

KUCHLI ASOS VA KUCHSIZ KISLOTA, KUCHLI KISLOTA VA KUCHSIZ ASOSDAN TASHKIL TOPGAN TUZLARDAN INYEKSION ERITMALAR TAYYORLASH: FIZIK-KIMYOVIY ASOSLAR VA TEXNOLOGIK YONDASHUVLAR

Sattarali Ergashevich Xaytmatov

Qo‘qon universiteti Andijon filiali

Biologik kimyo va farmatsevtika kafedrası o‘qituvchi

Email: sattaralixaytmatov@gmail.com

<https://doi.org/10.5281/zenodo.20610331>

ANNOTATSIYA. Ushbu tadqiqotda kuchli asos va kuchsiz kislota (natriy atsetat, natriy borat, natriy fosfat) hamda kuchli kislota va kuchsiz asosdan (ammoniy xlorid, magniy sulfat, rux sulfat) tashkil topgan tuzlar asosida tayyorlangan inyeksion eritmalarining fizik-kimyoviy xossalari, pH barqarorligi va sterilizatsiya chidamliligi o‘rganildi. Ionik gidroliz nazariyasi asosida har bir tuz sinfi uchun pH ni nazorat qilishning matematik modeli ishlab chiqildi va pK_a/pK_b qiymatlari yordamida maqsadli pH diapazoni ta‘minlandi. pH-metriya, titrlash usullari va osmolyallik nazorati qo‘llanildi; sterilizatsiya avtoklav (121 °C, 15–20 min) hamda membrana filtratsiyasi (0.22 μm) usullari bilan amalga oshirildi. Natijalar shuni ko‘rsatdiki, natriy atsetat (0.9%) eritmasi $\text{pH} = 8.87 \pm 0.03$, ammoniy xlorid (1.0%) eritmasi $\text{pH} = 5.12 \pm 0.04$ qiymatida barqaror bo‘lib, ikkalasi ham Davlat farmakopeyasi (GF-ME) va ICH Q8(R2) talablariga javob berdi. Tiklanish ko‘rsatkichi 97.3–99.1% diapazonda, RSD < 2.0% darajasida qayd etildi ($n = 6$). In vitro gemoliz sinovi (0.3–3.4%) va in vivo toksisite sinovlari ($\text{LD}_{50} > 595 \text{ mg/kg}$) inyeksion qo‘llash uchun xavfsizlikni tasdiqladi. Olingan natijalar gidrolizlanadigan tuzlardan farmatsevtik sifatli inyeksion eritmalar tayyorlash uchun ratsional texnologik yondashuv asosini yaratadi.

Kalit so‘zlar: ionik gidroliz; pH nazorati; inyeksion eritmalar; natriy atsetat; ammoniy xlorid; magniy sulfat; buferlash; sterilizatsiya; ICH Q8(R2); osmolallik.

KIRISH

Inyeksion dori shakllari (parenteral preparatlar) farmatsevtika sanoatida eng yuqori sifat talablariga ega bo‘lgan guruhga kiradi, chunki ular to‘g‘ridan-to‘g‘ri qon aylanish tizimiga yoki to‘qimalarga yetkaziladi. Bu eritmalarining biogavjumligi, kimyoviy barqarorligi va biologik xavfsizligi bevosita eritmaning fizik-kimyoviy xossalriga, xususan pH qiymatiga bog‘liqdir. Inson qonining fiziologik pH diapazoni (7.35–7.45) nisbatan tor bo‘lib, inyeksion eritma pH bundan sezilarli darajada farq qilganda gemodinamik asoratlar, venaga ta‘sir va dori moddasi faolligining yo‘qolishi kuzatilishi mumkin.

Farmatsevtik amaliyotda keng qo‘llaniladigan tuzlarning muhim qismi kuchli asos va kuchsiz kislotaning (masalan, natriy atsetat, natriy borat) yoki kuchli kislota va kuchsiz asosning (masalan, ammoniy xlorid, magniy sulfat, rux sulfat) o‘zaro ta‘siridan hosil bo‘ladi. Bunday tuzlar suvda eritilganda ionik gidroliz hodisasi sodir bo‘ladi va eritma muayyan tomonga – ishqoriy yoki kislotali – siljiydi. Ushbu pH o‘zgarishi texnologik nazorat qilinmasa, dori vositasining parchalanishiga, nojo‘ya reaksiyalarga va biologik nafaollikka olib kelishi mumkin.

Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST), ICH Q8(R2) va GMP talablariga ko‘ra, har bir parenteral preparat uchun pH diapazoni aniq belgilanishi, buferlash tizimi oqlanishi va validatsiya qilinishi shart. Shunga qaramasdan, milliy farmatsevtika adabiyotida gidrolizlanadigan tuzlarning inyeksion eritmalarini tayyorlashda fizik-kimyoviy asoslarni majmuaviy baholashga oid ilmiy ishlar etarli emas. Xususan, pH barqarorligiga stabilizatorlar ta‘siri, sterilizatsiyadan keyingi pH siljishi va osmolallik nazoratining birgalikda tahlili deyarli o‘rganilmagan.

Mazkur tadqiqotning maqsadi: (a) kuchli asos+kuchsiz kislota va kuchli kislota+kuchsiz asos tuzlari gidrolizining matematik modeli asosida pH ni nazariy hisoblash va eksperimental tasdiqlash; (b) maqsadli pH ni ta'minlovchi texnologik parametrlarni optimallashtirish; (v) sterilizatsiya jarayonida pH barqarorligini baholash; (g) osmolallik, gemoliz va toksisite ko'rsatkichlari orqali xavfsizlikni tasdiqlash.

MATERIALLAR VA USULLAR

2.1. Kimyoviy moddalar va reagentlar

Barcha tuzlar (natriy atsetat trigidratlangan, natriy tetraborat, dinatriy gidrofosfat, ammoniy xlorid, magniy sulfat heptagidratlangan, rux sulfat heptagidratlangan) farmatsevtik toza darajada ($\geq 99.5\%$, USP/EP sertifikati) yetkazib beruvchidan olindi. Eritmalar 18.2 M Ω -cm sifatli ultratoza suvda (Milli-Q, Merck) tayyorlandi. Buferlash uchun ishlatiladigan kislota va asoslar (sirka kislota, bor kislota, HCl, H₂SO₄, NaOH) analitik toza edi. Stabillizatorlar sifatida NaCl (izotonlashtiruvchi), glitserin (krioprotektant), EDTA dinatriy tuzi (xelatlash agenti), mannitol va sorbitol (izotonik barqarorlashtiruvchi) qo'llanildi.

2.2. pH nazorati va buferlash

pH o'lchovlari kalibre qilingan pH-metrda (Mettler Toledo Seven Excellence, ± 0.001 birlik) amalga oshirildi. Kalibrovka uch nuqtali standart buferlar (pH 4.00, 7.00, 9.21, 25 °C) yordamida o'tkazildi. Gidroliz konstantalari (K_a va K_b) Henderson–Hasselbalch tenglamasi va termodinamik ma'lumotlar bazasi (NIST Standard Reference Database 46) asosida hisoblandi. pH tuzatish uchun 0.1 M HCl yoki 0.1 M NaOH eritmaları ishlatildi; tuzatish jarayoni potentsiometrik titrlash krivi yordamida nazorat qilindi.

2.3. Eritmalar tayyorlash

Eritmalar tozaligi tasdiqlangan shisha reaktorlarda (Schott Duran, borosilikat shisha) tayyorlandi. Eritish ketma-ketligi: (1) eritmaning yakuniy hajmining 80% ultratoza suv qo'shildi; (2) asosiy tuz eritildi; (3) stabillizatorlar qo'shildi; (4) pH tuzatildi; (5) hajm to'ldirildi. Kuchli asos va kuchsiz kislotalardan hosil bo'lgan tuzlar uchun pH = 7.4 \pm 0.2 ga tuzatildi (fiziologik diapazon), kuchli kislota va kuchsiz asos tuzlari uchun esa maqsadli pH dori xususiyatlariga qarab 4.5–6.5 orasida belgilandi.

2.4. Sterilizatsiya

Issiqqa chidamli eritmalar (natriy atsetat, ammoniy xlorid, magniy sulfat) avtoklav sterilizatsiyasiga (121 °C, 15–20 min, F₀ \geq 8 min) duchor qilindi; issiqqa beqaror komponentlar (natriy borat, rux sulfat) 0.22 μ m membrana filtri (PVDF, Millipore) orqali steril filtratsiya qilindi. Sterilizatsiya samaradorligi biologik indikatorlar (Geobacillus stearothermophilus, ATCC 7953) yordamida validatsiya qilindi.

2.5. Osmolallik va toksisite sinov usullari

Osmolallik krioskopik osmometr (Advanced Instruments Model 3320) yordamida aniqlandi. In vitro gemoliz sinovi inson eritrositlaridan foydalangan holda bajarildi: eritrositlar (2.5%, v/v) eritma bilan 37 °C da 1 soat inkubatsiya qilindi va spektrofotometrik usulda (541 nm) gemoglobin chiqishi o'lchildi. In vivo toksisite sinovlari OECD 423 ko'rsatmasi bo'yicha ICR liniyasidagi sichqonlarda (n = 6/guruh) o'tkazildi. Statistik tahlil ANOVA va Tukey post-hoc testi yordamida (p < 0.05) amalga oshirildi.

NATIJALAR

3.1. Ionik gidroliz va pH hisoblash modeli

Kuchli asos va kuchsiz kislotalardan hosil bo'lgan tuz uchun (A⁻ ioni gidrolizi):

$$\text{pH} = 7.00 + \frac{1}{2} \cdot \text{pK}_a + \frac{1}{2} \cdot \log C$$

tenglamasi qo'llanildi. Natriy atsetat uchun $pK_a(\text{CH}_3\text{COOH}) = 4.756$ va $C = 0.110$ mol/L bo'lganda: $\text{pH} = 7.00 + 2.378 + (-0.479) = 8.899$, bu eksperimental qiymat (8.87 ± 0.03) bilan 0.3% farqda mos keldi.

Kuchli kislota va kuchsiz asosdan hosil bo'lgan tuz uchun (BH^+ ioni gidrolizi):

$$\text{pH} = 7.00 - \frac{1}{2} \cdot \text{pK}_b + \frac{1}{2} \cdot \log C$$

Ammoniy xlorid uchun $\text{pK}_b(\text{NH}_3) = 4.756$ va $C = 0.187$ mol/L bo'lganda: $\text{pH} = 7.00 - 2.378 + 0.136 = 4.758$; eksperimental: 5.12 ± 0.04 (8% farq, bu Cl^- ning gidratsiya ta'siri bilan izohlanadi). Quyidagi 1-jadvalda olti tuz uchun nazariy va eksperimental pH qiymatlari, gidroliz konstantalari va bufer zichligi qiyoslab keltirilgan.

1-jadval. Tuzlarning gidroliz parametrlari va pH xarakteristikalari

Tuz (0.9% eritmasi)	Tuz turi	pH (25 °C)	Gidroliz konstantasi K_a/K_b	Bufer zichligi (mmol/L)
Natriy atsetat (CH_3COONa)	Kuchli asos + kuchsiz kislota	8.87 ± 0.03	$K_a = 1.76 \times 10^{-5}$	9.0
Natriy borat ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$)	Kuchli asos + kuchsiz kislota	9.24 ± 0.04	$K_a = 5.80 \times 10^{-10}$	8.5
Natriy fosfat (Na_3PO_4)	Kuchli asos + kuchsiz kislota	11.90 ± 0.05	$K_a = 4.80 \times 10^{-13}$	7.8
Ammoniy xlorid (NH_4Cl)	Kuchli kislota + kuchsiz asos	5.12 ± 0.04	$K_b = 1.76 \times 10^{-5}$	6.2
Magniy sulfat (MgSO_4)	Kuchli kislota + kuchsiz asos	6.45 ± 0.03	$K_b = 2.50 \times 10^{-3}$	5.5
Rux sulfat (ZnSO_4)	Kuchli kislota + kuchsiz asos	4.58 ± 0.05	$K_b = 9.00 \times 10^{-4}$	4.8

Jadval ma'lumotlaridan ko'rinib turibdiki, kuchli asos+kuchsiz kislota tuzlari pH 8.87–11.90 diapazonida (ishqoriy muhit), kuchli kislota+kuchsiz asos tuzlari esa pH 4.58–6.45 diapazonida (kislotali muhit) gidrolizlanadi. Bu natijalar Henderson–Hasselbalch modeli prognozlar bilan ($r^2 = 0.9912$) statistik jihatdan mos keladi ($p > 0.05$).

3.2. pH tuzatish usullari va stabilizatorlar samaradorligi

pH tuzatish uchun ishlatiladigan kislota yoki asosning turi va miqdori eritma ionik kuchiga ta'sir qiladi. 2-jadvalda har bir eritma uchun maqsadli pH diapazoni, qo'llanilgan tuzatuvchi reagent va stabilizator keltirilgan. Tiklanish ko'rsatkichi stabilizatsiyadan oldin va keyin aniqlanib, farmasevtik sifatga ta'siri baholandi.

2-jadval. pH tuzatish parametrlari va stabilizatorlar samaradorligi

Eritma nomi	Maqsadli pH diapazoni	Qo'llaniladigan kislota/asos	Stabilizator	Tuzatish samaradorligi (%)
Natriy atsetat eritmasi	6.0 – 7.4	Sirka kislota (0.1 M)	NaCl (0.9%)	98.6 ± 0.8

Eritma nomi	Maqsadli pH diapazoni	Qo'llaniladigan kislota/asos	Stabillizator	Tuzatish samaradorligi (%)
Natriy borat eritmasi	7.4 – 9.0	Bor kislota (0.05 M)	Glitserin (1%)	97.9 ± 1.1
Ammoniy xlorid eritmasi	4.5 – 6.5	HCl (0.1 M)	Sorbitol (2%)	99.1 ± 0.9
Magniy sulfat eritmasi	5.5 – 7.0	H ₂ SO ₄ (0.05 M)	EDTA (0.01%)	98.4 ± 1.3
Rux sulfat eritmasi	3.5 – 5.5	H ₂ SO ₄ (0.1 M)	Mannitol (5%)	97.3 ± 1.5

Natijalar shuni ko'rsatdiki, natriy atsetat eritmasiga NaCl (0.9%) stabillizatori qo'shilganda tiklanish $98.6 \pm 0.8\%$ ni tashkil qildi (RSD = 0.81%, n = 6). Magniy sulfatga EDTA (0.01%) qo'shilishi mis, temir ionlari bilan xelat hosil qilib, oksidlanishni 73% kamaytirdi ($p < 0.01$). Rux sulfat eritmasi uchun mannitol (5%) gipertonik ta'sirni qisman muvozanatlashtirib, gemoliz foizini 0.3%-gacha tushirdi.

3.3. Sterilizatsiya samaradorligi va pH barqarorligi

Avtoklav sterilizatsiyasidan keyin pH siljishi natriy atsetat uchun $\Delta pH = -0.03 \pm 0.01$, ammoniy xlorid uchun $\Delta pH = -0.02 \pm 0.02$ bo'lib, GF-ME yo'l qo'yadigan ± 0.2 birlik chegarasidan ancha kam. Natriy borat va rux sulfat eritmalarida issiqlikka nisbatan beqarorlik sababli membrana filtratsiyasi afzal ko'rildi. 3-jadvalda sterilizatsiya natijalari va mikrobyuki ma'lumotlari keltirilgan.

3-jadval. Sterilizatsiya parametrlari va mikrobiologik nazorat natijalari

Eritma nomi	Sterilizatsiya usuli	Sterillik (106 sikl)	pH (sterilizatsiyadan keyin)	Mikrob yuki (KOE/ml)	GF-ME talabi
Natriy atsetat (0.9%)	Avtoklav 121°C, 20 min	O'tdi	8.84 ± 0.05	< 0.1	Mos
Natriy borat (0.5%)	Filtratsiya (0.22 µm)	O'tdi	9.21 ± 0.06	< 0.1	Mos
Ammoniy xlorid (1.0%)	Avtoklav 121°C, 15 min	O'tdi	5.10 ± 0.07	< 0.1	Mos
Magniy sulfat (25%)	Avtoklav 121°C, 20 min	O'tdi	6.42 ± 0.04	< 0.1	Mos
Rux sulfat (0.02%)	Filtratsiya (0.22 µm)	O'tdi	4.55 ± 0.08	< 0.1	Mos

Barcha eritmalar sterillik sinovida (USP <71>) ijobiy natija berdi: biologik indikator (*G. stearothermophilus*) inkubatsiyasidan keyin o'sish kuzatilmadi. Membrana filtratsiyasidan

o'tkazilgan namunalarda mikrobyuki < 0.1 KOE/ml darajasida aniqlandi – bu GMP $F_0 \geq 8$ min talabiga to'liq javob beradi.

3.4. Osmolallik, gemoliz va toksisite natijalari

4-jadvalda eritmalarining osmolallik qiymatlari, izotoniya tasnifi, in vitro gemoliz foizi va in vivo LD₅₀ qiymatlari keltirilgan.

4-jadval. Osmolallik, gemoliz va toksisite ko'rsatkichlari

Eritma	Osmolallik (mOsm/kg)	Izotoniya tasnifi	In vitro gemoliz (%)	In vivo toksisite (LD ₅₀ , mg/kg)
Natriy atsetat (0.9%)	285 ± 8	Izotoniya	0.8 ± 0.2	> 5000
Ammoniy xlorid (1.0%)	372 ± 12	Giperton	2.1 ± 0.5	1650 ± 85
Magniy sulfat (25%)	2020 ± 35	Giperton (kasallik ehtiyoji)	3.4 ± 0.7	595 ± 42
Rux sulfat (0.02%)	14 ± 2	Gipoton	0.3 ± 0.1	> 2000

Natriy atsetat (0.9%) eritmasi 285 ± 8 mOsm/kg bilan izotoniya diapazonida (280–320 mOsm/kg) joylashib, gemoliz 0.8 ± 0.2% (< 5% me'yor) bo'ldi. Magniy sulfat (25%) eritmasi klinik ehtiyoj (preeklampsiya terapiyasi) uchun ataylab gipertonik tarzda tayyorlanadi va LD₅₀ = 595 ± 42 mg/kg – bu xavfsizlik ko'rsatkichi. Rux sulfat (0.02%) eritmasi gipotoniy bo'lib, parenteral qo'llash oldidan suyultirish tavsiya etiladi. Barcha ko'rsatkichlar GF-ME va ICH Q6A talablariga muvofiq.

Xulosa. Ionik gidroliz natijasida yuzaga keladigan pH o'zgarishi inyeksion eritmalar tayyorlashda eng kritik nazorat nuqtalaridan biri hisoblanadi. Ushbu tadqiqot shuni ko'rsatdiki, Henderson–Hasselbalch tenglamasiga asoslangan matematik model nazariy pH prognozini yuqori aniqlik bilan ta'minlaydi ($r^2 = 0.9912$), ammo amaliyotda ionik kuch ta'siri (Debye–Hückel tuzatmasi), solvatsiya effektlari va shisha idish bilan o'zaro ta'sir kabi omillar 3–8% farq keltirib chiqarishi mumkin. Shu sababli nazariy hisob faqat dastlabki yo'naltiruvchi qiymat sifatida qo'llanilishi va tajribaviy validatsiya bilan tasdiqlanishi lozim.

Kuchli asos va kuchsiz kislota tuzlari (natriy atsetat, natriy borat) uchun ishqoriy muhit odatda pH-sezgir preparatlar – peptilik dorilar, fermentlar, biologik preparatlar – uchun qulay bo'lib, oksidlanish reaksiyalarini ham kamaytiradi. Biroq pH > 9.0 da shisha idish silikatlarini eritilishi mumkinligi va ba'zi dori moddalarining ishqoriy gidrolizi kuchayishi inobatga olinishi kerak. Bufer kapacitetini kuchaytirish uchun fosfat yoki atsetat buferi qo'shilishi tavsiya etiladi.

Kuchli kislota va kuchsiz asos tuzlari (ammoniy xlorid, magniy sulfat, rux sulfat) asosidagi eritmalar kislotali muhit sharoitida barqarorlashadi. Magniy sulfat (25%) eritmasi venaga yuborish uchun maqsadli ravishda gipertonik tarzda tayyorlanadi va preeklampsiya, og'ir bronxial astma va ba'zi aritmiyalari terapiyasida sinaqlangan xavfsizlik va samaradorlik profiliga ega. Ammoniy xlorid eritmasi me'tabolik alkalozni to'g'irlashda muhim o'rin tutadi, lekin undagi ammoniy ioni gidrolizi tufayli NH₃ hosil bo'lish xavfi (pH > 7 da) sterilizatsiya parametrlarini qattiqqo'l nazorat ostida ushlab talab qiladi.

Stabillizatorlar tanlovi ham ilmiy asoslanishi zarur: EDTA mis va temir ionlari bilan xelat hosil qilib katalitik oksidlanishni to'xtatadi, mannitol esa krioprotektant sifatida muzlatib-quritilgan dorilar uchun zaruriy qo'shimcha. Ushbu tadqiqotda eritmalarning barcha ko'rsatkichlari GF-ME (O'zbekiston Davlat farmakopeyasi), BP 2024, USP 43 va ICH Q8(R2) talablariga javob berdi, bu natijalarni xalqaro nufuzli jurnallarda nashr etishga va amaliy joriy etishga asos bo'ladi.

Adabiyotlar, References, Литературы:

1. ICH Harmonised Guideline. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products Q6A. Geneva: ICH; 1999.
2. Küsters E, Loux V, Schmid E, Florey K. Pharmacological and biological properties of cefixime – a review. *Drugs*. 1989;38(4):501–523.
3. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986. p. 776–820.
4. NIST Standard Reference Database 46. NIST Critically Selected Stability Constants of Metal Complexes. National Institute of Standards and Technology; 2004.
5. O'zbekiston Respublikasi Davlat Farmakopeyasi (GF-ME), 1-nashri. Toshkent: O'zbekiston Milliy Farmakopeyasi Markazi; 2021.
6. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 7th ed. London: Pharmaceutical Press; 2012.
7. United States Pharmacopeia (USP 43-NF 38). Rockville, MD: USP Convention; 2020.
8. Wang W. Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals. *Int J Pharm*. 2000;203(1-2):1–60.
9. WHO Technical Report Series No. 1010. *Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products*. Geneva: WHO; 2019.
10. Khabibullaev, S., Yuldashev, N., & Mamazulunov, N. (2023). Metabolic changes in the body as the result of long-term use of artificial sweetener-sodium cyclamate. *Science and innovation*, 2(D10), 64-70.
11. Қодиров, Р. Ш., Мамазулунов, Н. Х., Ботиров, Э. Х., & Юсупов, М. М. (2020). ФЛАВОНОИДЫ RUSSOWIA SOGDIANA (BGE). *FEDSCH. Экономика и социум*, (12-1), 628-631.
12. Mamazulunov, N. (2021). INORGANIC PHOSPHATE AND PRINCIPLES OF FLUORESCENCE. *Экономика и социум*, (3-1 (82)), 167-169.
13. Икрамова, М. М., Таджибоев, К. Т., & Мамазулунов, Н. Х. (2013). ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ АМИНОТРАНСФЕРАЗА В ПЕРФУЗАТЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ. *SCIENCE AND WORLD*, 42.
14. Bokiyeu, M. (2021). Bokiyeu M. Mamazulunov N. SOME BIOLOGICAL ACTIVE PRODUCTS OF METALLOCENES: ferrocene, cyclopentadiene, ferrostimulants, siacrine, biogluce, ferrocerone. *Архив исследований*.
15. Қодиров, Р. Ш., Мамазулунов, Н. Х., Ботиров, Э. Х., & Юсупов, М. М. (2020). ФЛАВОНОИДЫ RUSSOWIA SOGDIANA (BGE). *FEDSCH. Экономика и социум*, (12-1), 628-631.