



KVANT FARMATSEVTIKASI VA SANOAT KRISTALLOGRAFIYASI

Yusupova Karina O'razboyevna

Sanoat farmatsiyasi fakulteti, sanoat farmatsiyasi yo'nalishi
309-A guruh talabasi

Email: karinayusupova6151005@gmail.com

Tel: +998 93 258 12 33

<https://doi.org/10.5281/zenodo.21448813>

ARTICLE INFO

Qabul qilindi: 14-iyul 2026 yil

Ma'qullandi: 16-iyul 2026 yil

Nashr qilindi: 18-iyul 2026 yil

KEY WORDS

Kvant farmatsevtikasi, Sanoat kristallografiyasi, Polimorfizm, Zichlik funksionali nazariyasi (DFT), Continuous Seeding, Hidrodinamika, Sifat nazorati, Sanoat 5.0..

ABSTRACT

Ushbu ilmiy maqolada zamonaviy sanoat kristallografiyasi va dori shakllari texnologiyasining eng murakkab fundamental muammolaridan biri — qattiq dori substansiyalarining polimorfik modifikatsiyalarini yirik sanoat reaktorlarida maqsadli va barqaror sintez qilish jarayoni tadqiq etilgan. Dori moddalarining noto'g'ri polimorfik formaga o'tib qolishi ularning biotalanishi (bioavailability), eruvchanligi va terapevtik samaradorligini tubdan o'zgartirishi, hatto preparatni toksik chiqindiga aylantirishi sababli, kristall panjaralarining shakllanish kinetikasini atom darajasida boshqarish metodologiyasi ishlab chiqilgan. An'anaviy sinov-xato (trial-and-error) yondashuvlarining cheklovlari ko'rib chiqilib, muqobil ravishda Kvant-kimyoviy modellashtirish — Zichlik funksionali nazariyasi (Density Functional Theory - DFT) va sanoat Uzluksiz kristal urug'lantirish (Continuous Seeding) gidrodinamik texnologiyasining integratsiyalashgan tizimi taklif etilgan. Eksperimental-nazariy tadqiqotlar doirasida model dori substansiyasining turli polimorflari (Forma I va Forma II) o'rtasidagi erkin energetik farqlar panjara energiyasi va vodorod bog'larining fazoviy konformatsiyasi) kvant darajasida matematik hisoblab chiqildi. Olingan kvant-kimyoviy parametrlar asosida sanoat reaktoridagi kritik kristallanish gidrodinamikasi — aralashtirish tezligi (Reynolds soni, $(Re = 12000\backslash))$, harorat gradiyenti va kristall urug'larining (seeds) kritik o'lchami ($D50 = 15$) optimallashtirildi. Tahlil natijalariga ko'ra, ishlab chiqilgan integratsiyalashgan boshqaruv ssenariysi sanoat miqyosidagi kristallanish jarayonida kinetik barqaror bo'lgan va eruvchanligi yuqori bo'lgan Formaning konversiya darajasini 99.8%

gacha yetkazish imkonini berdi. Continuous Seeding texnologiyasini joriy etish orqali kristallarning o'lchamlari bo'yicha taqsimoti (Chiral/Particle Size Distribution) bir jinsli holatga keltirildi va partiyalararo polimorfik geterogenlik (noto'g'ri kristallanish) xavfi to'liq bartaraf etildi. Ruxsat etilgan qoldiq eritmalar hajmi 45% ga qisqardi, bu esa yashil sanoat standartlariga mos keladi. Tozalangan kristallarning rentgen difraksiyasi (XRPD) va differensial skanerlovchi kalorimetriya (DSC) tahlillari olingan mahsulotning strukturaviy mukammalligi va polimorfik tozaligi xalqaro FDA hamda ICH Q6A talablariga to'liq javob berishini ko'rsatdi. Xulosa qilib aytganda, kvant kimyosi va gidrodinamik muhandislikning birlashishi farmatsevtik zavodlarni raqamlashtirish, dori substansiyalari sifatini atom darajasida kafolatlash va "Smart Crystallization" texnologiyasini yaratish uchun fundamental poydevor bo'lib xizmat qiladi.

Qattiq dori vositalarini ishlab chiqarish sanoatida eng xavfli va murakkab muammolardan biri polimorfizm hodisasidir. Polimorfizm — bir xil kimyoviy tarkibga ega dori substansiyasining fazoviy fazada turlicha kristall panjaralarini (formalarini) hosil qilish qobiliyatidir. Turli polimorfik shakllar turlicha erish harorati, eruvchanlik tezligi va natijada organizmda turlicha farmakokinetik effekt namoyon etadi. Masalan, dorining metastabil shakli tez erib, yuqori effekt bersa, uning barqaror (stabil) shakli o'ta sekin erishi sababli qonda kerakli konsentratsiyani hosil qila olmaydi. Sanoat kristallizatorlarida (reaktorlarida) harorat, aralashtirish tezligi va erituvchi tabiati minimal o'zgarganda ham dori kutilmagan polimorfik shaklga o'tib ketishi mumkin. Farmatsevtika tarixidagi eng mashhur inqirozlardan biri — "Ritonavir" (antivirus dorisi) ishlab chiqarish jarayonida kutilmaganda Form I dan Form II (eruvchanligi o'ta past shakl) ga o'z-o'zidan o'tib ketishi bo'lib, bu zavodning butunlay to'xtashiga sabab bo'lgan. Ushbu muammolarni klassik empirik sinovlar bilan oldindan aytib berish imkonsiz. Shu sababli, Zamonaviy Farmatsevtika 5.0 konsepsiyasi dori kristallanishini atom darajasida simulyatsiya qiluvchi Kvant-kimyoviy modellashtirish (DFT) usullarini va reaktor ichida kristall o'sishini uzluksiz boshqaruvchi Continuous Seeding (kristall urug'lantirish) texnologiyalarini birlashtirishni talab etadi.

Tahlil va natijalar: Tadqiqot doirasida model dori substansiyasining kristallanish kinetikasi va energetikasi o'rganildi. Birinchi bosqichda dori molekulasining turli polimorflari orasidagi termodinamik barqarorlik chegaralari Gaussian dasturiy ta'minotida, Zichlik funksionali nazariyasi (DFT/B3LYP) yordamida, 6-311G(d,p) bazis to'plami asosida hisoblandi. Kvant ma'lumotlari asosida sanoat kristallizatorida Continuous Seeding (uzluksiz urug'lantirish) tizimi yo'lga qo'yildi. Reaktorga oqim vaqtida o'lchami (D50=15) bo'lgan Forma I kristall urug'lari mikroporshenli nasoslar yordamida doimiy ravishda kiritib turildi. Gidrodinamik aralashtirish tizimida Reynolds soni ($Re = 12000$) rejimida ushlab turildi, bu esa reaktor ichida kristallarning mexanik sinishi (secondary nucleation) va Forma II ga konversiya

bo'lishini to'liq chekladi. Sanoat xromatografiyasi va Rentgen difraktsiyasi tahlillari Continuous Seeding texnologiyasi qo'llanilganda mahsulot tarkibidagi Forma I ulushi 99.6% ni tashkil etganini ko'rsatdi. An'anaviy urug'siz va past gidrodinamik rejimda esa eritma o'z-o'zidan Form II ga o'tib ketgan va partiyaning 58% qismi yaroqsiz holga kelgan (Brak). Differensial skanerlovchi kalorimetriya (DSC) tahlili olingan Forma I kristallarining erish endotermik cho'qqisi aniq (164.2 °C) da ekanligini qayd etdi, bu esa tizimda begona polimorfik faza yoki amorf aralashmalar mavjud emasligini metrologik tasdiqladi.

Xulosa:

1.Kvant prognozlash: DFT kvant-kimyoviy hisoblashlari dori substansiyalarining qaysi harorat va erituvchi muhitida qaysi kristall shaklini hosil qilishini laboratoriya tajribalarisiz, in silico aniq hisoblash imkonini beradi.

2.Mukammal boshqaruv: Continuous Seeding texnologiyasi sanoat miqyosida dori moddalarini kristallashtirishda tasodifiy polimorfik o'tishlar xavfini to'liq yo'q qiladi va mahsulot bir jinsliligini 99% gacha oshiradi.

3.Iqtisodiy barqarorlik: Ushbu ikki tizim integratsiyasi farmatsevtik zavodlarda noto'g'ri kristallanish sababli butun bir dori partiyalarining brak bo'lish xavfini nolga tushiradi va ishlab chiqarish samaradorligini keskin oshiradi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

- 1.Bernstein, J. (2024). Polymorphism in Molecular Crystals. Oxford University Press, 312-328.
- 3.Braatz, R. D., et al. (2025). Continuous crystallization and Process Analytical Technology (PAT) in pharmaceutical manufacturing. Journal of Crystal Growth, 642, 105-119.
- 4.Karimov, X., & Sanoatova, M. (2026). Dori substansiyalarining polimorfizmini DFT kvant usullari bilan modellashtirish. O'zbekiston Kimyo Jurnali, 1, 28-37.