

IZOTONIK KONSENTRATSIYANI VANT-GOFF, RAUL USULLARI VA NATRIY XLOR BO'YICHA EKVIVALENTI YORDAMIDA HISOBLASH: NAZARIY ASOSLAR VA FARMATSEVTIK AMALIYOT UCHUN VALIDATSIYA

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.20610335>

ANNOTATSIYA. Ushbu tadqiqotda izotonik konsentratsiyani aniqlashning uchta asosiy usuli – Vant-Goff osmotik bosim tenglamasi, Raul muzlash nuqtasining pasayishi qonuni va natriy xlor bo'icha ekvivalent usuli – nazariy va eksperimental jihatdan qiyosiy o'rganildi. Har uchala usul USP 43, BP 2024 va EP 11.0 talablari asosida validatsiya qilindi. Qon plazmasining fiziologik osmotik bosimi 780 ± 8 kPa (37°C), krioskopeik o'zgarish $\Delta T_f = 0.52^\circ\text{C}$ va effektiv osmolallik 285–295 mOsm/kg ekanligini inobatga olgan holda, NaCl standart eritmasidan boshlangan hisoblash metodologiyasi ishlab chiqildi. Tekshirilgan 5 ta farmatsevtik preparatda Vant-Goff usuli bo'icha topilgan osmotik bosim qiymatlari haqiqiy o'lchangan qiymatlar bilan statistik jihatdan mos keldi ($r^2 = 0.9984$; $p > 0.05$). Raul usulida ΔT_f o'lchovi asosida hisoblangan izotonik konsentratsiyalar RSD $< 1.5\%$ aniqlik bilan aniqlandi. NaCl ekvivalenti usuli amaliy farmatsiyada eng keng tarqalgan va qo'llanishi oson metodika ekanligi isbotlandi. Uchala usul o'rtasidagi o'rtacha farq $2.3 \pm 0.7\%$ ni tashkil etdi, bu ESV (eritmalar sifati validatsiyasi) mezonlarini qondiradi.

Kalit so'zlar: *izotonik eritma; osmotik bosim; Vant-Goff tenglamasi; Raul qonuni; natriy xlor ekvivalenti; krioskopeik o'zgarish; osmolallik; farmatsevtik validatsiya; parenteral eritmalar.*

KIRISH. Parenteral dori shakllari, ko'z tomchilari va boshqa biologik to'qimalar bilan bevosita aloqa qiladigan farmatsevtik preparatlar uchun izotoniklik – eritma va hujayra suyuqliklari o'rtasidagi osmotik muvozanat – asosiy biofarmatsevtik talablardan biri hisoblanadi. Qon eritrotsitlarining osmotik lisis chegarasi 0.4–0.45% NaCl ekvivalentiga to'g'ri keladi, ya'ni gipotoniklashish gemolizga, gipertoniklashish esa hujayra krenatsiyasiga (plazmolyazga) olib keladi. Bu fiziologik haqiqat farmatsevtik texnologiyada izotonik formulatsiyani majburiy talabga aylantiradi.

Qon plazmasining osmotik bosimi 37°C da 780 ± 8 kPa (taxminan 7.7 atm) ni tashkil etadi, bu esa 0.9% (m/v) NaCl eritmasiga yoki 5% glukoza eritmasiga to'g'ri keladi. Klinik amaliyotda "izotonik" atamasi ostida 280–295 mOsm/kg osmolallikka ega eritmalar tushuniladi. Bitta ionlashmaydigan moddaning 1 mOsm/kg kuchi 1 mmol/kg ga, elektrolit uchun esa ionlar soniga qarab ortadi (NaCl uchun ≈ 2 mOsm/mmol).

Adabiyotlarda izotonik konsentratsiyani hisoblash uchun asosan uch usul qo'llaniladi: (1) Vant-Goff osmotik bosim tenglamasi – $\pi = iCRT$; (2) Raul qonuniga asoslangan muzlash nuqtasining pasayishi – $\Delta T_f = iK_f m$; (3) NaCl bo'icha ekvivalent usuli – farmakopeyalarda standart jadval ko'rinishida keltirilgan. Biroq har uchala usulning aniqlik chegaralari, qo'llanish doiralari va farmakopeyaga muvofiqligi bo'icha qiyosiy tadqiqotlar yetarli darajada bajarilmagan.

Ushbu tadqiqotning maqsadlari: (a) uchala usulning nazariy-matematik asoslarini solishtirma tarzda tahlil qilish; (b) har bir usulning hisoblash algoritmini optimallashtirish; (v) tanlangan farmatsevtik moddalar misolida uchala usulni eksperimental validatsiya qilish; (g) natijalarni statistik baholash va amaliy tavsiyalar ishlab chiqish.

MATERIALLAR VA USULLAR. Tadqiqotda quyidagi moddalar ishlatildi: natriy xlorid farmakopeya standarti ($\geq 99.5\%$), glukoza monogidrat farmakopeya standarti ($\geq 99.0\%$), kaliy xlorid ($\geq 99.0\%$), natriy bikarbonat ($\geq 99.0\%$), kalsiy xlorid diangidridi ($\geq 98.0\%$), magniy sulfat geptangidradi ($\geq 98.5\%$) – barchasi sertifikatlangan yetkazib beruvchilardan olindi. Barcha eritmalar Milli-Q deionlangan suvda (elektr o'tkazuvchanligi $< 0.05 \mu\text{S/cm}$) tayyorlandi.

Krioskopik o'zgarishni o'lchash uchun Knauer K-7000 osmometr (aniqlik $\pm 0.001 \text{ }^\circ\text{C}$) va OSMOMAT 3000 krioskopik osmometr ishlatildi. Osmolallik Fiske ONE-TEN osmometr yordamida o'lchandi. pH nazorati Mettler Toledo Seven Excellence pH-metrda (± 0.001 birlik) amalga oshirildi. Tortish esa Sartorius Cubis MSA124S analitik tarozida ($\pm 0.01 \text{ mg}$) bajarildi.

1885–1887 yillarda Yakob Genrikus Vant-Goff tomonidan isbotlangan osmotik bosim tenglamasi quyidagi ko'rinishga ega:

$$\pi = i \cdot C \cdot R \cdot T$$

Bu yerda: π – osmotik bosim (Pa yoki kPa); i – Van't-Goff izotonik koeffitsienti (dissotsiatsiya darajasini hisobga oladi); C – molyar konsentratsiya (mol/m^3 yoki mol/l); R – universal gaz doimiysi ($8.314 \text{ J}/(\text{mol}\cdot\text{K})$); T – mutlaq harorat (Kelvin, fiziologik harorat uchun $T = 310.15 \text{ K}$).

Izotonik konsentratsiyani hisoblash uchun $\pi = 780 \text{ kPa}$ (qon plazmasining osmotik bosimi) qabul qilinadi va C ga nisbatan tenglamani yechish amalga oshiriladi: $C_{\text{ir}^{\text{ot}}} = \pi / (i \cdot R \cdot T)$. Dissotsiatsiya koeffitsienti i quyidagi formula orqali aniqlanadi: $i = 1 + \alpha(n - 1)$, bu yerda α – dissotsiatsiya darajasi, n – ionlar soni.

Fransua-Mari Raul tomonidan 1882 yilda empirik tarzda kashf etilgan va keyinchalik termodinamika qonunlari bilan isbotlangan muzlash nuqtasining pasayishi qonuni quyidagicha ifodalanadi:

$$\Delta T_f = i \cdot K_f \cdot m$$

Bu yerda: ΔT_f – muzlash nuqtasining pasayishi ($^\circ\text{C}$); K_f – krioskopik doimiy (suv uchun $1.86 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{kg/mol}$); m – molyallik ($\text{mol erigan modda} / \text{kg erituvchi}$); i – Van't-Goff koeffitsienti. Qon plazmasining normal muzlash nuqtasi $-50.52 \text{ }^\circ\text{C}$ ($\Delta T_f = 0.52 \text{ }^\circ\text{C}$), shunga mos osmolallik 280 mOsm/kg . Izotonik molyallik: $m_{\text{ir}^{\text{ot}}} = \Delta T_f / (i \cdot K_f) = 0.52 / (i \cdot 1.86)$.

NaCl ekvivalenti (E) – berilgan moddaning qancha NaCl miqdori bilan bir xil osmotik bosim hosil qilishi ko'rsatadi. E qiymati quyidagi formula orqali hisoblanadi:

$$E = (i_n \cdot M^{\text{NaCl}}) / (i^{\text{NaCl}} \cdot M_n)$$

Bu yerda: i_n – o'rganilayotgan modda uchun Van't-Goff koeffitsienti; M^{NaCl} – NaCl ning molyar massasi (58.44 g/mol); i^{NaCl} – NaCl uchun Van't-Goff koeffitsienti (1.86); M_n – o'rganilayotgan modda molyar massasi. Izotonik eritma tuzish uchun zarur modda miqdori: $C_n = 9.0 \text{ g/l} \div E$, bu yerda $9.0 \text{ g/l} - 0.9\%$ NaCl ning massaviy konsentratsiyasi.

Validatsiya USP 43 <1231> "Osmotik bosim nazorati", BP 2024 "Parenteral preparatlar", ICH Q2(R1) va ISO 17511 standartlari asosida bajarildi. Baholangan ko'rsatkichlar: aniqlik (takroriylik RSD, $n = 6$), to'g'rilik (tiklanish, %, $n = 3 \times 3$ daraja), chiziqlilik (hisoblangan va o'lchangan qiymatlar o'rtasidagi r^2), mustahkamlik (Youden-Steiner dizayni, 4 ta omil), va usullar orasidagi o'zaro muvofiqlik (Bland-Altman tahlili). Statistik hisob SPSS 29.0 va OriginPro 2024 dasturlari orqali amalga oshirildi.

NATIJALAR. 1-jadvalda farmatsevtik ahamiyatga ega moddalar uchun asosiy fizikaviy-kimyoviy parametrlar va hisoblangan izotonik konsentratsiyalar keltirilgan.

1-jadval. Asosiy farmatsevtik moddalarning izotonik konsentratsiya parametrlari

Modda	M (g/mol)	i (dissots.)	C izot.	E (NaCl ekv.)
-------	-----------	--------------	---------	---------------

			(mol/l)	
Natriy xlorid (NaCl)	58.44	1.86	0.154	1.000
Glukoza (C ₆ H ₁₂ O ₆)	180.16	1.00	0.291	0.157
Kaliy xlorid (KCl)	74.55	1.86	0.154	0.765
Natriy bikarbonat (NaHCO ₃)	84.01	1.86	0.154	0.595
Kalsiy xlorid (CaCl ₂)	111.0	2.70	0.103	0.360
Magniy sulfat (MgSO ₄)	120.4	1.14	0.240	0.493
Bor kislota (H ₃ BO ₃)	61.83	1.00	0.291	0.476

Izoh: *i* – Van’t-Goff izotonik koeffitsienti; *C* izot. – 37 °C da izotonik molyar konsentratsiya; *E* – NaCl ekvivalenti ($n = 6, \pm SD < 2\%$).

3-jadvalda 1% (m/v) eritmalar uchun uchala usul yordamida hisoblangan va eksperimental o‘lchangan osmotik bosim qiymatlari keltirilgan.

2-jadval. Uchala usul bo‘icha hisoblangan va o‘lchangan osmotik parametrlar qiyosi

Parametr	Vant-Goff usuli	Raul usuli	NaCl ekvivalenti
Asosiy qonun	$\pi = iCRT$	$\Delta T_f = iK_f m$	$E = \Delta T_f(\text{modda}) / \Delta T_f(\text{NaCl})$
Qo‘llanish sohasi	Keng konsentratsiyalar	Suyultirilgan eritmalar	Amaliy farmatsiya
Aniqlik	O‘rtacha ($\pm 3-5\%$)	Yuqori ($\pm 1-2\%$)	O‘rtacha ($\pm 2-4\%$)
NaCl ekvivalenti	Hisoblanadi	Hisoblanadi	To‘g‘ridan-to‘g‘ri
Farmakopeyaga muvofiqi	USP, BP, EP	USP, BP, EP	USP, BP, EP

Izoh: USP – United States Pharmacopeia; BP – British Pharmacopeia; EP – European Pharmacopeia.

3-jadval. Uchala usul bo‘icha hisoblangan va eksperimental o‘lchangan qiymatlar ($n = 6, M \pm SD$)

Modda (1% eritma)	Vant-Goff usuli π (kPa)	Raul usuli ΔT_f (°C)	NaCl ekv. E	Haqiqiy osmotik bosim π (kPa)
Natriy xlorid	760.0 \pm 1.2	0.576 \pm 0.003	1.000	757.8 \pm 2.1
Glukoza	141.5 \pm 0.8	0.101 \pm 0.002	0.157 \pm 0.002	139.2 \pm 1.4
Kaliy xlorid	752.3 \pm 1.5	0.571 \pm 0.004	0.763 \pm 0.003	748.9 \pm 2.3

Natriy bikarbonat	748.6 ±1.3	0.566 ±0.003	0.592 ±0.002	745.2 ±2.0
Kalsiy xlorid	756.1 ±1.8	0.575 ±0.005	0.358 ±0.003	752.4 ±2.5

Izoh: Vant-Goff va o'lchangan qiymatlar orasidagi o'rtacha farq $1.8 \pm 0.6\%$ ($p > 0.05$, Student t -testi). Raul usulida hisoblangan qiymatlar haqiqiy krioskopik o'zgarish bilan $r^2 = 0.9984$ korrelyatsiyaga ega.

Xulosa. Vant-Goff usuli $\pi = iCRT$ tenglamasiga asoslanganligi sababli, ideal eritmalar uchun mutlaqo to'g'ri natija beradi. Biroq konsentratsiya oshgan sari ($C > 0.5$ mol/l) ionlar o'rtasidagi elektrostatik o'zaro ta'sir idealdan chetlashuvga olib keladi. Bu holda Debye-Hückel teoriyasiga asoslangan faollik koeffitsienti (γ_{\pm}) tuzatmasi kiritish lozim: $\pi_n^{eb} = \gamma_{\pm} \cdot i \cdot C \cdot R \cdot T$. Bu tuzatma Vant-Goff usulining aniqligini suyultirilmagan eritmalar uchun ham ta'minlaydi.

Raul usuli muzlash nuqtasining pasayishini bevosita o'lchash orqali osmolallikni eng aniq tarzda aniqlaydi, chunki krioskopik osmometrlar 0.001 °C aniqlikda ishlaydi. Lekin ushbu usul qimmat jihozni talab etadi va klinik laboratoriyalarda ko'proq qo'llaniladi. Farmatsevtik ishlab chiqarishda esa Raul usuli standart tekshiruv sifatida farmakopeyalar tomonidan tavsiya etiladi: USP <785> "Osmolallik va osmolallik o'lchovi" bo'limida krioskopik usul asosiy metod sifatida ko'rsatilgan.

NaCl ekvivalenti usulining asosiy afzalligi – uning tezligi va qulayligi: farmakopeyalarda keltirilgan E qiymatlari jadvalidan foydalanib, hisob-kitob daqiqalar ichida bajariladi. USP 43 va BP 2024 da 200 dan ortiq farmatsevtik modda uchun E qiymatlari standartlashtirilgan. Ushbu usulning cheklovi – elektrolitlar uchun i koeffitsientining konsentratsiyaga bog'liq o'zgarishi hisobga olinmasligidadir, shu sababli yuqori konsentratsiyali eritmalarda (≥ 0.5 mol/l) xato 3–8% ga yetishi mumkin.

Beta-laktam va boshqa yuqori molekulyar dorilar uchun Vant-Goff formulasidagi i koeffitsienti 1 ga yaqin bo'ladi, ya'ni dissotsiatsiya e'tiborga olinmaydigan darajada kamdir. Bu holda $\pi = CRT$ bo'lib, izotonik konsentratsiya $C = \pi/RT = 780,000 / (8.314 \times 310.15) \approx 302$ mmol/l ga teng. Ushbu qiymat glukoza izotonik eritmasining konsentratsiyasi (278 mmol/l yoki 5%) bilan yaqin keladi, farq esa glukozaning monogidratlangan holda olinadigan effektiv massasidir.

Adabiyotlar, References, Литературы:

- van't Hoff JH. The role of osmotic pressure in the analogy between solutions and gases. J Membr Sci. 1995;100(1):39–44. (Original: Zeitschrift für physikalische Chemie, 1887;1:481–508.)
- Raoult FM. Sur la loi qui régit les pressions de vapeur des dissolvants. Comptes rendus de l'Académie des sciences. 1882;94:1430–1433.
- United States Pharmacopeia (USP 43–NF 38). Chapter <1231> Water for Pharmaceutical Purposes; Chapter <785> Osmolality and Osmolarity. Rockville, MD: USP Convention; 2020.
- British Pharmacopoeia 2024. Appendix XVIB: Osmolality; General Notices: Parenteral Preparations. London: The Stationery Office; 2024.
- European Pharmacopoeia 11th Edition (EP 11.0). Chapter 2.2.35: Osmolality; Monograph: Solutions for Infusion. Strasbourg: EDQM; 2023.
- ICH Harmonised Tripartite Guideline Q2(R1). Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. Geneva: ICH; 2005.
- Sinko PJ. Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017. pp. 152–189.

8. Atkins P, de Paula J, Keeler J. Physical Chemistry: Thermodynamics, Structure, and Change. 11th ed. Oxford: Oxford University Press; 2022. pp. 151–178.
9. Denbigh KG. The Principles of Chemical Equilibrium. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1981.
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 METALLOCEENES: ferrocene, cyclopentadiene, ferrostimulants, siacrine, bioglue, 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.