, 4, 5 tartibida) va raqamlar bo'yicha yangi guruhlar shakllanadi. Bir xil raqam olgan talabalar bitta guruhga birlashtiriladi.

3 bosqich. Talabalar o'z guruhlarida o'rgangan mavzularini muhokama qilishadi. So'ngra o'qituvchi 10 daqiqa davomida talabalarning og'zaki tayyorgarligini tekshiradi.

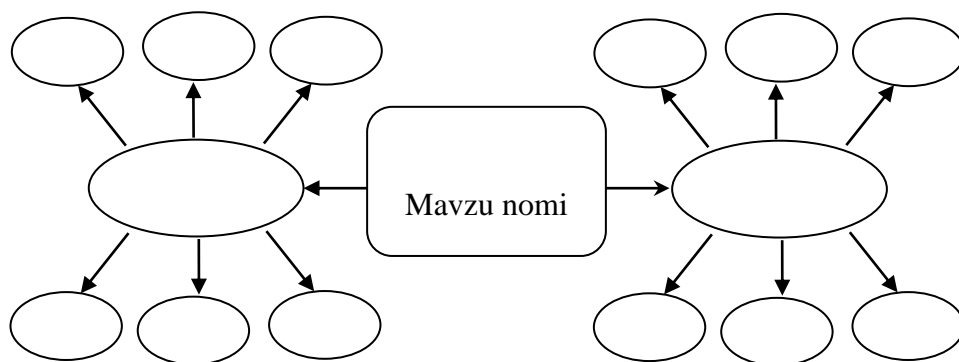
4-bosqich Savollar va mustaqil tayyorgarlik vazifalari bo'yicha (10 daqiqa) yozma nazorat ishi olinadi va talabalar reyting tizimi bo'yicha baholanadi.

“Klaster” metodi

Klaster tushunchasi "aloqa" atamasiga mos kelib, tashviqot, tushuntirish, fikrlash bosqichlaridagi laboratoriya ishlarida qo'llaniladi.

Tashviqot jarayonida talabalarning tayyorgarlik darajasi aniqlanadi. Tushuntirish jarayoni esa ularning bilim darajasini belgilaydi. Klaster tuzishdan asosiy talabalarning erkin fikrlashiga ta'sir qilishdir. Dastlab, muhokama mavzusi doskada yoki qog'ozda yozib ko'rsatiladi. Keyinchalik, tanlangan mavzuga tegishli kalit so'zlar aniqlanadi. Klaster grafika, diagramma, daraxt va turli shakllar ko'rinishida yaratilishi mumkin.

Klasterni tuzgandan so'ng talabalar o'z natijalarini muhokama qiladilar va guruhga taqdim etadilar.



Tarqatma materiallar:

1. Me'yoriy-texnik hujjatlar (*ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Inson uchun qo'llaniladigan farmatsevtik mahsulotlarni ro'yhatdan o'tkazish bo'yicha texnik talablarni uyg'unlashtirishga oid halqaro konferensiya))*; *EMA (The European Medicines Agency) (Dori vositalari bo'yicha Evropa agentligi))*).
2. X va XI Davlat farmakopeyalari.
3. Berilgan mavzu bo'yicha uslubiy ko'rsatmalar.
4. Evroosiyo iqtisodiy kengashining 10 мая 2018y. № 69 Qarori va b.

Berilgan mavzu bo'yicha testlar.

1. Dori vositalarining barqarorligiga quyidagilar ta'sir qiladi:
 - A. atmosfera bosimi, harorat, qadoqlash materialining kimyoviy tarkibi
 - B. atmosfera bosimi, namlik, qadoqlash materialining kimyoviy tarkibi
 - C. atmosfera bosimi, yorug'lik, jarayon shartlariga muvofiqlik
 - D. yorug'lik, namlik, harorat, qadoqlash materialining kimyoviy tarkibi, jarayon shartlariga muvofiqlik
2. Dozalash shakllarining barqarorligini o'rganishga quyidagilarning qaysilari ta'sir ko'rsatadi?
 - A. harorat, stabilizatorlar, yorug'lik
 - B. harorat, yorug'lik, namlik
 - C. yordamchi moddalar, stabilizatorlar, qadoqlash materiallari
 - D. harorat, yorug'lik, namlik, yordamchi moddalar
 - E. harorat, yorug'lik, namlik, qadoqlash materiallari
3. Qaysi fizik omillar doriga salbiy ta'sir qiladi?
 - A. kislorod, atmosferadagi karbonat angidrid
 - B. mikroorganizmlar
 - C. PH o'zgarishi
 - D. yorug'lik, harorat, namlik
4. Qanday dorilar saqlash paytida yorug'likka nisbatan sezuvchan bo'ladi?
 - A. natriy bromid, kaliy bikarbonat, kaltsiy xlorid
 - B. benzilpenitsillin tuzlari, natriy oksatsillin

- C. nitritlar va nitratlar, fenol va aromatik aminlar
- D. temir (II) tuzlari, glitserin

5. Qanday dorilar saqlash paytida namlikka nisbatan sezuvchan bo'ladi?

- A. kaliy atsetat, glitserin, geksenal
- B. tokoferol asetat
- C. dibazol, pilokarpin, siyanokobalamin
- D. rezersin, prozerin, fiziostigmin

6. Qaysi dorilar namlik bilan gidrolizlanadi?

- A. natriy gidrokarbonat, analgin
- B. natriy etaminal, dimedrol
- C. tiamin xlorid, foliy kislotasi
- D. kaliy atsetat, glitserin

7. Saqlanish muddatini aniqlashning klassik usuli qanday?

- A. tezlashtirilgan eskirish
- B. saqlash muddati davomida normal sharoitda saqlash va dori vositasining o'zgarishini kuzatish
- C. tezlashtiruvchi kimyoviy reaksiyalarni qo'llash
- D. fizikaviy va kimyoviy omillar ta'sirida normal sharoitda saqlash

8. Tezlashtirilgan eskirish yo'li bilan dori vositalarining maksimal saqlash muddatini ko'rsating

- A. 3 oy
- B. 8 oy
- C. 6 oy
- D. 10 oy

9. Saqlanishning maksimal muddati nazariy jihatdan qanday aniqlanadi?

- A. 3 yil davomida normal sharoitda
- B. 5 yil davomida xona haroratida
- C. normal sharoitda
- D. 4 yil davomida 25 ° C da

10. Bir necha seriyadagi yaroqlilik muddatini belgilashda asosiy yaroqlilik sanasi qanday bo'ladi?

- A. Birinchi o'lchov seriyasining amal qilish muddati asosiy hisoblanadi.
- B. Bir necha saqlanish muddatining o'rtacha arifmetik qiymati
- C. Eng qisqa saqlanish muddati bo'lgan seriya asosiy sifatida qabul qilinadi
- D. Ushbu mezon o'zgarmaydi va seriyaga bog'liq bo'lmaydi

11. Nega yorug'likka sezuvchan moddalar quyug rangli shisha idishlarda saqlanadi?
- A. namlikdan saqlaydi
 - B. quyug rangli shisha yorug'likni yaxshi o'tkazadi
 - C. infraqizil diapazonidagi yorug'lik zaif fotokimyoviy faollikka ega bo'ladi va quyug rangli shisha faqat shu yorug'likni o'tkazadi
 - D. bu rang dori vositasining xavfsizligiga hech qanaqa ta'sir ko'rsatmaydi
12. Eritmalar saqlash uchun shisha idishlardan foydalanishda nimalarga e'tibor berish kerak?
- A. Shisha idishlardagi eritmaları kislotali bo'ladi
 - B. shisha idishlardagi eritmalar ishqorga aylanadi
 - C. Shisha idishlardagi eritmaları neytral holga keladi
 - D. hech qanday salbiy ta'sir kuzatilmaydi
13. Shishani zararsizlantirish uchun nima ishlatiladi?
- A. 1% HCl eritmasi
 - B. 3% NH₃ eritmasi
 - C. KMnO₄ ning 1% eritmasi
 - D. H₂SO₄ ning 1% eritmasi
14. Barqarorlikni yaxshilash uchun qanday eritmalardan foydalaniladi?
- A. 0,01M HCl
 - B. 0.001M HCl
 - C. 1M HCl
 - D. 0,1M HCl
15. Zaif organik asos va kuchli organik kislota hosil qilgan tarkibida alkaloidlar va azotli birikmalar bo'lgan ko'z tomchilarida qanday stabilizatorlar ishlatiladi?
- A. 0,1M HCl
 - B. HBO₃
 - C. 0,01M HCl
 - D. H₂SO₄.
16. Barqarorlikni yaxshilash uchun qanday antioksidantlardan foydalaniladi:
- A. CuSO₄, Hg (NO₃), NH₄NO₃
 - B. askorbin kislota, rongalit
 - C. FeSO₄, KNO₃, NaNO₃
 - D. NaHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃
17. Dori-darmonlar tarkibidagi Trilon B ning ta'siri qanday?
- A. so'rilishini kuchaytiradi
 - B. metall ionlarini komplekslarga birlashtiradigan begona moddalar sifatida

- C. barqarorlikka umuman ta'sir qilmaydi
- D. tashqi moddalar uchun kamaytiruvchi vosita sifatida ishlatiladi

18. Harorat oshishi bilan dori vositasining barqarorligi qaysi yo'nalishda o'zgaradi?

- A. barqarorlik oshadi
- B. barqarorlikka ta'sir qilmaydi
- C. salbiy
- D. barqarorligi atrof-muhit harorati bilan bog'liq emas

19. Havodagi kislorod ta'sirida dori vositasi qanday saqlanadi?

- A. ochiq
- B. to'la va mahkam yopilgan
- C. yarim to'ldirilgan
- D. qorong'i joyda

20. Dori vositasi kislorod ta'sirida qanday qilib beqaror saqlanadi?

- A. Yaxshi yopilgan shisha idishda
- B. kerosin bilan to'ldirilgan idishda
- C. Qorong'i idishda
- D. kerosin bilan to'ldirilgan yaxshi yopilgan idishda

21. Ergokalsiferolda yorug'lik ta'sirida qanday o'zgarishlar kuzatiladi?

- A. 7-degidroxolesterolga o'tadi
- B. xolekalsiferolga o'tadi
- C. ergosteringa o'tadi
- D. foliy kislotasini hosil qiladi

22. Tabletkalar uchun eng maqbul fizik saqlash sharoitlarini ko'rsating:

- A. tabletkalarni quruq joyda saqlash
- B. dorivor moddani polimer qadoqlarida saqlash
- C. aralashmalarning kamayishi
- D. faol moddaning fizik xususiyatlariga e'tibor berish

23. Antioksidant stabilizatorlarini ko'rsating:

- A. rongalit
- B. Fe tuzlari
- C. NH_3 tuzlari
- D. Trilon B

24. Antioksidantlarning dorining barqarorlashuvidagi ahamiyati?

- A. qayta tiklanadigan xususiyatlarga ega
- B. oksidlovchi, preparatni saqlaydi
- C. mikrobiologik ifloslanishdan himoya qiladi

D. yorug'likdan saqlaydi

25. Inyeksion eritmalar uchun qanday stabilizatorlar ishlatiladi?

- A. antioksidantlar
- B. qaytaruvchi moddalar
- C. gidroliz ingibitorlari
- D. mineral kislotalar
- E. barcha javoblar to'g'ri

26. 5% li askorbin kislota eritmasining stabilizatori nima?

- A. C_6H_5OH
- B. rezorsin
- C. metabisulfit Na
- D. metabisulfit Na yoki Na_2SO_3
- E. Na_2SO_3

27. Askorbin kislotaning 5% eritmasidagi stabilizator miqdori qanday aniqlanadi?

- A. iodometrik usulda
- B. iodatometrik usulda
- C. bromatometrik usulda
- D. neytralizatsiya orqali

28. Askorbin kislotaning 5% li eritmasida askorbin kislota miqdori qanday aniqlanadi?

- A. yodometrik usulda
- B. yodatometrik usulda
- C. bromatometrik usulda
- D. neytralizatsiya orqali
- E. formaldegidli yodometriya

29. Stabilizatorlar qanday guruhlarga bo'linadi?

- A. antioksidantlar
- B. qaytariluvchi moddalar
- C. gidrolizni to'xtatuvchilar
- D. buferli eritmalar
- E. barcha javoblar to'g'ri

30. Qanday antiseptik vositalar dorilarni barqaror qiladi?

- A. bor kislotasi, vodorod peroksid
- B. atropin sulfat, glyukoza eritmasi
- C. benzo kislotasi, fenol, xinazol, bor kislotasi, vodorod peroksid
- D. Trilon B, HCl, natriy xlorid

31. Tetrasiklin guruhining antibiotiklari qanday sharoitda saqlanadi?
- A. 14⁰C
 - B. xona haroratida
 - C. 6-8⁰C
 - D. 100⁰C
 - E. -2-3⁰C
32. Tarkibida vitamin mavjud dorilar qanday sharoitda saqlanadi?
- A. N₂ oqimida mahkamlangan, yorug'likdan himoyalangan ampulalarda
 - B. N₂ oqimida mahkamlangan, yorug'likdan himoyalangan, 20⁰C haroratdagi ampulalarda
 - C. yorug'likdan himoyalangan O₂ oqimida mahkamlangan, 50^C haroratdagi Ampulalarda
 - D. N₂ oqimida mahkamlangan, yorug'lik ostida, 5⁰C haroratdagi ampulalarda
 - E. O₂ oqimida mahkamlangan, yorug'likdan himoyalangan, 25⁰C haroratdagi ampulalarda
33. NaNO₂ ning saqlash shartlari qanday?
- A. qorong'i joyda
 - B. yaxshi yopilgan idishda
 - C. yaxshi yopilgan rangli shisha idishda
 - D. polimer idishda
 - E. Al silindrlarida
34. Riboflavin yorug'lik ta'sirida qaysi birikmaga aylanadi?
- A. foliy kislota, Trilon B
 - B. lumixrom, lumiflavin
 - C. kversetin, lumiflavin
 - D. lumixrom, foliy kislota
35. Bir martalik va ko'p martalik parenteral preparatlarga qanday konservantlar qo'shiladi?
- A. 0,1M HCl eritmasi
 - B. H₃BO₃
 - C. 0,5% SO₂ eritmasi
 - D. konservantlar qo'shilmaydi
 - E. 0,05% NH₃
36. 1% va 2% dibazol eritmalarini barqarorlashtirish uchun qanday stabilizator qo'shiladi?
- A. 0,1M HCl
 - B. 0,1M H₃BO₃
 - C. 0,1M H₂SO₃
 - D. 0,001M HCl

E. 0.0001M H_3BO_3

37. 10% va 20% kofeinli natriy benzoat eritmalarini barqarorlashtirish uchun qanday stabilizator qo'shiladi?

- A. 0,1M HCl
- B. 0,1M H_3BO_3
- C. 0,1M NaOH
- D. 0,1M H_2SO_3
- E. 0,001M HCl

38. Inyeksion eritmalarda stabilizatorlarning roli qanday bo'ladi?

- A. PH stabilizatorlari eritmasi
- B. oksidlovchilar
- C. qaytaruvchi vositalar yoki pH stabilizatorlari
- D. oksidlanishga to'sqinlik qilish
- E. gidrolizga qarshi himoya

39. Na_2SO_3 stabilizatorining askorbin kislota eritmasiga qo'shilgandagi roli qanday bo'ladi?

- A. oksidlanishga to'sqinlik qilish
- B. gidrolizga qarshi himoya
- C. Muhitning pH qiymatini saqlab turish
- D. tuz hosil bo'lishi uchun

40. Inyeksion novokain eritmasiga qo'shiladigan stabilizatorni ko'rsating:

- A. HCl
- B. 0,9% NaCl eritmasi
- C. KCl eritmasi
- D. Na_2HPO_4 eritmasi
- E. NaH_2PO_4 eritmasi

41. HCl ning novokain eritmasida stabilizator sifatidagi roli?

- A. tuz hosil qilish uchun
- B. cho'kindi asos hosil bo'lishining oldini olish uchun
- C. cho'kindi asos hosil qilish uchun
- D. gidroliz uchun

42. Agar stabilizator novokain eritmasiga kiritilmagan bo'lsa, bu quyidagi hodisa sodir bo'ladi:

- A. cho'kindi asosning tushishi
- B. gidroliz
- C. parchalanish
- D. oksidlanish
- E. qaytarilish

43. Morfin eritmasining barqarorligini oshiruvchi reaktivni ko'rsating:

- A. natriy vodorod fosfat
- B. natriy digidrofosfat
- C. natriy metabisulfit
- D. ammoniy xlorid
- E. HCl eritmasi

44. Ushbu birikmalarning qaysi biri inyektsiya eritmalari uchun stabilizator sifatida ishlatiladi?

- A. kaliy karbonat
- B. kaliya bikarbonat
- C. kaliy vodorod fosfat
- D. natriy metabisulfit
- E. natriy arsenat

45. 30% li $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ inyektsion eritmasini tayyorlash uchun qanday stabilizator ishlatiladi?

- A. natriy gidrokarbonat
- B. natriy sulfit
- C. natriy metabisulfit
- D. natriy arsenat
- E. natriy xlorid

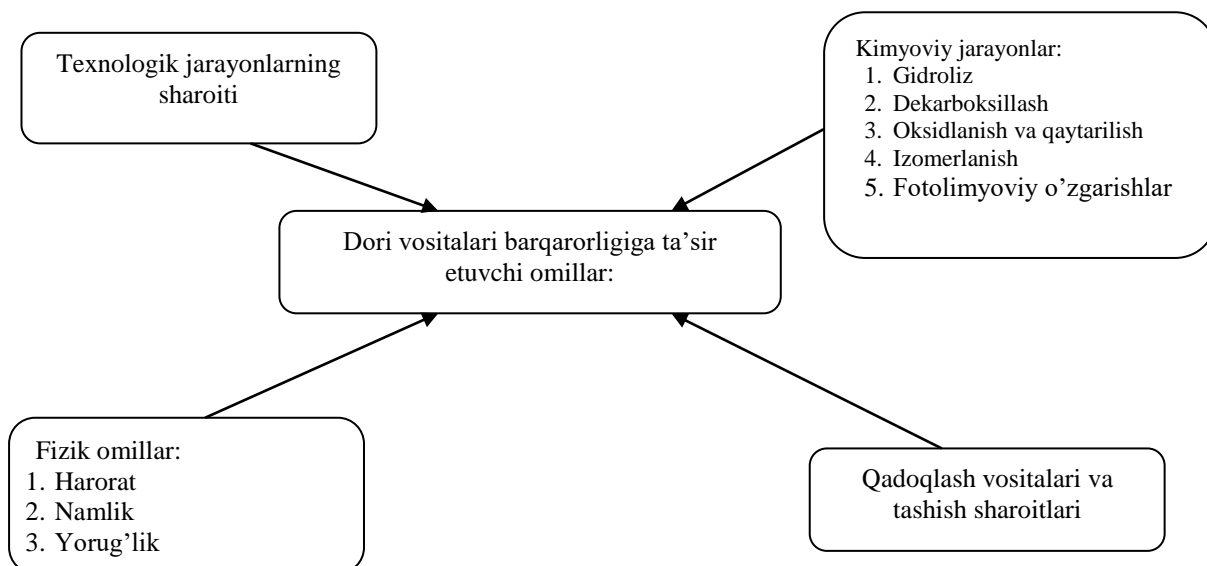
1-Amaliy dars. Dori vositalarining turg'unligiga ta'sir etuvchi omillar. Ularni bartaraf etish usullari.

Darsning maqsadi: Talaba dori vositalarining barqarorligiga ta'sir etuvchi omillardan texnologik jarayonlar, kimyoviy jarayonlar, fizik omillar va qadoqlash vositalari haqida to'liq ma'lumotga ega bolishi zarur. Ularni bartaraf etish yo'llarini o'rganish.

Sog'liqni saqlash va ijtimoiy rivojlanish vazirligining 750-sonli buyrug'iga binoan, dori mahsulotlarini ro'yxatdan o'tkazish doirasida yoki dori vositasini ishlab chiqarishda foydalanilmaydigan farmatsevtik moddani dori vositalarining davlat reestriga kiritish davrida dori vositalarining sifatini tekshirishda, belgilangan saqlash sharoitlarini asoslash uchun talabgorning barcha e'lon qilingan qadoqlash turlarida dori vositalarining yaroqlilik muddatini belgilash to'g'risidagi ma'lumotlari baholanadi.

Dori vositalarining barqarorligiga 4 turdagi omillar ta'sir qiladi:

1. Texnologik jarayon shartlari
2. Tashish shartlari va qadoqlash materiallari
3. Fizik omillar: 1. Harorat rejimi 2. Namlik 3. Yorug'lik.
4. Kimyoviy jarayonlar 1. Gidroliz 2. Dekabroksillanish 3. Oksidlanish va qaytarilish 4. Izomerizatsiya 5. Fotokimyoviy destruksiya

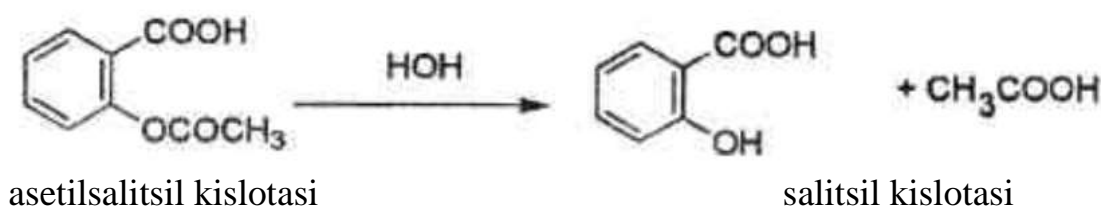


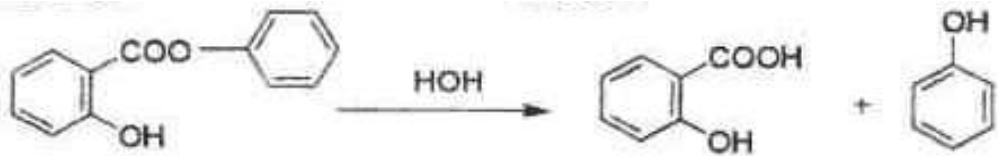
Fizik omillar.

Harorat rejimining ta'siri: harorat oshishi bilan birga kimyoviy reaksiyalar tezligi ham keskin oshadi. Agar harorat koeffitsienti 2 ga teng bo'lsa, reaktiv moddalar 20 dan 100 ° C gacha qizdirilganda reaksiya tezligi 256 marta ko'payadi. Bu ba'zi dori preparatlarini saqlash uchun maqbul harorat sharoitlarini yaratish zarurligini anglatadi. Masalan, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ ni yuqori haroratda saqlash kristallanish suvining yo'q qilinishiga olib keladi, bu preparat sifatiga ta'sir qiladi, xususan, preparatning konsentratsiyasi oshadi, shuningdek fizik xususiyatlari o'zgaradi (kristall shakli, eruvchanligi va boshqalar).

Haroratning pasayishi dori vositalariga boshqacha ta'sir qiladi. Shunday qilib, tarkibida 0,1% adrenalin gidroxloridi, 25-40% glyukoza, 25% magnezium sulfat, 10% kaltsiy xlorid, 5% efedrin gidroxlorid, 2% novokain bo'lgan ampulali eritmalar haroratni -43 ° C gacha pasaytirganda ham o'z sifatlarini saqlab qoladi. Shu bilan birga, ba'zi boshqa dorilar 0 ° dan past haroratlarda parchalanadi va ba'zi antibiotiklarning eritmaları (kanamitsin sulfat, eritromitsin va boshqalar) 6 dan 20 ° C gacha bo'lgan haroratda bir necha kun ichida yemiriladi.

Namlik ta'siri: odatda harorat ko'tarilishi bilan birgalikdagi past havo namligi dori vositalaridagi kristallanish suvi miqdorini kamaytiradi. Havoning yuqori namligi gigroskopik dori vositalarining fizik xususiyatlariga ta'sir qiladi, gidroliz kabi kimyoviy jarayonlarni tezlashtiradi. Natijada preparatning ko'rinishi, rangi, konsentratsiyasi o'zgarish yuz beradi. Ushbu jarayonlar natijasida parchalanish mahsulotlari hosil bo'ladi va farmakologik faolligi pasayadi. Masalan, tarkibida ester birikmasi, aminoglikozidlar va glikozidlarni o'z ichiga olgan dorivor moddalar namlik ta'sirida osonlikcha gidrolizlanadi.

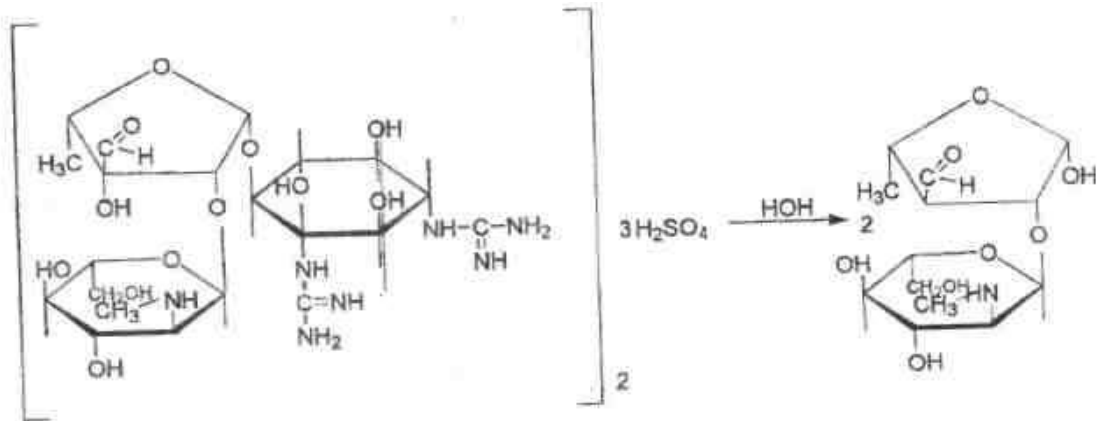




Fenil salitsilat

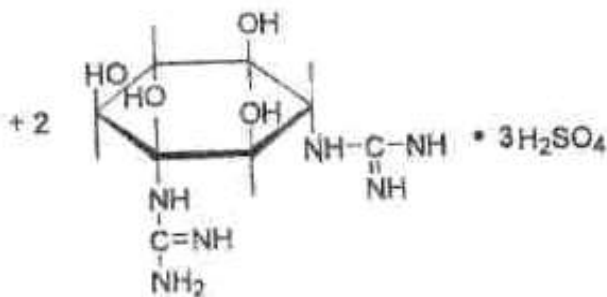
salitsil kislotasi

fenol



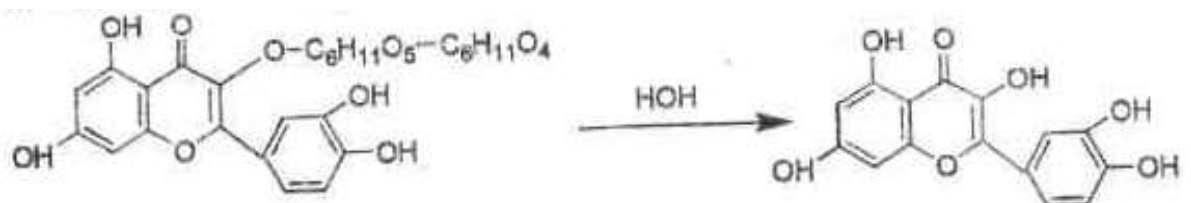
streptomitsin sulfat

streptobiosamin



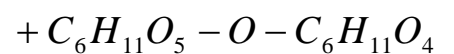
streptidin

Rutin, fenilxroman hosilasi bo'lib, namlik ta'sirida aglikon (kversetin) va shakar (ramnoz, glyukoza) qismlariga gidrolizlanadi.



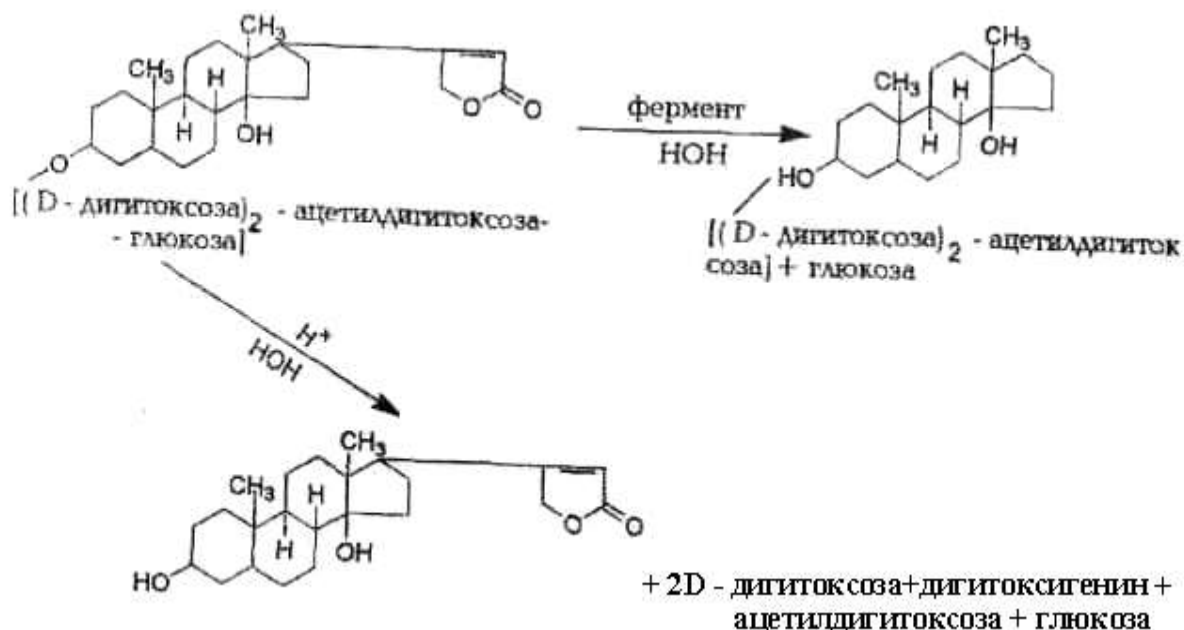
Rutin
(3,5,7,3,4-pentaoksflavon)

kversetin



Namlik ta'sirida yurak glikozidlaridan olingan dorilar fermentativ gidrolizga uchraydi va tegishli glikozidlar yoki aglikonlarni hosil qiladi. Gidroliz mahsulotlari

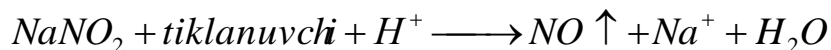
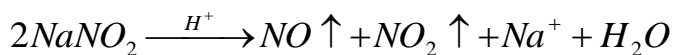
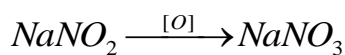
asl glikozidlarga qaraganda nisbatan past farmakologik faollikka ega bo'lishi mumkin.



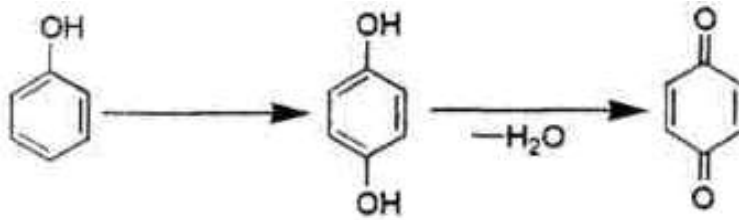
Yorug'lik ta'siri: Odatda yorug'lik ta'sirida parchalanish tezlashadi. Quruq kristalli moddalar eritmalarga qaraganda yorug'likka ancha chidamli bo'ladi. Yorug'lik ta'siri kimyoviy jarayonlarni faollashtiradigan katalizatorlar bilan birgalikda kuchayadi. Kristalli moddalardagi fotokatalitik jarayonlar faqat sirt qatlamida sodir bo'ladi.

Fenollar, ominlar, sulfanilamidlar bilan bog'liq ba'zi dorilar yorug'likda saqlanganda kristallarning rangi va shakli o'zgaradi. Boshqa esa dorilar yorug'likda qorong'ilikka qaraganda yaxshiroq saqlanadi (yodning 10% spirtli eritmasi). Tarkibida temir (II) tuzlari mavjud bo'lgan preparatlar barqaror bo'lib, boshqa dori vositalarining yorug'likka chidamliligini oshiradi.

Masalan, natriy nitrit qorong'i, yaxshi berkitilgan idishlarda saqlanishi kerak. Ushbu preparatni noto'g'ri saqlash oksidlanish-qaytarilish jarayonlarining kuchayishiga olib keladi.



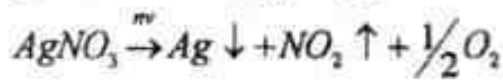
Yorug'lik ta'siridagi tarkibida fenol gidroksil guruhi mavjud bo'lgan preparatlarning oksidlanish jarayonlarida o'sish kuzatiladi.



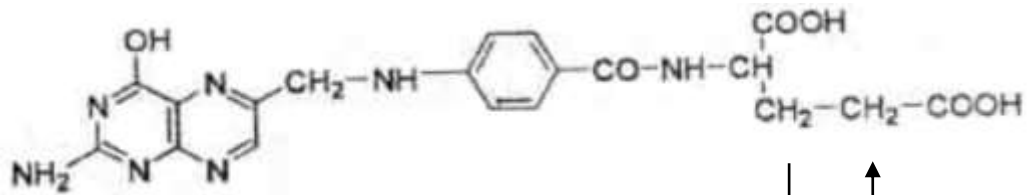
Natriy tiosulfat preparati yorug'lik ta'sirida osongina parchalanadi.



Kumush nitratning parchalanishi esa quyidagicha sodir bo'ladi:

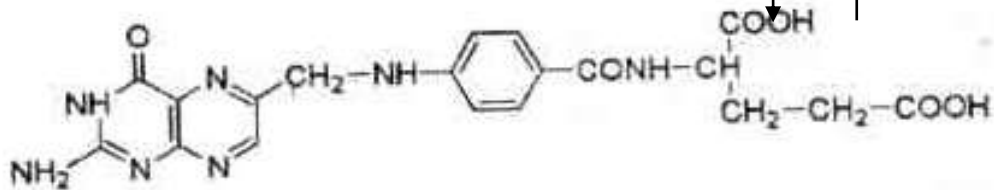


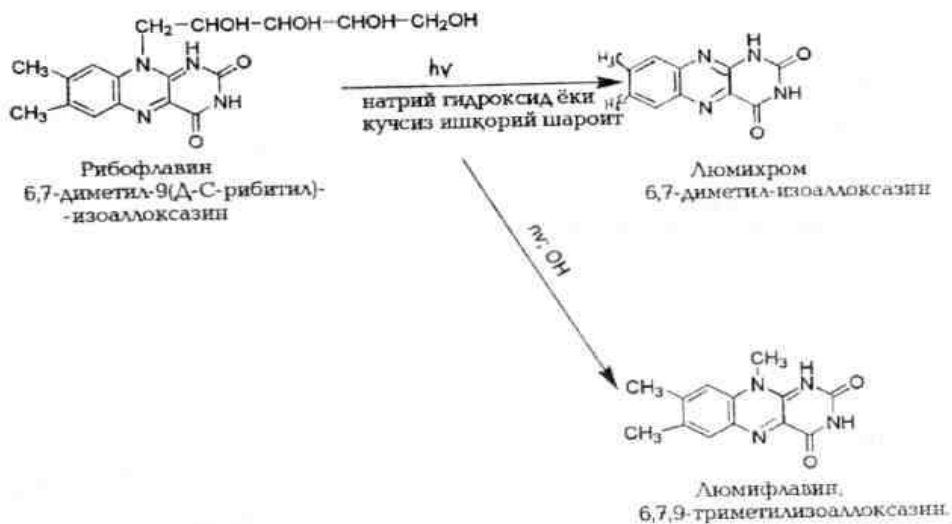
Folik kislota va riboflavin yorug'lik ta'sirida navbati bilan izomerizatsiya va oksidlanish jarayonlari tufayli o'zlarining farmakologik faolligini yo'qotadi.



Fol kislota

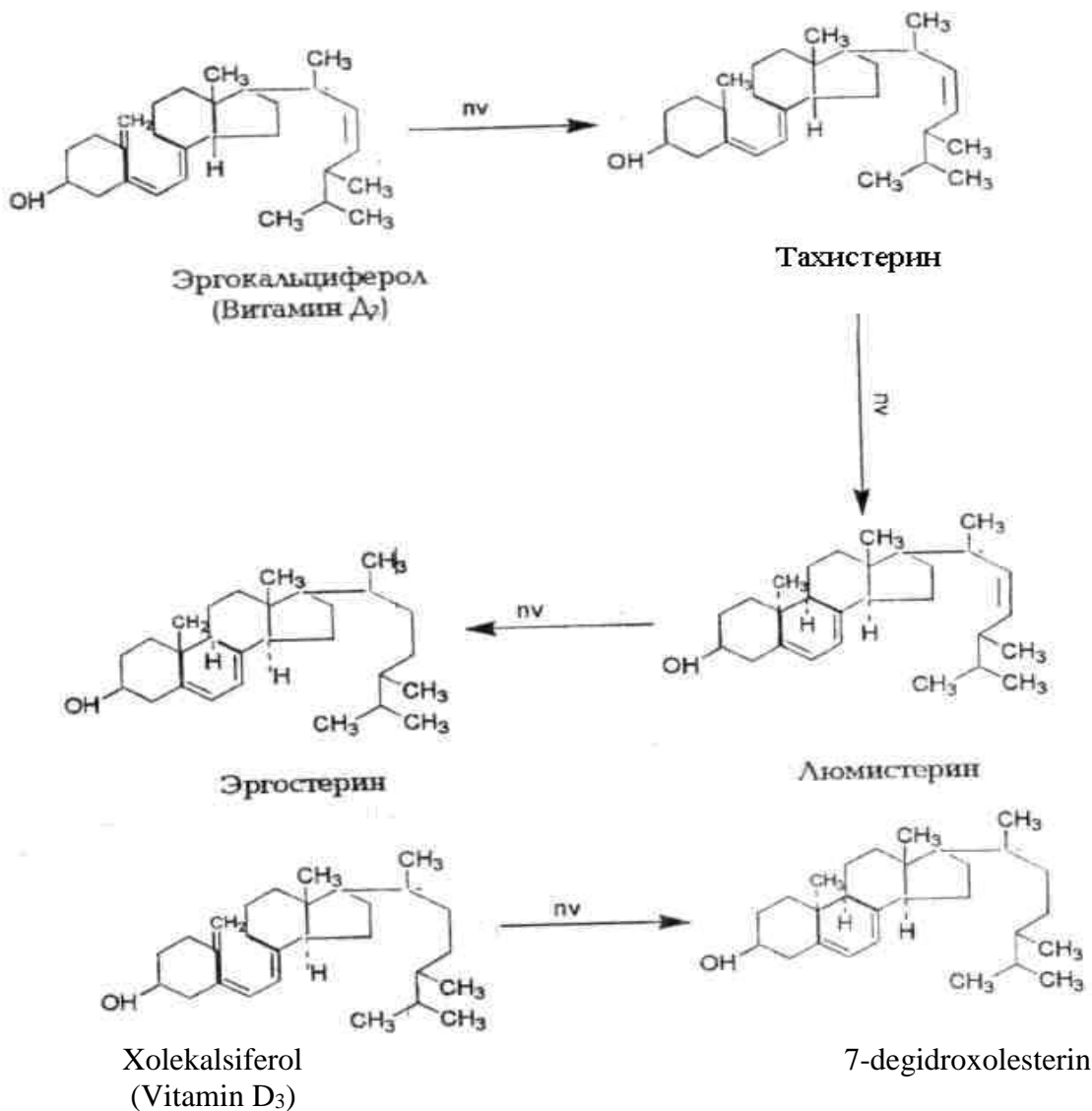
N (2-amino-4-oksi-6-pteridin)-metilenamin)-
-benzoil-l-(+)- glyutamin kislota





Bunda hosil bo'lgan lumixrom sariq rangda bo'lib, ultrabinafsha nurida lyuminestsentsiya xususiyatini yo'qotadi va lumiflavin sariq-yashil rangga ega bo'lib, lyuminestsentsiya hosil qiladi.

Steroid birikmalari, sikloheksenil-etilinhidrin hosilalari ham yorug'lik ta'sirida o'z tuzilish formulalarini osongina o'zgartiradilar.



Kimyoviy omillar.

Dori vositalarini saqlash jarayonida yuz beradigan kimyoviy jarayonlar murakkab va xilma-xil bo'lib, fizik omillar (harorat, yorug'lik, namlik) ta'siri bilan chambarchas bog'liq. Ushbu jarayonlarning mexanizmi va tezligini bilish kimyoviy reaksiyalarni bartaraf qilish yoki sekinlashtirishga, buning ortidan dori barqarorligini oshirishga imkon beradi.

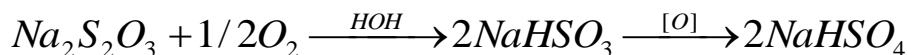
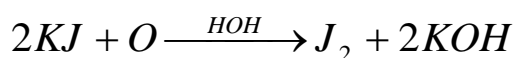
Dori-darmonlarni saqlash vaqtida gidroliz, oksidlanish-qaytarilish, dekarboksillanish, fotokimyoviy destruksiya, izomerizatsiya kabi reaksiyalar yuzaga keladi.

Gidroliz jarayoni. Ushbu jarayon ko'pincha dori vositalari, ester hosilalari, amidlar, laktonlar, laktamalar, imidlar, uretanlar, ureidlar va boshqa kimyoviy birikmalar sinflarini saqlash paytida yuz beradi. Ba'zi qattiq ko'rinishdagi dori vositalari ham yuqori harorat va namlik natijasida gidrolizlanadi. Gidroliz jarayoni metall tuzlari (mis, rux, temir va boshqalar) izlari mavjud bo'lganda sezilarli darajada faollashadi. Eritmalardagi dori vositalarining gidrolizlanish tezligiga eng muhim ta'sirni erituvchilar va muhitning pH qiymati ko'rsatadi. Dori-darmonlarni gidrolizlash jarayonida yuzaga keladigan kimyoviy reaksiyalar va o'zgarishlar yuqorida keltirilgan.

Oksidlanish jarayoni dori vositalari parchalanishining sabablaridan biridir. Ulardan ba'zilari (fenollarning hosilalari) oksidlanib, qattiq holatga keladi. Modda eritilganida oksidlanish jarayoni sezilarli darajada kuchayadi. Faol regenerativ xususiyatlarini namoyish etadigan dori vositalari (aldegidlar, gidrazidlar, fenotiyazin hosilalari va boshqalar) oson oksidlanadi. Oksidlanish belgilari - dorivor modda yoki uning eritmasi rangining o'zgarishi, xira rang paydo bo'lishi.

Oksidlanishni keltirib chiqaradigan asosiy omil havodagi kisloroddir. Oksidlanish jarayoni yuqori harorat va namlikda, shuningdek ultrabinafsha nurlanishida sezilarli darajada faollashadi.

Ko'pgina noorganik moddalar kislorod ta'sirida oson oksidlanadi. Masalan,



Ayniqsa oksidlanish jarayoni og'ir metallarning turli xil aralashmalari, xususan temir (III), mis (II), qo'rg'oshin, nikel va boshqalar bilan katalizlanadi.

Izomerizatsiya jarayoni. Ratsemizatsiya reaksiyalari (ratsematlarning shakllanishi) optik faolligi bo'lgan dorilarning farmakologik ta'sirining sezilarli darajada pasayishiga sabab bo'ladi. Optik izomerlar bir-biridan farmakologik faolligiga ko'ra bir necha marta farq qiladi. Masalan, adrenalinning levorotatsion optik izomerasi dekstrorotatorga qaraganda 15-20 baravar faolroq bo'ladi. Shuning uchun L-izomer tibbiyot amaliyotida qo'llaniladi. Adrenalin eritmasida rasemizatsiya jarayoni asta-sekin sodir bo'ladi – har ikkala izomer aralashmasining hosil bo'ladi. Ushbu jarayon preparat faolligining sezilarli pasayishiga olib keladi.

Qabul qilish, saqlash va tashish shartlarining dori vositalarining barqarorligiga ta'siri

Dori vositalarining barqarorligi ko'p jihatdan ularning texnologik jarayonlari shartlariga muvofiqligiga bog'liq. Bu vaziyatda dastlabki sintez mahsulotlarining, erituvchilarning tozalik darajasi, uskunaning texnik holati, oraliq sintez mahsulotlarini tozalash bo'yicha ishlab chiqarish reglamentiga rioya qilinishi, shuningdek dozalash shakllarini olish uchun ishlatiladigan dastlabki moddalar sifati muhim rol o'ynaydi. Ushbu omillar ikkinchi darajali kimyoviy reaksiyalarni keltirib chiqarishi, yakuniy mahsulotning kerakli darajadagi tozaligi va barqarorligini buzadigan moddalar paydo bo'lishiga olib kelishi mumkin. Natijada paydo bo'lgan dori vositasining barcha parametrlar bo'yicha Normativ-huquqiy xujjatlar talablariga to'liq mos kelishi juda muhimdir.

Ma'lumki, polimorfik shakllar barqarorligi bilan farq qiladi. Dorilarni saqlash paytida bir polimorfik shaklni boshqasiga, yanada barqaroriga aylantirish jarayoni sodir bo'lishi mumkin. Shu bilan birga, beqaror polimorfik shakllar (xususan, sulfanilamidlar, barbituratlar, steroid gormonlar) ham kimyoviy, ham farmakologik faolligi bilan ajralib turadi. Bu yanada faol polimorfik shakllarni barqarorlashtirish usullarini ishlab chiqishni taqozo etadi. Fizikaviy va kimyoviy omillarning dori vositalarining barqarorligiga ta'sirini hisobga olgan holda, saqlanish sharoitlari muhim ahamiyatga ega degan xulosaga kelish mumkin.

Shunday qilib, agar dori vositasini atmosferadagi kislorod va ortiqcha namlikning oksidlovchi ta'siridan himoya qilish zarur bo'lsa, me'yoriy hujjatlarda uni yaxshilab yopilgan idishda yoki tiqinli shishalarda saqlash kerakligini aytiladi. Yemirilish jarayoni yorug'lik ta'siri ostida sodir bo'lganda, uni yorug'likdan himoyalangan joyda yoki yaxshi yopilgan to'q sariq rangli shisha idishlarda saqlash zarurligi ko'rsatiladi. Agar yorug'lik ham, namlik ham barqarorlikka ta'sir qilsa, uni yorug'lik va namlikdan saqlaydigan idishda saqlash kerakligi ko'rsatilgan. Shuningdek, dori vositalari yorug'lik, namlik, harorat ta'sirida yo'q bo'lib ketganda, uni yaxshi yopilgan to'q sariq rangli shisha idishlarda, qorong'i va salqin joyda saqlash kerakligi ko'rsatilgan.

Masalan, rux-insulin suspenziyasi neytral shisha flakonlarda, metall prokatli rezina tiqinlar bilan yopilgan holda, $+1$ dan $+10$ ° C gacha bo'lgan haroratda saqlanishi kerak. Insulin preparatlarining muzlashiga yo'l qo'yib bo'lmaydi.

Retinol asetat azot oqimiga muhrlangan ampulalarda, yorug'likdan himoyalangan, $+5$ ° C dan yuqori bo'lmagan haroratda saqlanadi, tiamin preparatlarini esa metall bilan aloqa qilishiga yo'l qo'ymasdan, yopiq idishda, nurdan himoyalangan holda saqlash kerak. Zardoblar, vaksinalar, bakteriofaglar $+4$ dan -10 ° C gacha bo'lgan haroratda saqlanadi. Salqin va quruq joyda, namlikka chidamli materiallardan yasalgan (shisha, metall, alyuminiy folga, zich plastik) mahkam yopiq idishda saqlanib, atmosferadagi suv bug'lari ta'siridan himoya qilinadi. Gigroskopik xususiyatlari aniq bo'lgan dorilar (kaltsiy xlorid, kaliy xlorid, dimedrol, barbamil va boshqalar) germetik muhrlangan tiqinli shisha idishlarda saqlanishi kerak.

Bir qator dorilar saqlash paytida bug'lanib ketishi mumkin (yod, yodoform, kamfora, bromkamfor, mentol, timol, xloralgidrat, metil salitsilat). Bu turdagi dorilar salqin joyda, uchuvchan moddalarni o'tkazmaydigan, germetik yopiq idishda saqlanishi kerak. Ushbu guruhga etil spirti, spirtli maxsulotlar, turli xil dorivor moddalarning eritmalari, uchuvchan moddalarning eritmalari (ammiak, formaldegid, vodorod xlorid, efir moylari), meyoriy xujjatlarga ko'ra namlikning quyi chegarasi tartibga solinadigan dori vositalari va uchuvchan moddalar (yodoform, natriy gidrokarbonat, vodorod peroksid, xloramin B) hosil bo'lishi bilan ajralib chiqadigan dori vositalari. Kristal gidratlar havoning namligiga qarab namlikni yo'qotishi yoki o'ziga jalb qilishi mumkin, ammo har qanday holatda ham bu preparatning sifatini buzilishiga sabab bo'lishi mumkin. Shuning uchun kristal gidratlarni germetik yopiq idishda, salqin joyda va nisbiy namligi 50-65% bo'lgan xonada saqlash kerak.

Ba'zi dorilarni esa havoning yuqori haroratidan himoya qilish kerak. Bular qatoriga saqlash jarayonida eriydigan va uchuvchan dori vositalari, shuningdek tarkibida vitaminlar, glikozidlar, gormonlar, antibiotiklar, bakteriyalar, organopreparatlar mavjud bo'lgan dori vositalari kiradi. Ushbu dori vositalari guruhlari xona haroratida (18-20 °C) yoki undan ham pastroq haroratda (12-15 dan 3-5 °C gacha) saqlanishi kerak. Bu haqida yorliqda yoki preparatni qo'llash bo'yicha ko'rsatmalarda ko'rsatib o'tiladi.

Bir qator dorilarni saqlash paytida esa past harorat ta'siridan himoya qilish kerak, chunki bu ularning fizik-kimyoviy xususiyatlarini o'zgartirishi mumkin. (40% formaldegid eritmasi, insulin eritmalari, yog'lar va boshqalar). Dorilar saqlanayotgan hudud yaqin atrofida chiqayotgan gazlar ham dori-darmonlarga ta'sir ko'rsatishi mumkin. Molekuladagi to'yinmagan bog'lanishlarni o'z ichiga olgan preparatlar, jumladan fenol va polifenollarning hosilalari, tiollar va tioefir yoki tioketon oltingugurtni o'z ichiga olgan preparatlar, shuningdek fermentlar, organik preparatlar atmosfera kislorodi ta'siridan saqlanishi zarur. Kuchli hidga ega bo'lgan dorivor moddalar izolyatsiya qilingan holda, germetik yopiq idishda, hidning kirishiga to'sqinlik qiladigan joyda, qorong'i va salqin xonada saqlanishi kerak.

Dori vositalarini tashishda yuqoridagi fizik, kimyoviy omillar hisobga olinishi kerak. Chunki, transport paytida faslga qarab, tashilayotgan moddalar transport vositalarining har xil turlari eng yuqori yoki aksincha, past haroratga ta'sir qiladi. Bunday holatda haroratning o'zgarishi bir necha o'n darajaga yetadi. Shuning uchun ayrim xorijiy firmalar dorilarning barqarorligini har xil haroratda (5 dan 55 C gacha) va nisbiy namlikda (50 dan 90% gacha) sinovdan o'tkazib, keyin eksportga yo'naltirishadi.

Qadoqlash materiali kimyoviy tarkibining dorilar barqarorligiga ta'siri

Dori vositalarining barqarorligi ko'p jihatdan qadoqlash materialining kimyoviy tarkibi va xususiyatlariga bog'liq. Metall, shisha, polimer, kauchuk, odatda, dori-darmonlarni qadoqlash materiallari sifatida ishlatiladi, ulardan turli xil

idishlar yoki paketlar tayyorlanadi. Ushbu moddalarning har biri turli xil xususiyatlarga ega.

Qalayli tunuka va alyumniy ko'pincha tuba ishlab chiqarishda qo'llaniladi. Mazlar, kremlar, pastalar odatda tubalarda saqlanadi. Dori va qadoqdagi metall o'rtasida yuzaga kelishi mumkin bo'lgan kimyoviy reaksiyalar to'g'risida aniq ma'lumotga ega bo'lish juda muhimdir.

Shisha qadoqlash materiali sifatida ko'plab dori vositalari bilan reaksiyaga kirishmasligi bilan mashxur. Germetik qadoqdagi shisha dorini atmosferadagi namlik, kislorod va boshqalar ta'siridan himoya qiladi.

Shishaning rangi ultrabinafsha nurlanishining oldini olish uchun muhim hisoblanadi. Rangsiz shisha to'lqin uzunligi 300 nm dan oshadigan nurlardan saqlasa, to'q sariq rang nurlanishni 470 nm gacha kechiktiradi. Shuning uchun to'q sariq rangli shisha preparatni fotokimyoviy yemirilishdan bir necha marta yaxshiroq himoya qiladi. Shisha qadoq ichidagi muhitning pH qiymatining oshishi dorining farmakologik faolligini yo'qotishiga olib kelishi mumkin. Ishqoriy muhitda (vitaminlar, antibiotiklar, glikozidlar) osongina faolsizlantiriladigan juda faol dorivor moddalarning kichik dozalarini saqlashda shishaning bu xususiyatlarini hisobga olish ayniqsa muhimdir. Bundan tashqari, ishqoriy muhitda organik asoslarni tuzlaridan cho'ktirish jarayoni sodir bo'lishi, shuningdek fenolik gidroksillarning oksidlanishi sezilarli darajada tezlashishi mumkin. Shishaning ishqoriyligi ham mikroflorani rivojlanishiga hissa qo'shishi mumkin.

So'nggi paytlarda polimerlar dori-darmonlarni qadoqlash materiallari sifatida keng qo'llanilmoqda. Masalan, polietilen, polipropilen, polivinilxlorid va boshqalar. Qadoq uchun ishlatiladigan polimer materiallari kislorod, karbonat anhidrid, tashqi muhit tarkibidagi suv bug'lari, shuningdek mikroorganizmlarni o'tkazmasligi kerak. Ularning polimer qadoqlariga o'tishi antibiotiklarning (penitsillin, streptomitsin va boshqalarni) juda tez faolligini yo'qotishiga sabab bo'ladi.

Kauchuk dori-darmonlarni qadoqlashda tiqin sifatida ishlatiladi. Ma'lumki, kauchuklarda turli xil birikmalar mavjud bo'lib, ular dori barqarorligining sezilarli o'zgarishiga olib kelishi mumkin. Ushbu birikmalar yuvilayotganda nafaqat dori-darmonlarning sifatini buzishi, balki ular bilan kimyoviy reaksiyalarga kirishi yoki dori-darmonlarni parchalash (gidroliz, oksidlanish, qaytarilish va boshqalar) uchun katalizator vazifasini o'tashi mumkin. Biroq, IR-25 tabiiy kauchuk yoki IR-119 markali butil kauchuk asosida tayyorlangan yuqori polimer materiallari ham mavjud, shuningdek, polikarbonatlar asosida tayyorlangan polimerlar sterilizatsiya va saqlash paytida inyeksiya uchun eritmalarining barqarorligiga sezilarli ta'sir ko'rsatmaydi. 12 oy davomida 0,9% natriy xlorid eritmasi, 25% magniy sulfat eritmasi, 10% kaltsiy xlorid eritmasi, 10% kofein natriy benzoat eritmasi, 30% natriy tiosulfat eritmasi nafaqat barqaror, balki steril bo'lib qoldi. Bundan tashqari, ushbu polimer paketlarda nafaqat suvli, balki suvli-spirтли va yog'li eritmalar ham barqaror bo'lib chiqdi. Polivinilxloriddan tayyorlangan idishlar (-8 °C da) 0,9% natriy xlorid eritmasi va 5% glyukoza eritmasining barqarorligini 2 yil saqlaydi.

2- Amaliy dars. Dori preparatlarini yaroqlilik muddatini aniqlash usullari. Stabilizator qo'shib tayyorlanadigan dori turlari

Ishning maqsadi: Talabarga Stabilizatorlar va ularning turlari haqida tushuncha berish. Stabilizator qo'shib dori vositalari tayyorlanish turlari va tahlilini o'rganish.

Barqarorlikning 3 usuli mavjud: fizik, kimyoviy va antimikrob.

Fizik usullar dori vositalarining barqarorligiga ta'sir qiluvchi tashqi omillardan ajratishga asoslanadi. Dori vositalarining parchalanishi paytida yuzaga keladigan kimyoviy jarayonlarni (gidroliz, oksidlanish-qaytarilish, izomerizatsiya va boshqalar) sekinlashtirish, shuningdek, dori vositalarining mikroblifloslanishini oldini olish uchun fizik usullardan foydalaniladi. Shunday qilib, gidroliz reaksiyasining sekinlashishiga dorilar namligini maksimal darajada pasayishi orqali erishish mumkin. Bu odatda dori umrini o'n baravar oshirishga imkon beradi. Masalan, namlik bo'lmagan taqdirda epinefrin gidroxloridning tabletkalardagi barqarorligi sezilarli darajada oshadi.

Dori vositalarining suvsizlanishini maksimal darajada oshirishning turli usullari mavjud. Flakonlar quritilgan va sterilizatsiya qilingan dori vositalarini yoki dozlash shakllarini ampulalash yoki plombalashda eng ko'p ishlatiladi. Ular foydalanishdan oldin darhol eritiladi. Barqarorlashtirilgan dozlash shakllarini tayyorlash uchun ko'pincha suvsiz erituvchilar (propilen glikol, polietilen glikol va boshqalar) ishlatiladi.

Ishlab chiqarish jarayonining texnologik rejimini takomillashtirish, boshlang'ich va oraliq mahsulotlarning tozalik darajasini oshirish orqali dori vositalarining barqarorligini oshirish mumkin.

Eritmalardagi kislorod miqdorini kamaytirish, erituvchini qaynatish yoki azotni u orqali o'tkazish orqali oksidlanish-qaytarilish jarayonini sekinlashtirish mumkin. Ba'zida dozlash shakllarini tayyorlash inert gazlar muhitida amalga oshiriladi.

Tabletkalarni tayyorlashda ishlatiladigan yordamchi moddalar dori vositasi bilan har xil fizik va kimyoviy ta'sir o'tkazishi, katalizator vazifasini o'tashi mumkin.

Tabletkalarni fizik jihatdan barqarorlashtirish uchun har xil qoplamalardan foydalanish texnologik usuli qo'llaniladi. Ular tabletkalar tarkibidagi moddalarni tashqi omillardan, shuningdek mikroblarning ifloslanishidan himoya qiladi. Sintetik polimer materiallardan foydalanish ham ancha istiqbolli sanaladi.

Kimyoviy jihatdan barqarorlashtirish usullari kimyoviy parchalanishiga olib keladigan kimyoviy jarayonlarni (gidroliz, oksidlanish, katalitik ta'sir) oldini oladigan yoki sekinlashtiradigan moddalarni dori shakliga kiritishga asoslanadi.

Kimyoviy barqarorlikka erishish uchun antioksidantlar, murakkablashtiruvchi vositalar va boshqa stabilizatorlar qo'llaniladi, dozlash shakllariga qo'shiladi.

Antioksidantlar kuchli qaytariluvchi moddalar bo'lib, ularning kislorodga nisbatan reaktivligi dori maxsulotlarga qaraganda yuqori bo'ladi. Bu degani antioksidantlarning oksidlanish-qaytarilish potentsiali qiymatlari ko'pgina dorivor moddalarga qaraganda yuqori bo'ladi. Antioksidantlar o'zlarini oksidlash orqali

dorilarni oksidlanishdan himoya qiladi. Natriy gidrosulfit, rongalit, askorbin kislota va boshqalar antioksidant sifatida ishlatiladi.

Komplekslashtiruvchi vositalar oksidlanish-qaytarilish reaksiyalarini katalizlaydigan metall ionlarining aralashmalarini bog'laydi. Hosil bo'lgan komplekslar esa ionlarga ajralmaydi. Etilendiamin tetraasetik kislota, digidroksietilglisin, inositol fosfor, limonli va tartarik kislotalarning hosilalari ko'pincha komplekslashtiruvchi modda sifatida ishlatiladi. Komplekslar yordamida salitsil kislota, fenotiazin, izonikotik kislota, adrenalin, glyukoza, ba'zi antibiotiklar, vitaminlar, rentgen kontrasti va boshqa dorilar hosilalarining eritmalari barqarorlashadi.

Ba'zida barqarorlashtirish uchun kompleksonlar va antioksidantlar bir vaqtning o'zida ishlatiladi.

Shuningdek, stabilizator sifatida har xil kimyoviy moddalar ishlatiladi, ularning ba'zilari dori maxsulotlari hisoblanadi. Ular qatoriga kaltsiy xlorid, bir asosli kaliy fosfat; organik moddalar: natriy asetat, etanol, glitserin, polivinil spirt, etilen glikol, laktoza, glyukoza, karbamid, metionin, sistein, limon kislota, askorbin kislota va boshqalar kiradi.

Heterosiklik tuzilishdagi organik moddalar juda samarali stabilizatorlar: hisoblanadi: polivinilpirrolidon, antipirin, analgin, izoniazid, nikotin kislota, izonikotin kislota, kofein, adenozin trifosfor kislota.

Antimikrob barqarorlashtirish usuli. Bir qator dori vositalari va ayniqsa dozlash shakllari mikroorganizmlarning rivojlanishi uchun yaxshi muhit bo'lib xizmat qiladi, ular orasida nafaqat saprofitlar, balki patogen mikroorganizmlar ham bo'lishi mumkin. Ular ishlab chiqarish, saqlash va foydalanishning barcha bosqichlarida doriga o'rtnashib olishi mumkin. Mikroblifiloslanishni yordamchi moddalar (kraxmal, shakar va boshqalar) yanada osonlashtiradi.

Mikroblifiloslanishning oldini olish fizik usullar bilan, jumladan, preparatlarni tayyorlash uchun aseptik sharoitlarni kuzatish, sterilizatsiya qilish yoki ikkalasining kombinatsiyasi yordamida amalga oshiriladi. Bundan tashqari, turli xil texnologik usullar, xususan, sterilizatsiya qilingan dorilarning bir martalik dozalarini germetizatsiya qilish ham mumkin.

Mikrofloraning rivojlanishini konservantlar - bakteriostatik va bakteritsid ta'siriga ega moddalar yordamida to'xtatish mumkin. Konservantlar sifatida noorganik birikmalar (bor kislota, og'ir metall tuzlari, vodorod peroksid), organik birikmalar (fenollar, etil spirti, benzoik kislota va boshqalar) ishlatiladi. Konservantlardan foydalanganda, ularning ba'zilari toksik moddalar yoki allergik, kanserogen, mutagen ta'sirga ega ekanligini doimo yodda tutish zarur. Shuning uchun ham konservantlarning konsentratsiyasini qat'iy nazorat qilish talab etiladi.

Stabilizator qo'shib tayyorlangan dori turlari tahlili

1. Askorbin kislota 5% li in'ektsion eritmasi.

Tarkibi: Askorbin kislota - 5 g.

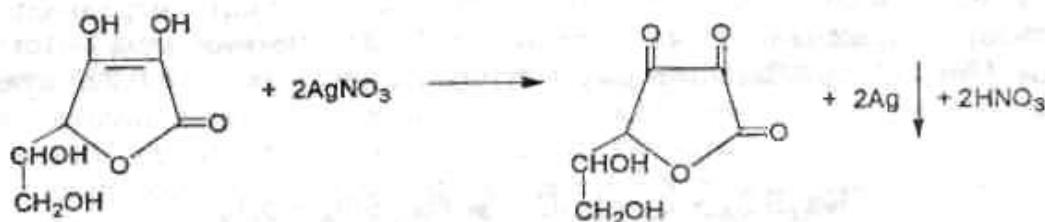
Natriy gidrokarbonat - 2,385 g

Suvsiz natriy sulfit - 0,2 g

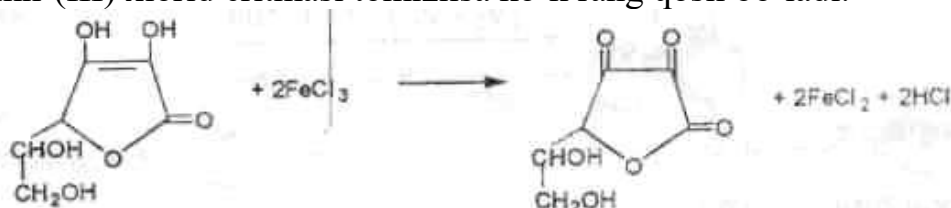
In'eksion suv - 100 ml gacha

Chinligini aniqlash.

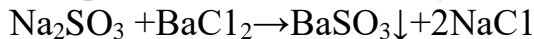
Askorbin kislota; 1. 2-3 tomchi eritmaga 3-5 tomchi suv va 2-3 tomchi kumush nitrat eritmasi qo'shilganda metall qolidagi kumushning kulrang cho'kmasi qosil bo'ladi.



2. 1 tomchi eritmaga 5-6 tomchi suv, 1 tomchi kaliy ferritsianid eritmasi va 1 tomchi temir (III) xlorid eritmasi tomizilsa ko'k rang qosil bo'ladi.



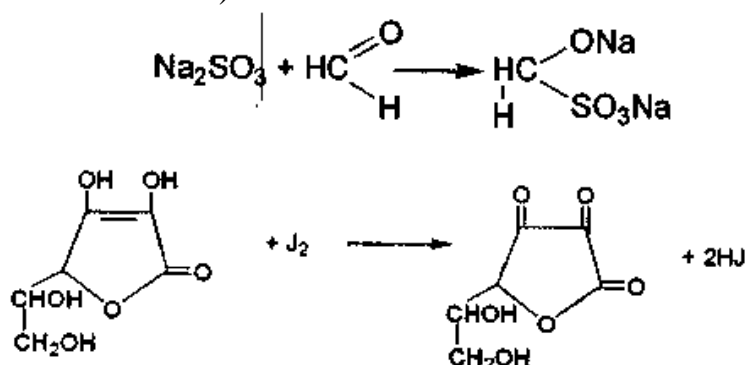
Natriy sulfit. 1 ml eritmaga 2-3 tomchi bariy xlorid eritmasi tomizilsa, oq cho'kma qosil bo'lib, cho'kma suyultirilgan xlorid kislota erimaydi.



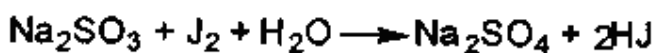
Miqdorini aniqlash.

1-variant.

Askorbin kislota. 0,5 ml eritmaga 0,15 ml (5-6 tomchi) 40%li formaldegid eritmasi, 4 ml qaynatib sovutilgan suv, 1 ml suyultirilgan sulfat kislota qo'shib, tezlik bilan 0,1 mol/l yod eritmasi bilan eritma ko'k rangga o'tguniga qadar titrlanadi (V_1) (indikator kraxmal).



Askorbin kislota va natriy sulfit. 2 ml eritmaga 4 ml qaynatib sovutilgan suv, 1 ml suyultirilgan sulfat kislota qo'shib tezlik bilan 0,1 mol/l yod bilan ko'k rang qosil bo'lguniga qadar titrlanadi (V_2 indikator - kraxmal). 1 ml $V_2 - V_1$ yod 0,0063 g natriy sulfitga mos keladi. Natriy sulfitning dori turidagi miqdori 0,18-0,22 g bo'lishi kerak.



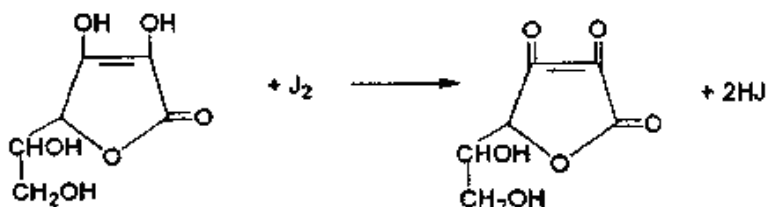
$$X_{\text{аск. к-та}} = \frac{V_1 \cdot K \cdot T \cdot 100}{a}$$

$$X_{\text{Na}_2\text{SO}_3} = \frac{(V_2 - V_1) \cdot K \cdot T \cdot 100}{a}$$

2-variant

Askorbin kislota.

0,5 ml eritmaga 2,5 ml 1%li formaldegid eritmasi, 4 ml 2%li xlorid kislota, 0,5 ml 1%li kaliy yodid eritmasi va 2 ml kraxmal eritmasidan qo'shib 0,1 mol/l kaliy yodat eritmasi bilan eritma ko'k rangga o'tguniga qadar titrlanadi. 1 ml 0,1 mol/l kaliy yodat eritmasi 0,0088 askorbin kislotaga mos keladi.



Natriy sulfit va askorbin kislota. 2 ml eritmaga 4 ml 2%li xlorid kislota, 2 ml 1% li kaliy yodid, 2 ml kraxmal eritmasi qo'shib, 0,1 mol/l kaliy yodat, eritmasi bilan ko'k rang qosil bo'lguniga qadar titrlanadi (V_2).

1 ml $V_2 - V_1$ 0,1 mol/l kaliy yodat eritmasi 0,0053 g natriy sulfitga mos kelib, uning dori turidagi miqdori 0,18-0,22 g bo'lishi kerak.

2. Novokainning 0,25%; 0 5%; 1%; 2% in'eksion eritmalari.

Tarkibi: Novokain - 0,25; 0,5; 1 yoki 2 g

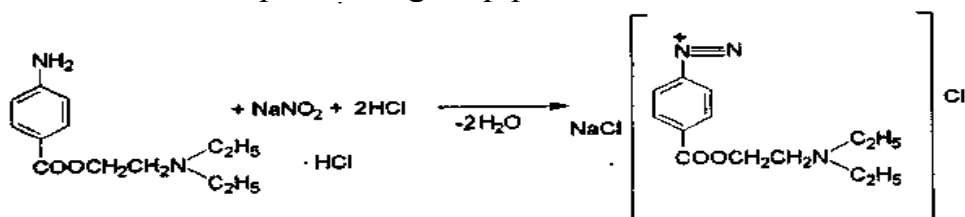
0,1 mol/l xlorid kislota eritmasi - 0,3; 0,4; 0,9 ml

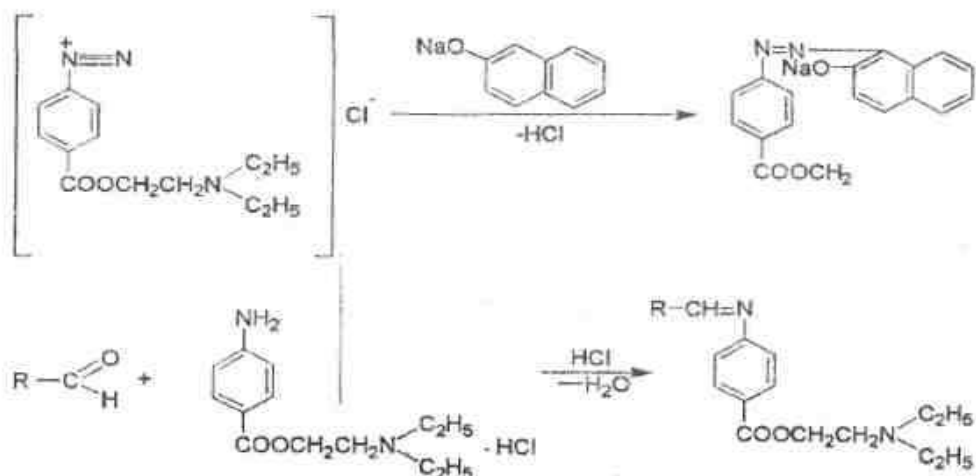
in'eksion suv - 100 ml gacha

Chinligini aniqlash.

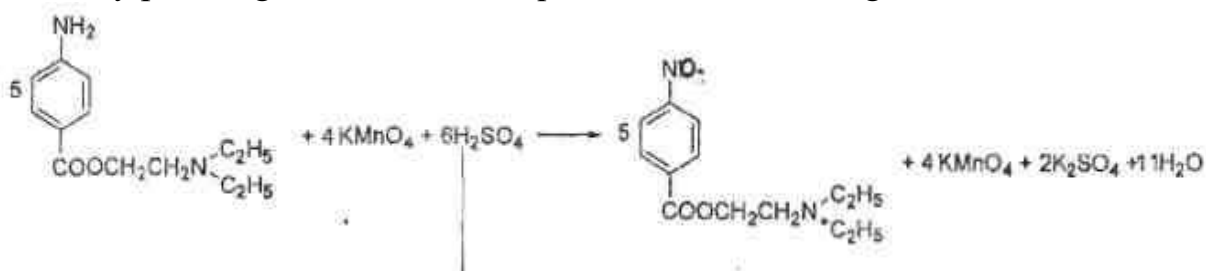
Novokain. 1. 4-5 tomchi eritmaga 5-6 tomchi suyultirilgan xlorid kislota, 2-3 tomchi 0,1 mol/l natriy nitrit eritmasi qo'shib, qosil bo'lgan aralashmadan 2-3 tomchisi 2 ml (-naftolning ishqoriy eritmasiga tomizilib, chayqatilsa, qizil rang qosil bo'ladi.

2. Gazeta qoqoziga 2-3 tomchi eritma ustiga 1-2 tomchi suyultirilgan xlorid yoki sulfat kislota tomizilsa pushti rang doq qosil bo'ladi.





1. 0,5 ml eritmaga 1-2 tomchi suyultirilgan sulfat kislotasi va 3-5 tomchi 0,1 mol/l kaliy permanganat eritmasidan qo'shilsa, binafsha rang o'chib ketadi.



Xlorid kislotasi. 1 ml eritmaga 1 tomchi metilen qizil eritmasidan qo'shilsa, eritma qizil rangga bo'yaladi.

Miqdorini aniqlash.

Novokain. 1 ml 1% li yoki 2% li eritmaga yoki 2 ml 0,25%, 0,5% li eritmaga 2-3 ml suv, 1 ml suyultirilgan xlorid kislotasi, 0,2 g kaliy bromid, 2 tomchi tropeolin 00,1 tomchi metilen ko'ki eritmasidan qo'shib, 18-20 (C haroratda, 0,25%, 0,5% li eritmani 0,02 mol/l, 1%, 2% li eritmani esa 0,1 mol/l natriy nitrit bilan eritma qizil - binafsha rangdan ko'k rangga o'tguniga qadar titrlanadi. Titrlash dastlab minutiga 0,2-0,3 ml, ekvivalent nuqtaga yaqinlashganda esa (0,2 - 0,3 ml qolganida) minutiga 1 tomchi 0,1 mol/l natriy nitrit qo'shish orqali olib boriladi. Bir vaqtning o'zida nazorat tajribasi qam o'tkaziladi.

1 ml 0,02 mol/l natriy nitrit 0,005456 g, 1 ml 0,1 mol/l natriy nitrit esa 0,02728 g novokainga mos keladi. Novokainning gramm miqdori quyidagi hisoblash formulasi yordamida hisoblanadi.

$$X = \frac{(V - V_K) * T * K * 100}{a}$$

Bunda, V – eritmani titrlash uchun sarf bo'lgan 0,02 mol/l NaNO_2 eritmasining hajmi, ml;

V_K – nazorat eritmasini titrlash uchun sarf bo'lgan 0,02 mol/l NaNO_2 eritmasining hajmi, ml;

T – muvofiqlik titri, g/sm³;

K – 0,02 mol/l NaNO_2 eritmasining tuzatish koeffitsienti.

Xlorid kislota. 10 ml eritma 0,02 mol/l natriy gidroksid eritmasi bilan eritma sariq rangga o'tguniga qadar titrlanadi (A ml). (indikator - metil qizili).

1 ml 0,02 mol/l natriy gidroksid 0,0007292 g xlorid kislota mos keladi, 0,1 mol/l xlorid kislota ml miqdori quyidagi hisoblash formulasi orqali hisoblanadi.

$$X = \frac{A * 0,0007292 * 100 * 100}{10 * 0,3646}$$

0,3646 - 10 ml 0,1 mol/l xlorid kislota eritmasidagi xlorid kislota gramm miqdori.

Novokain va xlorid kislota. 2 ml 0,25%, 0,5%, 1 ml 1%, 2% li eritmaga 1-2 tomchi bromfenol ko'ki va eritma yashil-sariq rangga o'tguniga qadar tomchilab suyultirilgan sirka kislota qo'shilgach, 0,25%, 0,5% li eritmani 0,02 mol/l 1%, 2% li eritmani 0,1 mol/l kumush nitrat bilan binafsha ranggacha titrlanadi (B ml).

Novokainni titrlash uchun sarf bo'lgan 0,1 mol/l kumush nitratning ml miqdori (V) titrantlar qajmidagi quyidagi farq bo'yicha topiladi.

$$V_{0,25\%} = B - \frac{A}{5}; \quad V_{0,5\%} = B - \frac{A}{10}; \quad V_{1\%;2\%} = B - \frac{A}{25};$$

B-novokain va xlorid kislota titrlash uchun sarflangan 0,1M kumush nitratning qajmi;

A - xlorid kislota titrlash uchun sarflangan 0,02M natriy gidroksid eritmasining qajmi.

1 ml 0,02 mol/l kumush nitrat 0,005456 g, 1 ml 0,1 mol/l kumush nitrat esa 0,02728g novokainga mos keladi.

4. Sulfatsil natriyning 10%, 20% va 30% li eritmasi.

Tarkibi: Sulfatsil natriy - 1,2 yoki 3 g

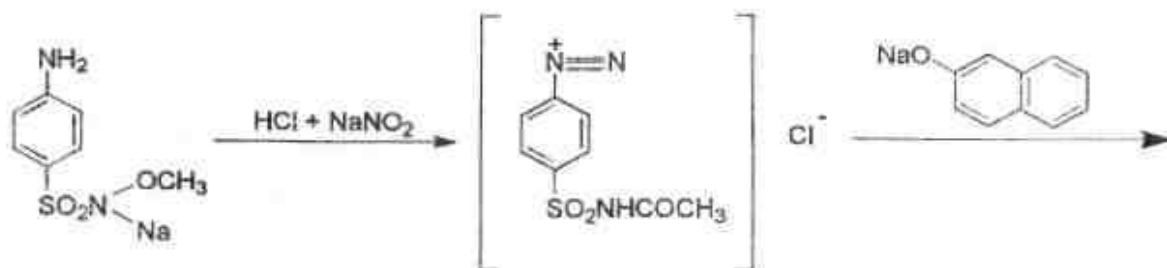
Natriy tiosulfat - 0,015 g

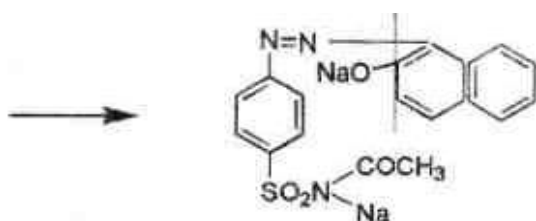
1 mol/l xlorid kislota - 0,035 ml

Tozalangan suv - 10 ml gacha

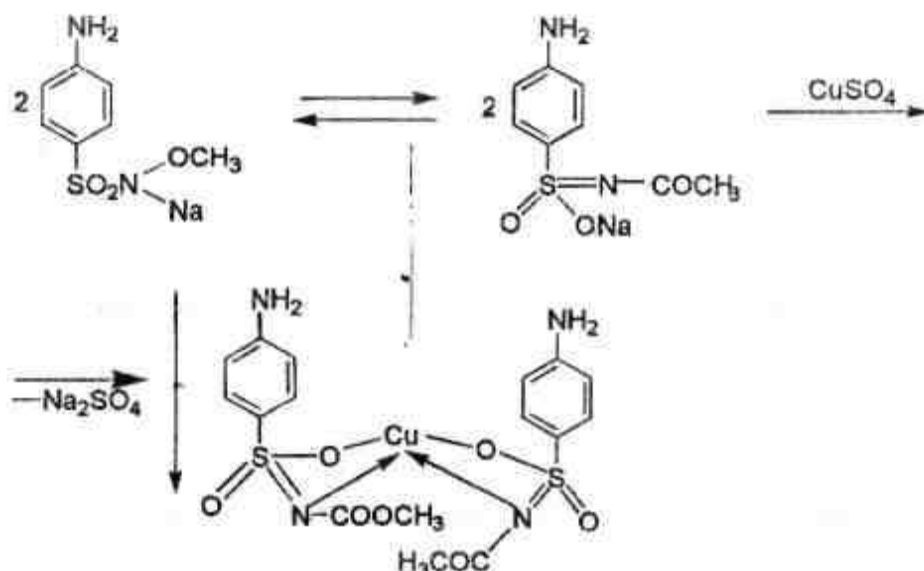
Chinligini aniqlash.

Sulfatsil natriy. 1. 2-3 tomchi eritmaga 5-6 tomchi suyultirilgan xlorid kislota, 2-3 tomchi 0,1 mol/l natriy nitrit solib aralashtirgach, aralashmaning 2-3 tomchisini 2 ml ((-naftolning ishqoriy eritmasiga tomizilsa, qizil rang qosil bo'ladi.





2. 2-3 tomchi eritmaga 2-3 tomchi mis sulfat eritmasi tomizilsa ko'k - yashil rangli cho'kma qosil bo'ladi.



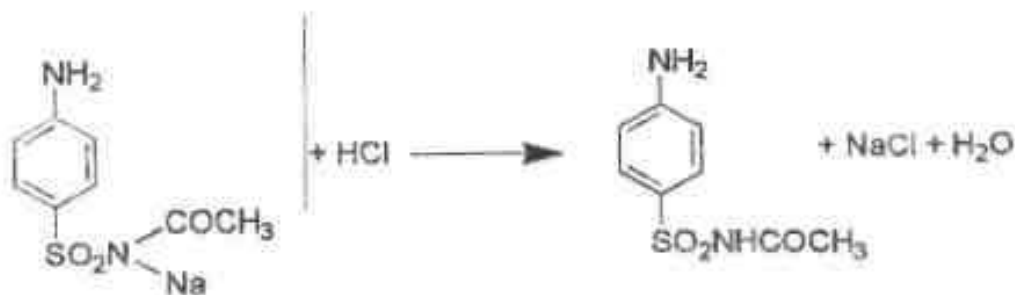
Natriy tiosulfat. 1 ml eritmaga 3-4 tomchi 0,02 mol/l yod qo'shilsa, eritma rangsizlanadi.

Miqdorini aniqlash.

Sulfatsil natriy 1 ml eritmasiga pipetka yordamida 9 ml suv solib chayqatiladi (A eritma).

1. 1 ml A eritmaga 2 tomchi metiloranj 1 tomchi metilen ko'ki eritmalaridan tomizib, 0,1 mol/l xlorid kislota eritmasi bilan eritma binafsha rangga o'tgunga qadar titrlanadi.

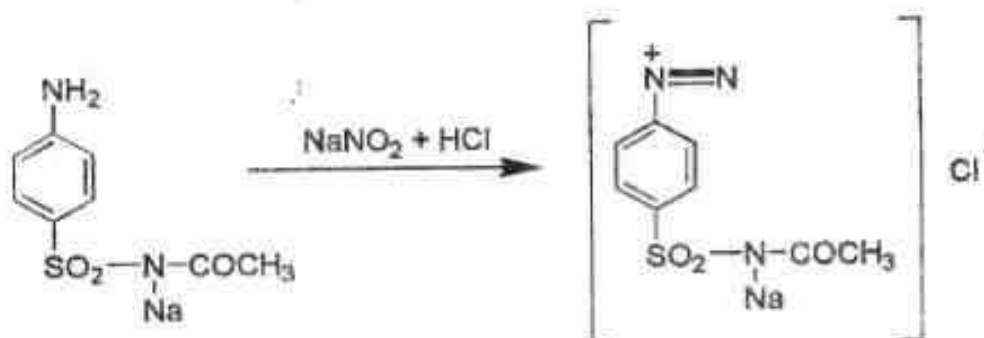
1 ml 0,1 mol/l xlorid kislota 0,02542 g sulfatsil natriyga mos keladi.



2. 1 ml A eritma 1 ml suyultirilgan xlorid kislota, 5 ml suv, 0,2 g kaliy bromid, 2 tomchi tropeolin 00, 1 tomchi metilen ko'ki eritmalaridan qo'shib 18-20°C dan ortiq bo'lmagan haroratda 0,1 mol/l natriy nitrit bilan qizil binafsha rangdan ko'k ranggacha titrlanadi.

Titrlash dastlab minutiga 0,1-0,2 ml, ekvivalent nuqtaga 0,1-0,2 ml qolganida esa minutiga 1 tomchi titrant qo'shish tezligida olib boriladi.

1 ml 0,1 mol/l natriy nitrit 0,02542 g sulfatsil natriyga mos keladi.



3. Eritmaning nur sindirish ko'rsatkichi aniqlanib, sulfatsil natriyning miqdori quyidagi hisoblash formulasi orqali hisoblanadi.

$$X = \frac{(n - n_0) * 10}{F * 100}$$

Formulada: n_0 - 20°C haroratdagi erituvchining nur sindirish ko'rsatkichi;
 n - 20°C haroratdagi tekshiriluvchi eritmaning nur sindirish ko'rsatkichi.

Agar harorat 20°C dan farq qilsa, formula yordamida normal haroratga moslab olinadi.

$$n_D^{20} = n_D^t - (20 - t) * 0,0002$$

F – sulfatsil natriyning refraktometrik omili bo'lib, barcha konsentratsiyadagi eritmalar uchun 0,0002 ga teng.

Natriy tiosulfat. 5 ml eritma 0,02 mol/l yod bilan titrlanadi (indikator - kraxmal) 1 ml 0,02 mol/l yod 0,004964 g natriy tiosulfatga mos kelib, uning miqdori 0,0135 - 0,0165 g oraliqida bo'lishi kerak.

3- Amaliy dars. Dori vositalarining yaroqlilik muddatini aniqlash usullari

Ishning maqsadi: dori vositalarining yaroqlilik muddati va saqlashning maqbul shart-sharoitlarini belgilash maqsadida olib boriladigan dori-darmonlarning barqarorligini sinash tartibini o'rganish.

Dori vositasini ma'lum vaqt davomida saqlashda eksperimental ravishda saqlash muddati belgilanadi.

Preparatning barqarorligi uning yaroqlilik muddatini belgilashda asos bo'ladi.

Yaroqlilik muddatini aniqlashda dorivor mahsulotning barqarorligi me'yoriy hujjatlarda ko'rsatilgan kimyoviy va fizik-kimyoviy usullar, shuningdek biologik tahlil usullari, farmakologik testlar va boshqalar yordamida o'rganiladi.

Dori vositalarining barqarorligini o'rganish natijasida yuqori yoki past harorat, namlik, kislorod va boshqa havo komponentlari bilan o'zaro ta'sir, yorug'lik sezuvchanligi va boshqakabi tashqi omillarning ta'siri hisobga olinishi kerak. Bundan tashqari, dori mahsulotning fizikaviy va kimyoviy xususiyatlarining (tashqi ko'rinishi, erishi yoki qaynash harorati, kimyoviy tarkibi va boshqalar)

o'zgarishi darajasi, preparatning gigroskopikligi; toksikligi yoki boshqa ko'rsatkichi aniqlanishi kerak.

Dozalash shaklining barqarorligini o'rganishda nafaqat asosiy moddaning barqarorligi, balki uning dozalash shaklini tashkil etuvchi tarkibiy qismlarga mosligi ham o'rganiladi.

Rossiya Federatsiyasida dori vositalarining yaroqlilik muddati va saqlashning maqbul shart-sharoitlarini belgilash maqsadida olib boriladigan dori-darmonlarning barqarorligini sinash tartibi *OFS GF XII "Dori vositalarining yaroqlilik muddati" (OFS 42-0075-07), OST 42-2-72 o'rniga kiritilgan "Dori vositalari. Amal qilish muddatlarini belgilash tartibi*». tomonidan tartibga solinadi.

Dori vositalarining yaroqlilik muddati ikki usul bilan belgilanadi: tabiiy saqlash usullari va tezlashtirilgan eskirish.

Tabiiy saqlash usuli (klassik usul) ning mohiyati shundaki, preparat xona haroratida maxsus ajratilgan muddat davomida saqlanadi (odatda 2 yildan 5 yilgacha). Muayyan vaqt oralig'ida saqlangan dori sifati FS yoki VFS tomonidan baholanadi. Tahlil natijalari asosida maqbul saqlash muddati to'g'risida xulosa qilinadi.

Bunday sinovlarning asosiy kamchiligi shundaki, ularni bajarish uchun bir necha yil talab etiladi. Shu nuqtai nazardan, yangi dori vositasidan klinik foydalanish imkoniyati kechiktiriladi, uning sanoat ishlab chiqarishidagi dolzarbligi yo'qoladi, bunday uzoq vaqt davomida shu kabi harakatlarning yangi samarali vositalari yaratilishi mumkin bo'ladi. Shuning uchun dori vositalarining barqarorligini o'rganish uchun hozirda qo'llanilayotgan usullar tezlashtirilgan sinov sharoitida sifatni aniqlashga asoslangan.

„Tezlashtirilgan eskirish“ usuli bo'yicha dori vositalarining yaroqlilik muddatini aniqlash. Dori vositalarining barqarorligi ularning saqlash sharoitiga va muddatiga bog'liq. Shuning uchun ularning fizikaviy va kimyoviy xossalari asoslangan holda, saqlash sharoitlari va muddatini ishlab chiqarish farmatsevtika amaliyotida muqim aqamiyatga ega. Yaroqlilik muddatini aniqlashning an'anaviy va „tezlashtirilgan eskirish“ usullari mavjud.

An'anaviy usul bilan dori vositasining yaroqlilik muddatini aniqlash uchun normal sharoitda uning yaroqliligini saqlab qoladigan muddatgacha qoldirib, o'zgarishlar kuzatiladi. Bunda ko'pchilik dori moddalarning yaroqliligini aniqlash 2 yildan 5 yilgacha davom etadi. Bu usulning asosiy kamchiliklaridan biri ko'p vaqt olishi va yangi dori moddasining tibbiyotda qo'llanilishining kechikishidir.

Dorilar barqarorligi masalasi va saqlash muddatini belgilash tamoyillariga bo'lgan qiziqish, bir tomondan, jahon farmatsevtikasida yangi dorilar paydo bo'lishi, boshqa tomondan, dori-darmonlarning xalqaro savdo geografiyasi va hajmining kengayishi bilan doimiy ravishda kengayib bormoqda. Bu sohadagi xalqaro tashkilotlar (JSST va Xalqaro farmatsevtika tashkiloti) ko'plab muammolarni hal qilishda dori-darmonlarni saqlash shartlari va ma'lumotlarini yaxshilashga qaratilgan tavsiyalar berish orqali muhim rol o'ynaydi.

Dori vositalarining barqarorligi va yaroqlilik muddatini o'rganishga bo'lgan talablarni tizimlashtirishda xalqaro me'yoriy bazalarning qiyosiy tahlili

Saqlanish paytidagi dori vositalarining sifati, terapevtik samaradorligi va xavfsizligi to'g'ridan-to'g'ri tegishli saqlash va tashish sharoitida ma'lum muddat davomida me'yoriy hujjatlar tomonidan belgilangan xossalarda saqlanish qobiliyatiga, ya'ni barqarorligiga bog'liq. Barqarorlik bo'yicha o'tkazilgan tadqiqotlarga ko'ra, yaroqlilik muddati belgilanadi, foydalanilgan materiallar hamda birlamchi va ikkilamchi qadoqlash turi tanlanadi, dori-darmonlarni saqlash sharoitlari aniqlanadi. Dori-darmonlarning barqarorligi davlat tomonidan sifatni nazorat qilish doirasidagi laboratoriya tekshiruvidan o'tkazilmasligi sababli, talabnoma beruvchilar tomonidan taqdim etilgan hujjatlar va ma'lumotlarni tegishli hujjatli ekspertizadan o'tkazish juda dolzarb masala hisoblanadi. Ayni paytda O'zbekistonda 6437 (70%) dan ziyod xorijiy dori vositalari ro'yxatdan o'tkazilgan.

Dori-darmonlarning barqarorligini o'rganish va ularning yaroqlilik muddatini belgilash bo'yicha yondashuv mamlakatimizda va chet ellarda bir qator farqlarga ega ekanligini hisobga olsak, mahalliy va xorijiy talabgorlar, dori vositalarini ishlab chiqaruvchi korxonalar, shuningdek tartibga solish va nazorat faoliyatini amalga oshiruvchi tashkilotlar uchun dori vositalarining barqarorligini o'rganish va ularning yaroqlilik muddatini belgilash bo'yicha yagona uslubiy yondashuvni ishlab chiqish va ilmiy asoslash juda zarurdir. Dori vositalarining barqarorligini o'rganishga qo'yiladigan talablarni tizimlashtirish, saqlash muddatini belgilash bo'yicha uslubiy yondashuvlarni asoslash va Dori vositalarini saqlash sharoitlarini tanlash uchun ichki me'yoriy-huquqiy bazani, Yevropa Ittifoqi davlatlarining me'yoriy-huquqiy bazasini va MDH (Mustaqil Davlatlar Hamdo'stligi) davlatlarining me'yoriy-huquqiy hujjatlarini o'rganib chiqishga to'g'ri keldi. Chet elda dori vositalarining barqarorligini o'rganish bo'yicha asosiy hujjatlar insonlarga mo'ljallangan tibbiy mahsulotlarni ro'yxatdan o'tkazishda texnik talablarni uyg'unlashtirish bo'yicha xalqaro konferensiya (*qisqartmasi* - ICN) va Yevropa dori vositalari agentligi (*qisqartmasi* - EMA) hisoblanadi. Yevropa Ittifoqi, Yaponiya va AQShning nazorat qiluvchi organlari tomonidan foydalaniladigan ICN materiallarida yangi (original) farmatsevtika moddalari va dori mahsulotlarning barqarorligi, yangi dozlash shakllari va tibbiy mahsulotlarning fotostabilligini tadqiq qilish tartibini o'rganish yondashuvlari batafsil bayon etilgan. Ular tarkibiga statistik tahlil va ekstrapolyatsiya jarayoniga yondashuvlarni o'z ichiga olgan barqarorlik ma'lumotlarini to'g'ri baholash bo'yicha cheklangan metod va dori barqarorligini o'rganish uchun matritsa metodidan foydalanish bo'yicha ko'rsatmalar kiritilgan.

EMA yo'riqnomasida qayta ishlab chiqariladigan farmatsevtika moddalari va dori mahsulotlarining barqarorligi bo'yicha tadqiqotlar o'tkazish, birlamchi qadoqni ochgandan so'ng ko'p dozali idishlarda dori vositalarining barqarorligini o'rganish bo'yicha ko'rsatmalar berilgan. Dorilar barqarorligini o'rganish bo'yicha ma'lumotlar bilan uzviy bog'liq bo'lgan alohida hujjatlar saqlash sharoitlari, tibbiy

foydalanish va qadoqlash bo'yicha ko'rsatmalarga bo'lgan talablarni belgilaydi. Shuningdek, bunda birlamchi qadoqni ochgandan keyin sterilangan dori maxsulotlarining barqarorligini baholash va ro'yxatga olish hujjatlari o'zgargan taqdirda dori mahsulotlarning barqarorligini o'rganish bo'yicha ko'rsatmalar ham mavjud. Biotexnologik dorilarning barqarorligini o'rganish uchun alohida qo'llanmalar bag'ishlangan. Chet el ishlab chiqaruvchilari ma'lumotlarni ICH va EMA ko'rsatmalariga muvofiq taqdim etishadi. Xorijiy me'yoriy-huquqiy bazaning mahalliylikidan farq qiluvchi xususiyatlaridan biri bu farmatsevtika moddalari uchun "qayta sinov muddati" tushunchasining mavjudligidir. (moddaning namunalarini me'yoriy-huquqiy talablarga muvofiq holga keltirish uchun keyingi foydalanish maqsadida takroriy sinovlar o'tkazilish sanasi.)

Chet elda, shuningdek, barqarorlik tadqiqotlarini o'tkazishda, saqlash sharoitlarining mintaqadagi o'rtacha kinetik haroratga va nisbiy namlikka (RH) bog'liqligi hisobga olinadi. Ham yangi, ham qayta ishlab chiqariladigan farmatsevtika moddalarining hamda past haroratda saqlash talab qilinmaydigan tegishli tayyor dori vositalarining barqarorligini o'rganish bo'yicha ko'rsatmalarga binoan, ro'yxatga olish ma'lumotlari taqdim etilgunga qadar uchta rejimda barqarorlik ma'lumotlarini taqdim etish kifoya: 12 oy davomida uzoq muddatli ($25 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ va $60 \pm 5\%$), 6 oy davomida o'rta muddatli ($30 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ va $60/65 \pm 5\%$ zichlik) va qisqa muddatli ($40 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ va $75 \pm 5\%$ zichlik) OV). Bu holatda talabgor uzoq muddatli sinovlarni $30 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}/60 \pm 5\%$ darajasida o'tkazish huquqiga ega va o'rta muddatli sinovlar haqida ma'lumot talab qilinmaydi. Uzoq muddatli barqarorlikni o'rganish davom ettirilishi va olingan natijalar talab darajasida tartibga soluvchi tashkilotga taqdim etilishi kerak. Seriyali ishlab chiqarish jarayonida dori-darmonlarning barqarorligini doimiy nazorat qilish me'yoriy hujjatlarga kiritilgan amal qilish muddati va saqlash sharoitlarini tasdiqlash yoki aniqlashtirish uchun kerak bo'ladi.

Sovutgichda saqlash talab etiladigan dori-darmonlarning barqarorligini o'rganish ikki xil rejimda amalga oshiriladi: Uzoq muddatli rejim ($5 \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$) 12 oy ichida yangi dorilar uchun yoki 6 oy ichida qayta ishlanadigan dorilar uchun) va qisqa muddatli rejim ($25 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ va $60 \pm 5\%$ zichlik - 6 oy ichida). Birinchi rejimda muzlatilgan holatdagi (minus $20 \text{ }^\circ\text{C}$ da) 6 yoki 12 oy davomida saqlash talab etiladigan dori barqarorligini o'rganish kerak. Davlat ro'yxatiga olish jarayonida yetarli asos bilan uzoq muddatli saqlash natijalaridan olingan ma'lumotlarni ekstrapolyatsiyalashga ruxsat beriladi. Chiziqli regressiya tahlili uchun ma'lumotlarni o'zgartirish zarurati degradatsiya o'lchovining xususiyatiga bog'liq. Tanlangan matematik modelga muvofiqlik darajasini baholash uchun statistik usullardan foydalaniladi. Ekstrapolyatsiya usulidan foydalanib, tavsiya etilgan qayta sinov muddati yoki saqlash muddati uzoq muddatli sinovlarga nisbatan ikki martadan ko'p bo'lmagan, lekin 12 oydan oshmagan holda o'tkazilishi kerak.

4- Amaliy dars. Tezlashtirilgan eskirtirish usuli

Ishning maqsadi: Talaba dori vositalarini yaroqlilik muddatini aniqlashda tezlashtirilgan usulni qo'llash, ushbu usulning afzalligi va kamchiliklarini bilishi kerak. Qanday hollarda ushbu usul laboratoriya sharoitida qo'llanilishini o'rganish.

Tadqiqot ob'ekti: tekshiriluvchi dori vositasi ("Oroks" ichish uchun eritmasi 250 ml), termostat, MH lar.

Ba'zida tajriba o'tkazilayotgan davr ichida ayni modda o'rniga unga nisbatan ma'lum darajada biologik faol ta'sirga ega bo'lgan dori yaratilib, tajribadagi dori vositasi dori sifatidagi qiymatini yo'qotib qo'ygan bo'lishi qam mumkin.

Shuning uchun qozirgi vaqtda dori vositalari saqlash muddatini aniqlashning tezlashtirilgan eskirish usullari ishlab chiqilgan.

1. Izotermik usul. Bu usul Vant-Goff qoidasiga ko'ra, harorat har 10°C ga ortganda kimyoviy reaksiya tezligi 2-4 marta ortishiga asoslangan. Yaroqlilik muddati 40°C dan 70°C gacha haroratda aniqlanganligi uchun tezlashtirilgan usul bilan aniqlash uchun undan foydalanish mumkin. Shuning uchun ushbu qonun asosida dori vositalarining yaroqlilik muddatini yuqori haroratda aniqlash yo'riqnomasi ishlab chiqilgan.

Yo'riqnomaga ko'ra tekshiriluvchi dori vositasi uning saqlanish haroratiga nisbatan yuqori bo'lgan haroratga ma'lum muddatga qoldiriladi.

Bunda dori moddasining oddiy sharoitda saqlashda ro'y berib, uning parchalanishiga sabab bo'ladigan fizikaviy va kimyoviy jarayonlar juda qisqa muddat ichida ro'y berib, saqlanish muddatini qisqa vaqt ichida aniqlash imkonini beradi.

Dori moddalarning oddiy sharoitda saqlashdagi yaroqlilik muddati, ularni tajriba sharoitida yuqori haroratda saqlashdagi yaroqlilik muddati bilan ma'lum darajada bog'liq.

$$k_1 / k_2 = K$$

$$C = K * C_{\text{tajriba}}$$

Bunda K- reaksiyaning tezlanish koeffitsenti, C - oddiy sharoitda saqlanish muddati, C_{tajriba} - tajriba sharoitida yuqori haroratdagi saqlanish muddati.

$$v_2 / v_1 = k_2 / k_1 = \gamma^{(t_2 - t_1) / 10}$$

t₂ – tajriba sharoitidagi saqlash harorat;

t₁ – ta'biy sharoitdagi saqlash harorati;

k₁, k₂ – tegishli haroratlarda reaksiya tezlanish konstantalari;

γ – kimyoviy reaksiya tezligining harorat koefitsienti (harorat har 10 °C oshganda reaksiya tezligi 2-4 marta ortadi).

Harorat koeffitsientining o'sib borish natijasida reaksiyaning tezlanish qiymatlari quyidagi jadvalda berilgan.

(t _{taj} - t _{od}) °C	10	20	30	40	50	60	70
K	2	4	8	16	32	64	128

„Tezlashtirilgan eskirish“ usuli boʻyicha dori vositalarining saqlash muddatini aniqlashda quyidagilarga eʼtibor berish lozim:

1. Termostatda yuqori harorat (50-70°C) da dori vositasining yaroqlilik muddatini aniqlashda dori modda solingan idishning buzilishi yoki uning agregat qolati oʻzgarish kerak.

2. Dori moddasi namunalarning tajriba davomida saqlash harorati orasidagi farq ($t_{taj} - t_{od}$) 10°C dan yuqori boʻlishi lozim.

3. Dori moddalarning saqlash muddatini „tezlashtirilgan eskirish“ usuli bilan aniqlash jarayonida ularning sifati MH talabi boʻyicha tekshirib boriladi.

4. „Tezlashtirilgan eskirish“ usuli bilan dori vositalarining saqlash muddatini aniqlash jarayonida ularning sifatini tekshirish oddiy sharoitda 10 oy saqlashga teng boʻlgan vaqt ichida tekshirib boriladi

$(t_{taj} - t_{od})^{\circ}\text{C}$	10	20	30	40	50	60	70
Moddaning sifatini tekshirib borish muddati	92 kun	46 kun	23 kun	11,5 kun	8 kun	6 kun	34 soat

5. Maʼlum haroratda termostatga qoʻyilgan dori moddasining namunasi uning sifatini kamida 6 marta aniqlashga etadigan boʻlishi kerak.

6. Dori moddasini termostatga joylash bilan tajribadagi sinov muddatining tugashi orasidagi farq tajribadagi saqlash vaqti hisoblanadi.

Dori moddasining yaroqlilik muddati (yil)	Dori moddasini tajribada saqlash muddati (kun)						
	$(t_{taj} - t_{od})^{\circ}\text{C}$						
	10	20	30	40	50	60	70
2	365	182	91	46	23	11,4	5,7
3	548	274	137	68	34	17	8,6
4	730	365	182	91	46	23	11,4
5	913	456	228	114	57	29	14,5

7. „Tezlashtirilgan eskirish“ usuli bilan dori vositasining saqlash muddati (C) uning tajribadagi saqlash muddati (C_{taj}) reaksiyaning tezlanish koeffitsientiga (K) koʻpaytirish bilan topiladi. Agar tekshirilayotgan modda ishlab chiqarilgan kundan, uni termostatga qoʻygunga qadar 30 kundan ortiq vaqt (C_0) oʻtgan boʻlsa, uning yaroqlilik muddatini aniqlashda bu vaqt (C_0) ham hisobga olinadi.

$$C = C_{max} * K + C_0$$

Masalan: Dori vositasi ishlab chiqarilgan (tayyorlangan) kundan uni termostatga qoʻyungacha 160 kun vaqt oʻtgan. Oddiy sharoitdagi saqlash sharoiti

$T_{od} = 20^{\circ}\text{C}$ ga teng. Tajribadagi saqlash haroratidagi saqlash muddati esa 91 kun deb topilgan $T_{taj} = 60^{\circ}\text{C}$. Uning saqlash muddati quyidagicha hisoblanadi.

$$C = C_{taj} \cdot K + C_0$$

$$\frac{k_2}{k_1} = K = \gamma^{\frac{t_{taj} - t_{od}}{10}} = 2^{\frac{60 - 20}{10}} = 2^4 = 16$$

$$C = 91 \cdot 16 + 60 = 1456 + 60 = 1516 \text{ kun yoki } 1516 \div 365 = 4 \text{ yil } 2 \text{ oy}$$

8. Dori vositasining turli turkumlarida (seriya) aniqlangan saqlash muddati bir - biridan farq qilsa, uni saqlash muddati deb eng kichik qiymatga ega bo'lgan muddat olinadi. Ikki turkumdagi dori moddasini aniqlangan saqlash muddati bir - biridan 90 kundan ortiq farq qilsa, „tezlashtirilgan eskirish“ usuli bilan saqlash muddatini aniqlash 3 turkum moddada qayta aniqlanadi.

9. Dori moddalarning mo'ljallangan muddat davomida saqlash haroratini tajriba natijalaridan foydalanib, quyidagi formuladan foydalanib hisoblash mumkin

$$T_{gsk} = 20^{\circ}\text{C} + \frac{10}{\lg A} \cdot \frac{C_{20^{\circ}\text{C}}}{C};$$

10. Nazariy jihatdan yo'l qo'yish mumkin bo'lgan maksimal saqlash harorati deb, oddiy sharoitda 3 yil saqlash muddatiga teng keladigan harorat qabul qilingan. Uni 20°C haroratda saqlash muddati bo'yicha quyidagi formula orqali qisoblab chiqariladi.

$$t_{max} = 20^{\circ}\text{C} + \frac{10}{\lg A} \lg \frac{C_{20^{\circ}\text{C}}}{3 \cdot 365};$$

Formulada: γ - kimyoviy reaksiya tezligining harorat koeffitsienti ($\gamma=2$); $C_{20^{\circ}\text{C}}$ - dori moddasining kun qisobidagi 20°C haroratda yaroqlilik muddati $\gamma=2$ bo'lganida $t_{max}^{\circ}\text{C}$ ning qiymatlari quyidagi jadvalda keltirilgan:

$C_{20^{\circ}\text{C}}$ kun hisobida	182,5	274	365	548	730	1095	1480	1820	2190	2920
$t_{max}^{\circ}\text{C}$	-6	0	4	20	14	20	24	27	30	34

11. Dori moddalarning yaroqlilik muddati „Tezlashtirilgan eskirish“ usuli bo'yicha 3 ta seriyada aniqlanadi. Ba'zida 2 ta seriyada aniqlashga ham ruxsat etiladi (1-jadval).

II. Arrenius tenglamasidan foydalanib dori moddalarning yaroqlilik muddatini „tezlashtirilgan eskirish“ usuli bilan aniqlash.

Bu usul aniqlash turiga ko'ra ikkiga bo'linadi;

1). Izotermik usulda kimyoviy reaksiya tezligining konstantasi turli haroratda aniqlanib, bu haroratning qiymati beradigan reaksiyaning tezligi tajriba o'tkazish imkoniyatini beradigan etib tanlanadi. Bunda reaksiya tartibidan kelib chiqib,

aniqlanayotgan dori moddasining miqdori 10 foizga o'zgarishi mumkin bo'lgan harorat qiymati hisoblanadi. Dori moddasining parchalanishi natijasida qosil bo'lgan maqsulotlarning zaqarliligi dastlabki moddadan ko'p bo'lmasligi shart. Izotermik usul bilan tajriba o'tkazishdan avval turli haroratda moddaning parchalanishi jarayonining bitta yo'nalishda ekanligini aniqlab olish darkor.

Reaksiya tezligining haroratga bog'liqligi Arrenius tenglamasi yordamida hisoblanadi.

$$\lg K = \lg A - \frac{E}{2,303 * T * R}$$

Formulada: K -ma'lum bir haroratdagi reaksiya tezligining konstantasi;

E -aktivlanish energiyasi; KJ/mol;

R -gazning molyar doimiysi, 8,314 DJ/mol;

A -emperik konstanta;

T -absolyut harorat.

Arrenius tenglamasi yordamida haroratning turlicha oraliqida, turli tartibdagi reaksiyalar uchun reaksiya tezligi bilan harorat orasidagi bog'liqlikni aniq belgilab berish mumkin.

Nolinchi, birinchi, ikkinchi va uchinchi tartibli kimyoviy reaksiyalar bo'lishi mumkin.

Agar kimyoviy reaksiya tezligi asosiy modda konsentratsiyasiga bog'liq bo'lmasa, bunday reaksiyalar nolinchi tartibli bo'lib, reaksiya tezligining konstantasi quyidagi formula bilan hisoblanadi:

$$K_0 = -\frac{dc}{dT}; \quad K_0 = (C_0 - C_t) * t$$

C_0 -moddaning dastlabki konsentratsiyasi;

C_t -moddaning ma'lum vaqt o'tgandan keyinga konsentratsiyasi.

K_0 -reaksiya tezligining effektiv konstantasi;

t -vaqt.

Nolinchi tartibli reaksiyalarga fotoliz, j -nurlanish va qattiq moddalar hamda suspenziyalardagi solvatlanish jarayonlari kiradi.

Birinchi tartibli reaksiyalarda reaksiyaning tezligi ta'sirlanuvchi moddalar konsentratsiyasiga to'g'ri proporsional bo'ladi.

$$KC = -\frac{dc}{dt}; \quad K = \frac{2,303}{t} * \lg \frac{C_0}{C_t}$$

Bunday reaksiyalar dori moddalarning va ularning eritmalaridagi parchalanish jarayoni uchun xos.

Ikkinchi tartibli reaksiyalarda reaksiya tezligi quyidagi tenglama bilan ifodalanadi:

$$K_2 * [A] * [B] = -\frac{dA}{dt} = -\frac{dB}{dt}$$

A va B moddalarning dastlabki konsentratsiyalari teng bo'lsa,

$K_2 = \frac{1}{C_0 * t} * (\frac{C_t}{C_0 - C_t})$, agar A va B moddalarning konsentratsiyalari teng bo'lmasa

$$K_2 = \frac{1}{t * (C_1 - C_2)} * \lg \frac{C_2(C_1 - C_t)}{C_1(C_2 - C_t)} \text{ bo'ladi.}$$

Reaksiyaning bu turi dori moddalarning parchalanish jarayoniga deyarli uchramaydi, undan model sistemalardagi komponentlarning mosligini aniqlash uchun foydalaniladi.

Arrenius tenglamasidan foydalanib dori moddalarning yaroqliligi quyidagicha aniqlanadi:

1. 40°C bilan 70°C harorat oraliqida, bir necha harorat qiymatlari uchun tajriba orqali dori moddasining parchalanish tezligi konstantasi va reaksiya tartibi aniqlanadi.

Buning uchun dori modda aralashmasi va parchalanish maqsulotlaridan, turli muddatlar oraliqida tajriba uchun namuna olinib, tekshiruvchi moddaning konsentratsiyasi aniqlanadi va bu qiymat turli tartibdagi reaksiyalarning formulalariga qo'yilib, bu formulalardan qaysisidan foydalanilganda olingan qiymatning doimiy ekanligi aniqlandi.

Reaksiya tezligi konstantasi qiymatining doimiyliigi, foydalanilgan tenglamaning turqunligini va reaksiyaning tartibini belgilaydi. So'ng tajriba olib borilgan barcha harorat qiymatlari uchun reaksiya tezligi konstantasining o'rtacha qiymati hisoblanadi.

2. Arrenius koordinatalarida $-\lg K - f(\frac{1}{T})$ bog'liqlik grafigi tuziladi. Turli harorat qiymatlarida K dan foydalanib, reaksiya tezligining konstantasi logarifmi (-lgK) bilan absolyut haroratning teskari qiymati ($\frac{1}{T}$) orasidagi bog'liqlik grafigi tuziladi. Bu grafikdan foydalanib 20°C uchun lgKning qiymatini va u orqali reaksiya tezligining konstantasini hisoblash mumkin.

Dori moddasi parchalanishi reaksiyasi tezligining konstantasini Arrenius tenglamasidan keltirib chiqarilgan quyidagi formula bilan hisoblash qam mumkin

$$\lg \frac{K_{t_2}}{K_{t_1}} = \frac{E}{2,303 * R} * (\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2})$$

E -aktivlanish energiyasi bo'lib, haroratga bog'liq emas;

T_1 - xona harorati 273 + 20=293°K.

T_2 -xona haroratidan yuqori harorat, Kelvin shkalasida.

3. Tekshiriluvchi moddadagi parchalanish jarayoni uchun aktivlanish energiyasi (E) va Arrenius tenglamasining emperik konstantasi (A) ni hisoblash.

Reaksiya tezliga konstantasining ikki xil qiymati K_1 va K_2 uchun ($K_1 > K_2$) ikki xil haroratdagi T_1 va T_2 ($T_1 > T_2$) aktivlanish energiyasi (E) hisoblanadi.

$$E = \frac{\lg \frac{K_1}{K_2} \cdot 2,303 \cdot R}{\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}}$$

Shuningdek aktivlanish energiyasining grafik usul bilan $-\lg K$ bilan UT orasidagi bog'liqlik bo'yicha ham aniqlash mumkin.

$$E = 2,303 R (\operatorname{tg} \alpha) \cdot \xi$$

a - grafikdagi chiziqning obstsissa o'qiga nisbatan qosil qilingan burchagi;
 B - obstsissa o'qidagi masofaning kordinata o'qidagi masofaga nisbati;
 A - konstanta Arrenius tenglamasi yordamida topiladi.

$$\lg A = \lg K + \frac{E}{2,303 \cdot RT}$$

4. K ning kattaligi bo'yicha dori moddasining 20°C dagi yoki boshqa haroratdagi parchalanish vaqtini hisoblash.

Agar jarayon birinchi tartibli kimyoviy reaksiya bo'lsa, hisoblash quyidagi reaksiya yordamida bajariladi.

$$t = \frac{2,303}{K} \cdot \lg \frac{C_0}{C_t}$$

Jarayon ikkinchi tartibli kimyoviy reaksiya bo'lib ta'sirlanuvchi moddalar ekvivalent miqdorda olingan bo'lsa hisoblash formulasi quyidagicha bo'ladi.

$$t = \frac{C_t}{K \cdot C_0 (C_0 - C_t)}$$

C_0 - ta'sirlanuvchi moddaning miqdori;

C_{t-t} - vaqtga kelib ta'sirlashishga kirishgan moddaning miqdori.

III. Rodjers (noizotermik) usul.

Bu usul berilgan dasturga ko'ra harorat sekinlik bilan ko'tarilib borganida tekshiriluvchi birikmaning o'zgarish darajasini aniqlashga asoslangan.

$$\frac{1}{T_0} - \frac{1}{T_t} = 2,303b * \lg(1 + t)$$

formulada;

t-haroratning T_0 va T_1 gacha o'zgarish vaqti;

v - empirik yo'l bilan topilgan konstanta;

T_0 va T_1 -tajriba boshlanganidagi va t vaqtdan so'nggi absolyut harorat.

Parchalanish darajasi ma'lum vaqt oraliqida namuna olish orqali aniqlanadi.

Reaksiya tezligining haroratga bog'liqligi va jarayonning aktivlanish energiyasi asosida kinetik o'lchamlarni hisoblash tenglamasi Rodjers tomonidan taklif etilgan.

$$\lg f(C) = \lg K_0 - \lg \left(1 - \frac{E_p}{R} \right) + \lg(1 + t) \left(1 + \frac{E_s}{R} \right) + \lg \left[1 - \left(\frac{K_0}{K_t} \right)^{1 - \frac{R}{E_b}} \right]$$

Tenglamada: K_0 - T_0 haroratdagi reaksiya tezligining konstantasi.

K_t - T_t haroratdagi reaksiya tezligining konstantasi.

$f(c)$ -nolinchi tartibli reaksiya uchun, $f(c) = C_0 - C_t$ birinchi tartibli reaksiya uchun $f(c) = 2,303 \cdot \lg \frac{C_0}{C_t}$; ikkinchi tartibli reaksiya uchun $f(c) = \frac{1}{C_0} - \frac{1}{C_t}$ bo'lgan tekshiriluvchi modda konsentratsiyasining funksiyasi.

$K_t > K_0$ bo'lganligi uchun $\lg \left[1 - K / K_t^{1 - \frac{R}{Eb}} \right]$ nolga yaqin qiymatdan iborat bo'ladi.

Shunday qilib, $\lg f(c)$ bilan $\lg(1+t)$ ning bog'liqligi burchak tangensi $1 + \frac{Eb}{R}$ va kesishish nuqtasi $\lg K_0 - \lg(1 + \frac{Eb}{R})$ dan iborat funktsiya bilan belgilanib, $\lg(1+t) = 0$ deb qabul qilinadi.

Grafikdagi bunday bog'liqlik reaksiya tartibi to'g'ri tanlanganida va haroratning ortib borishi bilan reaksiya mexanizmi o'zgarmay qolgandagina kuzatiladi.

To'g'ri chiziqli boqlanish grafigi oraliq aktivlanish energiyasi (E) va reaksiya tezligining konstantasi (K_0) ning boshlang'ich harorat (T_0) dagi qiymatlari hisoblanadi.

K_0 va E ning qiymatlarini bilgan holda haroratning hohlagan qiymatidagi (odatda 20°C dagi) reaksiya tezligining konstantasini va u orqali dori moddasining yaroqlilik muddatini aniqlash mumkin.

Redjers usuli bir turkum tajribalar yordamida qoqlagan haroratdagi reaksiyaning asosiy kinetik o'lchamlarini aniqlash imkoniyatini berib, dastlabki tajribalar uchun eqtiyoj qoldirmaydi va bu usulning afzalligi hisoblanadi. Usul asosan dori moddalarning eritmalaridagi turqunligini aniqlash uchun qo'llaniladi.

5-jadval

O'tkazilgan tajriba davomida nazorat qilinadigan sifat ko'rsatkichlarining sarhisob jadvali

Preparat nomi: «Oroks» eritmasi, 250 ml.

Qadoq ko'rinishi: zich qopqoq bilan yopilgan 250 ml lik polimer idishda,

Seriya: 0010220

Ko'rsatkich nomi	KFM standartlari	Sanalar bo'yicha ko'rsatkichlar					
		boshlanganda 25.02.2020	0,5 yil 07.03.2020	1 yil 18.03.2020	1,5 yil 28.03.2020	2 yil 08.04.2020	2,5 yil 18.04.2020
Tasvirlanishi	Tiniq, rangsiz yoki ozgina sarg'ish suyuqlik	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq
Chinligi	Tetrayodomerkuratning 1 ml ishqoriy eritmasi bilan tayyorlangan preparat qaynatilganda jigarrang (sorbitol) tushishi kerak.	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq
	1 ml preparat sitratlarga xos bo'lgan B reaksiyasi beradi	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq
	2 ml preparat xloridlarga xos bo'lgan reaksiya beradi	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq
	5 ml preparat, 1 ml gacha bug'langanda, natriyga xos bo'lgan reaksiya beradi	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq
	2 ml A eritmasi kaliy uchun xos bo'lgan reaksiya beradi	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq
Tiniqligi	Preparat shaffof bo'lishi kerak	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq
Rangliligi	Preparat rangsiz yoki rang intensivligi jihatidan standart 6b rangidan oshmasligi kerak	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq
pH	5,0 dan 7,5 gacha	5,95	6,03	6,03	6,05	6,04	5,97
Mexanik qo'shimchalar	Hech qanday ko'rinadigan zarralar bo'lmasligi kerak	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq
Idishni to'ldirish hajmi	250 ml qadoqlash uchun ruxsat etilgan farq $\pm 1,5\%$ ni tashkil qiladi.	251,5 ml	251,2 ml	250,8 ml	250,9 ml	251,4 ml	250,8 ml
Miqdoriy tahlil	Sorbitol 0,08 dan 0,12 mg/ml gacha	0,0896 mg/ml	0,0901 mg/ml	0,0905 mg/ml	0,0899 mg/ml	0,0912 mg/ml	0,0906 mg/ml
	Xloridlar (Cl ⁻) 2,25 dan 2,75 mg/ml gacha	2,53 mg/ml	2,54 mg/ml	2,54 mg/ml	2,53 mg/ml	2,52 mg/ml	2,52 mg/ml
	Natriy sitrat digidrat 2,6 dan 3,2 mg/ml gacha	2,86 mg/ml	2,87 mg/ml	2,87 mg/ml	2,86 mg/ml	2,85 mg/ml	2,83 mg/ml
	Natriy (Na ⁺) 1,75 dan 2,13 mg/ml gacha	1,90 mg/ml	1,89 mg/ml	1,91 mg/ml	1,89 mg/ml	1,89 mg/ml	1,88 mg/ml
	Kaliy (K ⁺) 0,7065 dan 0,8635 mg/ml gacha	0,7792 mg/ml	0,7792 mg/ml	0,7790 mg/ml	0,7791 mg/ml	0,7789 mg/ml	0,7789 mg/ml
Mikrobiologik tozalik	Preparat tarkibida aerob bakteriyalarning umumiy soniga 1 ml da 103 tadan ko'p bo'lmagan miqdorda ruxsat beriladi Zamburug'larning umumiy soni 1 ml da 102 tadan ko'p emas 1 ml da Escherichia coli yo'q	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq	muvofiq

Xulosa: olib borilgan tahlil natijasida preparatning belgilangan saqlash muddati davomida ushbu saqlash sharoitlariga mosligi tasdiqlandi.

Amalga oshirilgan ishlar asosida quyidagi saqlash shartlari tavsiya etiladi: 25 ° C dan yuqori bo'lmagan haroratda saqlash.

Stabilizatorsiz tayyorlangan dori turlari tahlili

«Oroks» ichish uchun eritma 250 ml

Tarkibi: Sorbitol – 0,01 g
Natriy xlorid – 0,26 g
Kaliy xlorid – 0,15 g
Natriy sitrat digidrat – 0,29 g
Tozalangan suv – 100 ml gacha (FM 42 O'z-0511-20170)

Chinligini aniqlash.

Sorbitol. 500 ml preparatga 1 ml tetraiodomerkuratning ishqoriy eritmasi qo'shiladi va 1 daqiqa qaynatiladi; natijada jigarrang cho'kma hosil bo'lib, preparat kul rangga aylanadi.

Natriy xlorid.

A) 5,0 ml preparat natriyga xos bo'lgan reaksiya beradi (Davlat farmakopeasi, 1-tom, 159-bet).

B) 2 ml preparat xloridlarga xos bo'lgan reaksiya beradi (DFXI, 1-tom, 159-bet).

Kaliy xlorid. 10 ml preparat kaliyga xos bo'lgan B reaksiya beradi (DF XI 1-tom, 159-bet).

Natriy sitrat dihidrat. 1 ml preparat sitratlarga xos bo'lgan B reaksiya beradi (DF XI 1-tom, 159-bet).

Miqdoriy tahlili. Sorbitol. Sinov titrlash orqali amalga oshiriladi.

50 ml tekshiriluvchi eritmasi, hajmi 200 ml bo'lgan kolbaga solinadi, unga 20 ml kaliy periodat eritmasi qo'shiladi va qaynab turgan suv qaytariladigan kondensator ostida 15 daqiqa davomida isitiladi. Eritma xona haroratigacha sovutiladi, 1 g kaliy yodid qo'shiladi, qorong'i joyda 5 daqiqaga qoldiriladi va indikator sifatida 1 ml kraxmal eritmasidan foydalanib 0,1 M natriy tiosulfat eritmasi bilan titrlanadi.

Parallel ravishda nazoratli tajriba amalga oshiriladi.

1 ml 0,1 M natriy tiosulfat eritmasi 1,822 mg sorbitolga to'g'ri keladi.

1 ml preparatdagi sorbitol (C₆H₁₄O₆) ning miqdori quyidagi formula bo'yicha mg da hisoblanadi:

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \times K \times 1,822}{50}$$

Bu yerda:

V₁ – titrlash uchun sarflangan 0,1 M natriy tiosulfat eritmasining hajmi;

V_2 –nazorat tajribada titrlash uchun ishlatiladigan 0,1 M natriy tiosulfat eritmasining hajmi;

K - 0,1 M natriy tiosulfat eritmasining molyarligini tuzatish koeffitsienti;

1 ml preparat tarkibida 0,08 mg dan 0,12 mg gacha sorbitol ($C_6H_{14}O_6$) bo'lishi kerak.

Xloridlar. 10 ml preparat konussimon kolbaga solinadi, 30-40 ml tozalangan suv qo'shiladi va 0,1 M kumush nitrat eritmasi bilan titrlanadi.

Titrlashning yakuniy nuqtasi indikator yordamida aniqlanadi (indikator - kaliy xromat - 3 tomchi, sarg'ish-sariq ranggacha titrlash). 1 ml 0,1 M kumush nitrat 3,545 mg xloga to'g'ri keladi.

1 ml preparat tarkibidagi xlorid miqdori 2,25 mg dan 2,75 mg gacha bo'lishi kerak.

$$X = \frac{(V - V_K) * T * K * 100}{a}$$

Vaziyatli masalalar

1. Askorbin kislotasining 5% li in'eksion eritmasidagi miqdori formaldegid eritmasi ishtirokida 0,1M yod eritmasi bilan titrlash orqali aniqlandi. Agar: $a=0,5$ ml; $V=2,8$ ml; $K=1,0080$; $M. M=176$ bo'lsa, 1 ml in'eksion eritmadagi askorbin kislotaning gramm miqdorini toping.

2. Askorbin kislotasining 5% li in'eksion eritmasidagi natriy sulfitning miqdori 0,1M yod eritmasi bilan titrlash orqali aniqlandi.

$a=2$ ml; $V_1=11,8$ ml; $V_2=11,2$ ml; $K=1,0080$; natriy sulfitning $M. M=126$, natriy sulfitning dori turidagi foiz miqdorini aniqlang.

3. Askorbin kislotasining 5% li in'eksion eritmasidagi natriy sulfitning foiz miqdori 0,2% bo'lsa, 0,5 ml eritmani titrlash uchun necha ml 0,1M yod eritmasidan sarflanadiq natriy sulfitning $M. M=126$ bo'lsa, askorbin kislotasining $M. M=176$, $K=1,0080$, $X_{\text{askorbin kislota}}=4,98\%$.

4. Novokainning 0,5% li in'eksion eritmasi tarkibidagi xlorid kislotaning ml miqdori 10 ml dori preparatini 0,02M natriy gidroksid eritmasi bilan titrlash orqali aniqlandi. In'eksion eritmaning 1 litriga 4 ml 0,1M xlorid kislota qo'shilgan bo'lsa, titrant qajmini qisoblang. $T=0,0007292$; $K=1,0000$.

5. Novokainning 1% li in'eksion eritmasi tarkibidagi xlorid kislotaning ml miqdorini aniqlash uchun 0,02M natriy gidroksid eritmasidan 2,5 ml sarf bo'ldi. $a=10$ ml, $T=0,0007292$; $K=1,0000$ bo'lsa, dori preparati tarkibidagi 0,1M xlorid kislota qajmini qisoblang.

6. Novokainning 0,25% li in'eksion eritmasi tarkibidagi novokain miqdori argentometrik usul bilan aniqlandi. hisoblash formulasi $V_{AgNO_3} = B - \frac{A}{5}$ qiymatinin qo'shilishini tushuntirish.

7. Novokainning 5% li in'eksion eritmasi tarkibidagi natriy metabisulfitni miqdori yodometrik usul bilan aniqlandi. $a=2$ ml, $T=0,004753$; $V_{J_2} = 1,2$ ml bo'lsa, natriy metabisulfitning miqdorini aniqlang.

8. Sulfatsil natriyning 10% li ko'z tomchisi tarkibidagi natriy tiosulfatning miqdori yodometrik usul bilan aniqlandi. $a=5$ ml, $T=0,004964$; $V_{j_2}=1,5$ ml, $P=10$ ml bo'lsa, sulfatsil natriyning ko'z tomchisidagi gramm miqdorini aniqlang.

9. Sulfatsil natriyning 20% li ko'z tomchisi tarkibidagi miqdori refraktometrik usul yordamida aniqlandi. $n_D^{20}=1,3730$; $F=0,0002$; $P=10$ ml bo'lsa, sulfatsil natriyning dori preparatidagi miqdorini qisoblang.

10. Natriy gidrokarbonatning 5%li in'eksion eritmasidagi miqdori atsidometrik usul bilan, 0,1M xlorid kislota eritmasi bilan titrlash orqali aniqlandi. O'lchov kolbasining qajmi -100 ml, pipetka qajmi- 5 ml, $a=10$ ml, $V=3$ ml, $M.M=84$, $K=1,0060$ bo'lsa, 1ml dori preparatidagi natriy gidrokarbonatning gramm miqdorini qisoblang.

11. Natriy gidrokarbonatning 5%li in'eksion eritmasining 1 litriga 0,1 g Trilon B qo'shiladi. Uning dori preparatidagi foiz miqdori 0,01M li rux sulfat eritmasi bilan titrlash orqali aniqlandi. Agar $a=25$ ml, $T=0,003722$, $K=1,0030$ bo'lsa, titrant qajmini qisoblang.

12. Riboflavin – 0,002 g, 2%li bor kislotasi – 10 ml; tarkibli ko'z tomchisidagi bor kislotasining miqdorini aniqlash nima uchun glitserin ishtirokida olib boriladiq Javobingizni tushuntiring.

13. Dori vositasining yaroqlilik muddati tezlashtirilgan eskirish usuli bilan aniqlanib, 60 °C haroratda 30 kun termostatda saqlandi. Agar dori vositasining tayyorlanganidan termostatga qo'yilgunicha 60 kun o'tgan bo'lsa, uning yaroqlilik muddatini qisoblang.

14. Dori vositasining 20 °C dagi yaroqlilik muddati 2920 kun bo'lsa, uni 3 yil saqlash muddatiga mos keladigan maksimal haroratni qisoblang.

15. Dori vositasini yaroqlilik muddati tezlashtirilgan eskirish usuli bilan aniqlanib, termostatda 70 °C haroratda 34 kunga qo'yildi va yaroqlilik muddati 3 yil deb topildi. Reaksiyaning tezlanish koeffitsientini qisoblang.

Muxokama uchun nazorat savollari

1. Dori vositalarining barqarorligi deganda nimani tushunasiz?
2. Dori vositalarining barqarorligiga ta'sir etuvchi omillarni ko'rsating. Ular ta'sirida boradigan jarayonlarni misollar yordamida tushuntiring.
3. Yoruqlik nuri ta'siriga sezgir dori moddalarini yozing, kimyoviy jarayonlarni ko'rsating.
4. Dori vositalarining gidrolizlanishiga to'sqinlik qiladigan stabilizatorlarni yozing.
5. Dori vositalarining turqunligini ta'minlash maqsadida foydalaniladigan stabilizatorlar qanday turlarga bo'linadi?
6. Dori vositalarining oksidlanishiga qarshi qanday stabilizatorlardan foydalaniladi?
7. Dori vositalarining mikroorganizmlar ta'sirida buzilib qolmasligi uchun qanday stabilizatorlardan foydalaniladi?

8. Ko'z tomchilariga qo'shiladigan stabilizatorlarni ko'rsating.
9. In'eksion eritmalarga qo'shiladigan stabilizatorlarni ko'rsating.
10. Atropin sulfatning in'eksion eritmasiga 0,1M xlorid kislotasi nima uchun qo'shiladiq Javobingizni tushuntiring.
11. Dibazolning 1% li in'eksion eritmasini 1 litriga 10 ml 0,1M xlorid kislota qo'shilganidagi eritmaning rNi ni qisoblang.
12. Ko'z tomchilari 2% li bor kislotasi bilan stabillanganda eritmaning pH i qancha bo'ladi?
13. Askorbin kislotaning 5% li in'eksion eritmasi tarkibidagi natriy sulfitning miqdori qanday aniqlanadi?
14. Nikotin kislotasining 1% li in'eksion eritmasidagi nikotin kislota miqdori qanday aniqlanadi?
15. Dori vositalarini yaroqlilik muddatini aniqlashni „tezlashtirilgan eskirish“ usulining izotermik turini tushuntiring.
16. 50°C haroratda izotermik usul bilan yaroqlilik muddatini aniqlashdagi harorat koeffitsientini qisoblang.
17. Izotermik usul bilan dori moddasining yaroqlilik muddati aniqlanib, 60°C haroratda 110 kun qo'yib qo'yildi. Agar modda olinganidan termostatga qo'yilguniga qadar 34 kun o'tgan bo'lsa, uning yaroqlilik muddatini qisoblang.
18. Nolinchi tartibli kimyoviy reaksiyalarda reaksiya tezligining konstantasini hisoblash formulasini yozing.
19. Birinchi tartibli kimyoviy reaksiyalarda reaksiyaning tezligini hisoblash formulasini yozing.
20. Ikkinchi tartibli kimyoviy reaksiyalarining tezligini hisoblash formulasini yozing.
21. Arrenius tenglamasidan foydalanib dori moddalarning yaroqlilik muddati qanday aniqlanadi?
22. Rodjers (noizotermik) usuli bilan dori moddalarning yaroqlilik muddatini aniqlashni tushuntiring. Rodjers tenglamasini yozing.
23. Dori vositalarining barqarorligiga ta'sir etuvchi omillarni misollar bilan tushuntiring.
24. Dori vositalarining barqarorligini oshirish yo'llarini tushuntiring.
25. Dori vositalarining barqarorligini ta'minlash maqsadida qo'shiladigan yordamchi moddalar necha guruqqa bo'linadi. Misollar keltiring.
26. Dorixonada stabilizator qo'shib tayyorlanadigan i'eksion dori turlarni yozing taqlil usullarini ko'rsating
27. Askorbin kislotasini 5%li in'eksion eritmasiga qo'shiladigan stabilizatorni ko'rsating va taqlil jarayonini kimyoviy reaksiya tenglamasini yozing.
28. Novokainning 0,25% li in'eksion eritmasini taqlil qilish. Kimyoviy reaksiya tenglamasini yozing va hisoblash formulalarini keltiring.
29. Sulfatsil-natriyning 20% li eritmasini taqlil qilish. Kimyoviy reaksiya tenglamasini yozing va hisoblash formulalarini keltiring.

30. Natriy gidrokarbonatning 5%li in'ektsiya uchun eritmasini taqlil qilish. Kimyoviy reaksiya tenglamasini yozing va hisoblash formulalarini keltiring.

31. 5% natriy gidrokarbonat tarkibidagi stabilizatorni kaysi eritma bilan titrlaydiq qo'shiladigan stabilizatorning tahlilini bayon eting va kimyoviy reaksiya tenglamasini yozing.

32. Glyukoza in'ektsion eritmasini chinligini aniqlashning kimyoviy reaksiya tenglamasini yozing.

33. Glyukoza in'ektsion eritmasini miqdorini aniqlashning kimyoviy reaksiya tenglamasini yozing.

34. Glyukoza in'ektsion eritmasidagi stabilizatorni aniqlashning kimyoviy reaksiya tenglamasini yozing.

35. "Tezlashtirilgan eskirish" usuli bo'yicha dori vositalarining yaroqlilik muddatini aniqlashni bayon eting.

36. Vant-Goff qoidasi asosida yaroqlilik muddatini tezlashtirilgan usul bilan aniqlashni bayon eting.

37. Morfin in'ektsion eritmasini turqunligini oshirishda kushiladigan stabilizatorni tahlilini bayon eting va kimyoviy reaksiya tenglamasini yozing.

38. Sulfatsil natriyni in'ektsion eritmasiga kushiladigan stabilizatorni tahlilini bayon eting va kimyoviy reaksiya tenglamasini yozing.

Test javoblari.

1-D 2-E 3-D 4-C 5-C 6-A 7-B 8-A 9-A 10-C 11-C 12-B 13-A 14-D 15-B 16-B 17-B 18-C 19-B 20-D 21-C 22-B 23-A 24-B 25-E 26-D 27-A 28-E 29-E 30-C 31-C 32-A 33-C 34-B 35-D 36-A 37-C 38-C 39-A 40-A 41-B 42-A 43-E 44-D 45-A.

Adabiyotlar

1. Ubaydullayev Q.A., Saidvaliyev A.Q., Azizov I.K., Tulaganov A.A. Dori vositalari barqarorligini oshirish va yaroqlilik muddatini aniqlash usullari.// O'quv qo'llanma.- Toshkent, 2005.- 42 b.
2. Yunusxo'jayev A.N., Ubaydullayev Q.A., Azizov I.K., Saidvaliyev A.K. va b.q. Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari// "Extremum press" nashriyoti. – Toshkent, 2010. – 145b.
3. Государственная фармакопея XI том. 1 выпуск -1987 г
4. Государственная фармакопея XI том. 2 выпуск-1989 г
5. Министерство Здравоохранения Российской Федерации ОФС.1.1.0009.15. Сроки годности лекарственных средств (Взамен ОФС 42-0075-07 ГФ XII, ч.1)-2017 г.
6. "Требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций Евразийского экономического союза" Решение Совета Евразийского экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69
7. И.В. Сакаева, Н.Д. Бунятян, Е.Л. Ковалева, Е.И. Саканян, Л.И. Митькина, И.А. Прокопов, Е.С. Шелехина, Ю.В. Митькина. Основные подходы к изучению стабильности лекарственных средств:

- отечественный и международный опыт // Ежеквартальный научно-практический журнал. – 2013. - № 3.
8. Лабораторные работы по фармацевтической химии.// Под редакцией В.Г. Беликова. Москва, 1989.- С. 363-370.
 9. O‘zbekiston Respublikasida farmatsevtika faoliyati.// Bosh muxarrir A.N. Yunusxodjayev. II-tom.-2001.- 162-224 bet.
 10. В.Г. Беликов. Фармацевтическая химия. Москва, 1993.- 1,2 ч.-505 с.