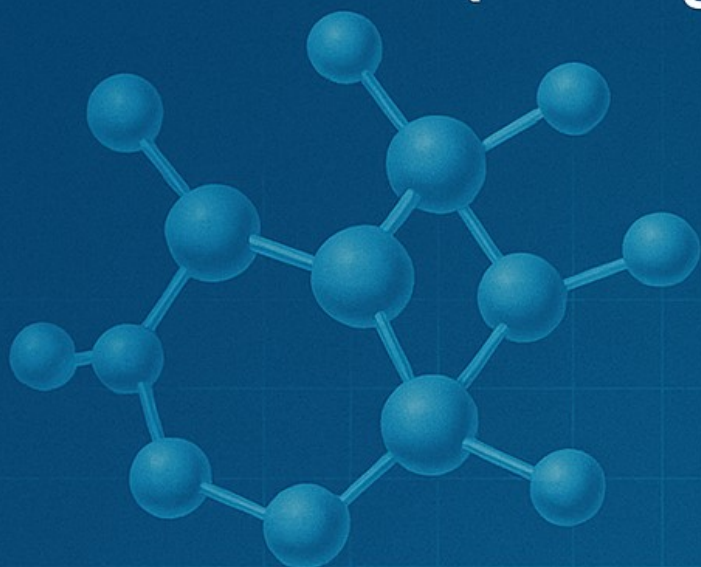


X. RAXIMOVA

TABLETKALARNING GRANULYATSIYA JARAYONLARI VA ULARNING SIFAT KO'RSATKICHLARIGA TA'SIRI

(Monografiya)



**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
FARG‘ONA JAMOAT SALOMATLIGI TIBBIYOT INSTITUTI**

«TASDIQLAYMAN»

O‘zbekiston Respublikasi

Sog‘liqni Saqlash

vazirligi huzurida tashkil etilgan

Ilmiy texnik kengash raisi

_____ **SH. K. ATAJanov**

«____» _____ **2025 y.**

RAXIMOVA XUSNIDAXON ABDUKARIMOVNA

**TABLETKALARNING GRANULYATSIYA JARAYONLARI VA
ULARNING SIFAT KO‘RSATKICHLARIGA TA’SIRI**

(Monografiya)

Farg‘ona – 2025

Raximova Xusnidaxon Abdukarimovna

Tabletkalarning granulyatsiya jarayonlari va ularning sifat ko'rsatkichlariga ta'siri.

Monografiya, Farg'ona: 2025 yil. 133 sahifa.

Mazkur monografiya "Tabletkalarning granulatsiya jarayonlari va ularning sifat ko'rsatkichlariga ta'siri" deb nomlanib, farmatsevtik texnologiyaning eng muhim yo'nalishlaridan biri — tabletkalarning fizik-kimyoviy va biofarmatsevtik xususiyatlarini shakllantiruvchi granulatsiya jarayonlarining ilmiy-nazariy asoslarini yoritadi. Asarda granulatsiya usullarining (nam, quruq, eritmali va eritmasiz) texnologik mexanizmlari, ularning tabletkalarning mustahkamlik, yemirilish, eruvchanlik va biofoydalanish ko'rsatkichlariga ta'siri chuqur tahlil qilingan. Granulalarning o'lchami, shakli, g'ovakligi, zichligi va namlik darajasi bilan tabletkalarning eruvchanlik kinetikasi o'rtasidagi o'zaro bog'liqlik ilmiy asosda ochib berilgan. Shuningdek, granulatsiya va siqish jarayonlarida bosim, tezlik va kuchlanish parametrlari muvozanatining ahamiyati, zamonaviy fluidizatsion, vibro va ekstruderli uskunalarning texnologik ustunliklari bayon etilgan. Monografiyada farmakopeya talablariga muvofiq sifat nazorati va standartlashtirish tizimi, GMP tamoyillariga asoslangan ishlab chiqarish nazorati ham yoritilgan. Ushbu monografiya farmatsevtika sohasida faoliyat yuritayotgan tadqiqotchilar, mutaxassislar va doktorantlar uchun nazariy bilim va amaliy ko'nikmalarni boyituvchi ilmiy manba sifatida tavsiya etiladi.

Taqrizchilar:

- Xaydarov V. R** Toshkent farmasevtika instituti “Dori vositalarining sanoat texnologiyasi” kafedrasida farmasevtika fanlari nomzodi, professori.
- Xoliqova O.Y.** Farg‘ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti “Xalq tabobati va farmakologiya” kafedrasida mudiri, PhD.

Monografiya Farg‘ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti Xalq tabobati va farmakologiya kafedrasining 2025 yil “____” _____ dagi _____ - son bayoni bilan tasdiqlandi.

Monografiya Farg‘ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti Ilmiy Kengashi tomonidan 2025 yil “____” _____ dagi _____ - son bayoni bilan tasdiqlangan.

FJSTI Ilmiy kengash kotibi, DSc, professor

I.X.Iminaxunova

№	MUNDARIJA	Sahifa
1	I BOB. KIRISH.	7
1.1	Tabletkalarning farmatsevtik tizimdagi oʻrni va ahamiyati	10
1.2	Granulatsiya jarayonlarining farmatsevtik texnologiyada tutgan oʻrni	12
1.3	Granulyatsiya sifat koʻrsatkichlariga taʼsir etuvchi fizik-kimyoviy omillar	15
2	II BOB. TABLETKA TAYYORLASH JARAYONIDA GRANULATSIYANING NAZARIY ASOSLARI	24
2.1	Granulatsiya tushunchasi va turlari (nam, quruq, eritmali, eritmasiz)	24
2.1.1	Nam granulatsiya mexanizmi va texnologik parametrlari	31
2.1.2	Quruq granulatsiya va siqilgan massalar barqarorligi	38
2.2	Granula hosil boʻlish bosqichlari: yadrolanish, oʻsish, mustahkamlash	45
2.3	Yordamchi moddalarning (yopishtiruvchi, sirgʻaluvchi, plastifikator) roli	49
3	III BOB. GRANULATSIYA JARAYONINING OPTIMALLASHTIRILISHI VA TEXNOLOGIK BOSQICHLARI	52
3.1	Aralashtirish va quritish parametrlari: namlik, harorat, vaqt faktorlari	77
3.2	Granulometrik tahlil va zarracha oʻlcham taqsimotini baholash metodlari	56
3.3	Granula zichligi, gʻovakligi va mexanik mustahkamlik oʻzaro bogʻliqligi	62
3.4	Zamonaviy granulatsiya uskunalari: fluidizatsion, vibro, ekstruderli tizimlar	73
4	IV BOB. GRANULATSIYA JARAYONLARINING TABLETKA SIFATIGA TAʼSIRI	81

4.1	Tabletkalarning fizik-mexanik ko'rsatkichlari: mustahkamlik, yemirilish, abrazivlik	81
4.2	Granulatsiya parametrlarining tabletkalarning biofarmatsevtik xossalariga ta'siri	93
4.2.1	Granulalar o'lchami, shakli va namlik darajasining eritilish tezligiga ta'siri	104
4.3	Granulatsiya va siqish jarayonlarida bosim, tezlik va kuchlanishning o'zaro aloqasi	109
4.4	Sifat nazorati: farmakopeya talablariga muvofiqlik va standartlashtirish tizimi	113
	Umumiy xulosalar va natijalar.	117
	Ilovalar.	122
	Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati.	130

I BOB. KIRISH

Farmatsevtika sanoati zamonaviy tibbiyot tizimining ajralmas va strategik jihatdan eng muhim sohalaridan biri bo'lib, uning asosiy vazifasi inson salomatligini saqlash va tiklashda yuqori samarali, xavfsiz, bioekvivalent va sifatli dori vositalarini ishlab chiqishdan iboratdir. So'nggi yillarda farmatsevtik ishlab chiqarishning barcha bosqichlarini avtomatlashtirish, ilmiy-nazariy asoslarni chuqurlashtirish, yangi texnologik yondashuvlarni joriy etish, xususan granulatsiya va tabletkalash jarayonlarini mukammallashtirish dori vositalari sifatini nazorat qilishda muhim yo'nalishlardan biriga aylandi. Tabletkalar farmatsevtik tizimda eng keng tarqalgan va universal dori shakli sifatida tan olingan bo'lib, ular global dori bozorining 60–70 foizini tashkil etadi. Ushbu shaklning ustunligi, birinchi navbatda, dozalashning aniqligi, foydalanish qulayligi, saqlanish barqarorligi hamda ishlab chiqarishning yuqori mexanizatsiyalashganligi bilan belgilanadi. Shu sababli, tabletkalarni ishlab chiqarish jarayonlarining, ayniqsa granulatsiya bosqichining chuqur o'rganilishi farmatsevtik texnologiya fanining asosiy ilmiy yo'nalishlaridan biridir.

Granulatsiya jarayoni farmatsevtik ishlab chiqarish tizimining yuragi sifatida baholanadi, chunki u dori moddasining fizik-kimyoviy holatini o'zgartirmasdan, zarrachalarni bir xil hajm va shaklga keltirish, ularning oqimchanligi va siqiluvchanligini yaxshilash, aralashmalarni bir xilda taqsimlash imkonini beradi. Granulatsiya jarayonida hosil bo'lgan granulalar keyinchalik tabletkalash bosqichida mexanik kuch ta'sirida siqiladi va mustahkam, bir xil strukturali dori shakliga aylanadi. Agar granulatsiya jarayoni to'g'ri olib borilmasa, tabletkalarning mexanik barqarorligi, yemirilish tezligi va faol moddaning chiqarilish kinetikasi sezilarli darajada buziladi, bu esa nafaqat texnologik sifatga, balki biofarmatsevtik samaradorlikka ham salbiy ta'sir ko'rsatadi. Shu sababli, granulatsiya jarayonining ilmiy asoslarini chuqur o'rganish, uni optimallashtirish va nazorat mexanizmlarini ishlab chiqish bugungi farmatsevtika ishlab chiqarishining eng dolzarb masalalaridan biridir.

Monografiyada granulatsiya jarayonining mohiyati, uning turlari, texnologik parametrlarining ahamiyati, fizik-kimyoviy omillar ta'siri hamda granulatsiya natijasida hosil bo'lgan mahsulotning sifat ko'rsatkichlariga ta'sir etuvchi omillar tizimli yondashuv asosida o'rganiladi. Granulatsiya – bu zarrachalarni ma'lum darajada yopishtiruvchi modda ishtirokida mexanik yoki termik ta'sir orqali kattaroq agregatlarga birlashtirish jarayonidir. Ushbu jarayonning muvaffaqiyatli kechishi uchun zarrachalarning o'lchami, sirt energiyasi, yopishtiruvchi moddaning viskozligi, harorat, namlik, aralashtirish tezligi va bosim kabi parametrlarning o'zaro muvozanati zarur. Granulatsiya natijasida olingan mahsulot (granula)ning fizik-kimyoviy va texnologik xususiyatlari, masalan, g'ovaklik, zichlik, sferiklik, mexanik mustahkamlik, oqimchanlik va siqiluvchanlik kabi ko'rsatkichlar tabletkalarning sifatini belgilovchi asosiy determinantlar sifatida namoyon bo'ladi.

Zamonaviy farmatsevtik ishlab chiqarishda granulatsiya jarayonining optimallashtirilishi nafaqat texnologik samaradorlikni, balki dori vositasining terapevtik barqarorligini ham oshiradi. Hozirgi kunda farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalari tomonidan nam, quruq, eritmasiz, eritmali, fluidizatsion, vibro hamda ekstruderli granulatsiya usullari keng qo'llanilmoqda. Har bir usulning o'ziga xos afzallik va kamchiliklari mavjud bo'lib, ularning tanlanishi dori moddasining fizik holati, erituvchanligi, issiqlikka sezuvchanligi hamda biofarmatsevtik talablariga bog'liqdir. Masalan, nam granulatsiya usuli suvda eriydigan yoki gidrofil xususiyatli faol moddalar uchun mos bo'lsa, quruq granulatsiya suvga sezuvchan, issiqlik ta'sirida parchalanadigan moddalarda qo'llanadi. Fluidizatsion granulatsiya esa yuqori texnologik aniqlikni ta'minlab, granula o'lchamining bir xilligini, aralashmaning bir xil qurishini va sferik shakl hosil bo'lishini kafolatlaydi.

Monografiyada, shuningdek, granulatsiya jarayonining fizik-kimyoviy asoslari, ya'ni zarrachalar o'rtasida yuzaga keluvchi mexanik kuchlar, Van-der-Vaals bog'lanishlari, kapillyar ta'sirlar, sirt tarangligi va yopishtiruvchi plyonka hosil bo'lish mexanizmlari ilmiy jihatdan tahlil qilinadi. Ushbu omillar granulalarning tuzilishini, mexanik mustahkamligini va g'ovaklik darajasini belgilaydi.

Granulatsiya jarayonining nazariy modellarini o'rganish, jarayon kinetikasini aniqlash va bu parametrlarning tabletkalarning biofarmatsevtik xossalari bilan korrelyatsiyasini o'rnatish farmatsevtik texnologiyada yangi sifat nazorat tizimlarini yaratish uchun muhim ilmiy asosdir.

Monografiyaning maqsadi – tabletkalarning granulatsiya jarayonini chuqur ilmiy tahlil qilish, uning texnologik parametrlarini aniqlash va bu parametrlarning tabletkalarning sifat hamda biofarmatsevtik ko'rsatkichlariga ta'sirini asoslab berishdan iborat. Shu bilan birga, ishlab chiqarish jarayonida granulatsiya parametrlarini optimallashtirish, texnologik o'zgarishlarni nazorat qilish va xalqaro GMP (Good Manufacturing Practice) standartlariga muvofiqlikni ta'minlash masalalari ham yoritiladi.

Mazkur monografiyaning dolzarbligi shundaki, hozirgi davrda farmatsevtika ishlab chiqarish korxonalari oldida turadigan asosiy vazifalardan biri – ishlab chiqarilayotgan tabletkalarning bioekvivalentligini ta'minlash, ularning fizik-mexanik barqarorligini saqlash va faol moddaning chiqarilish kinetikasini nazoratli tarzda boshqarishdir. Shu sababli, granulatsiya jarayonlarining ilmiy asoslarini o'rganish, ularning sifat ko'rsatkichlariga ta'sirini aniqlash va standartlashtirish tizimini takomillashtirish farmatsevtik texnologiya fanining rivojlanishida strategik ahamiyatga ega.

Xulosa qilib aytganda, ushbu monografiya farmatsevtik texnologiya, biofarmatsiya, kimyoviy farmatsiya va dorishunoslik yo'nalishlarida ilmiy-tadqiqot olib borayotgan mutaxassislar uchun nazariy va amaliy jihatdan katta ahamiyatga ega bo'lib, granulatsiya jarayonlarini chuqur tahlil etish orqali dori vositalarining sifatini oshirish, ishlab chiqarish jarayonlarini avtomatlashtirish va xalqaro farmakopeya talablari asosida standartlashtirish uchun ilmiy-metodik asos yaratadi.

1.1. Tabletkalarning farmatsevtik tizimdagi o‘rni va ahamiyati.

Farmatsevtik tizimning asosiy maqsadi inson salomatligini saqlash, kasalliklarni oldini olish va davolash jarayonida dorivor moddalarning optimal shaklda, kerakli dozada hamda organizmga qulay yo‘l bilan yetkazilishini ta‘minlashdan iboratdir. Ushbu jarayonda dori shaklining tanlanishi va texnologik jihatdan to‘g‘ri ishlab chiqilishi muhim ahamiyat kasb etadi. Hozirgi kunda amaliyotda qo‘llanilayotgan dori shakllari orasida tabletkalar eng keng tarqalgan, texnologik jihatdan mukammal va iqtisodiy samarali dori shakli hisoblanadi. Jahon farmatsevtika bozoridagi barcha dori shakllarining qariyb 70 foizini tabletkalar tashkil etadi. Buning sababi ularning ishlab chiqarish qulayligi, dozalash aniqligi, tashish va saqlashdagi barqarorligi, shuningdek, farmakoterapiya jarayonida bemorlar uchun qo‘llanish yengilligi bilan izohlanadi.

Tabletkalar asosan siqish, granulatsiya, quritish, aralashtirish kabi bosqichlardan o‘tgan qattiq farmatsevtik massalardan tayyorlanadi. Bunday shaklning afzalligi shundaki, u dori moddaning faol komponentlarini tashqi muhit ta‘siridan himoya qiladi, namlik, issiqlik, yorug‘lik kabi omillarga nisbatan barqarorlikni ta‘minlaydi. Tabletkalar o‘zining fizik-kimyoviy barqarorligi tufayli uzoq muddat saqlanishi, tashish paytida mexanik zarbalarga chidamliligi bilan ham ahamiyatlidir. Ularning sirtini qoplovchi plyonkalar, qobiq moddalari yoki maxsus qatlamlar yordamida dori moddaning oshqozon shirasida yemirilishining oldi olinadi, bu esa moddaning so‘rilishini ichak muhitida ta‘minlab, farmakokinetik ko‘rsatkichlarni boshqarish imkonini beradi.

Tabletkalar farmatsevtik tizimda universal dori shakli sifatida ko‘riladi, chunki ular og‘iz orqali, til osti, og‘iz bo‘shlig‘ida eritiladigan, qorin osti yo‘li bilan yoki suyuqlikka eritilib ichish shaklida turlicha farmakologik ta‘sir ko‘rsatishi mumkin. Shu bilan birga, zamonaviy texnologiyalar yordamida modifikatsiyalangan ta‘sirga ega tabletkalar ishlab chiqilmoqda. Masalan, uzaytirilgan (retard) ta‘sirli, kechikkan so‘riluvchi (delayed-release), ikki bosqichli yoki qatlamli (biphasic) tabletkalar dori moddaning organizmga bir tekisda, uzoq vaqt davomida ajralishini ta‘minlaydi. Bunday shakllar nafaqat dori samaradorligini oshiradi, balki

bemorning dorini qabul qilish chastotasini kamaytiradi, shu orqali farmakoterapiyaga rioya qilish darajasini yaxshilaydi.

Farmatsevtik tizimda tabletkalarning o'zni nafaqat ularning terapevtik qiymati bilan, balki texnologik ishlab chiqarish jarayonlarining avtomatlashtirilish darajasi bilan ham belgilanadi. Tabletkalarni ishlab chiqarish jarayoni yuqori darajada mexanizatsiyalashgan va avtomatlashtirilgan bo'lib, bu ishlab chiqarish unumdorligini oshiradi, inson omilidan kelib chiqadigan xatoliklarni kamaytiradi va yakuniy mahsulot sifatini barqarorlashtiradi. Shuningdek, tabletkalar shaklida tayyorlangan dori vositalari o'lcham, massa, qattqlik, yemirilish va eruvchanlik kabi asosiy sifat ko'rsatkichlari bo'yicha qat'iy standartlarga ega bo'lishi talab etiladi. Bu esa ularni farmakopeya me'yorlariga muvofiq sifat nazoratidan o'tkazishni osonlashtiradi.

Tabletkalarning farmatsevtik tizimdagi ahamiyati biofarmatsevtik jihatdan ham beqiyosdir. Faol moddalarning eruvchanligi, diffuziyasi, so'rilishi va metabolizmi ko'p jihatdan tabletkalarning tuzilishiga, granular sifatiga, bog'lovchi moddalarning miqdoriga va siqish kuchiga bog'liq bo'ladi. Shu sababli granulatsiya jarayonining sifatini nazorat qilish, granulometrik tarkibni optimallashtirish hamda namlik darajasini me'yorda ushlab turish tabletkalarning bioekvivalentligi va terapevtik samaradorligiga to'g'ridan-to'g'ri ta'sir etadi. Zamonaviy ilmiy izlanishlar shuni ko'rsatadiki, granulatsiya jarayonini to'g'ri tanlash orqali tabletkalarning yemirilish tezligi, mexanik mustahkamligi va eritilish dinamikasini aniq boshqarish mumkin.

Farmatsevtik tizimning iqtisodiy jihatdan rivojlanishida ham tabletkalarning o'zni muhimdir. Ularni ishlab chiqarish jarayoni kapsulalar, suyuq eritmalar yoki in'yeksiya shakllariga nisbatan arzonroq, energiya sarfi kamroq, texnologik uskunalarga bo'lgan talab esa barqaror. Shu bois farmatsevtika sanoatining global segmentida ishlab chiqarilayotgan barcha dori vositalarining yarmidan ko'pi tabletkalardan iborat. Ular nafaqat rivojlangan davlatlarda, balki rivojlanayotgan mamlakatlarda ham farmatsevtika tarmog'ining eksport salohiyatini belgilovchi asosiy omillardan biri hisoblanadi. O'zbekiston farmatsevtika sanoati ham hozirgi

kunda aynan tabletkalarning import o'rnini bosuvchi ishlab chiqarish liniyalarini kengaytirish orqali mahalliy ishlab chiqarishni kuchaytirmoqda.

Tabletkalarning farmatsevtik tizimdagi o'rni ularning inson organizmida ta'sir mexanizmini boshqarish imkoniyatlari bilan ham bog'liqdir. Maxsus qobiq bilan qoplangan yoki enterik tabletkalar dori moddasining oshqozon shirasida parchalanmasligini ta'minlaydi, bu esa dori moddani kerakli joyda, masalan, ichakda yoki qon oqimida faol holatda so'rilishiga imkon yaratadi. Shu sababli, farmakoterapiyada maqsadli dori yetkazib berish tizimlarida tabletkalarning ulushi tobora ortib bormoqda. Nanotexnologiyalar asosida ishlab chiqilgan yangi avlod tabletkalari esa dori moddaning molekulyar darajada boshqariladigan diffuziyasini ta'minlab, yuqori selektivlikka ega bo'lishi bilan ajralib turadi.

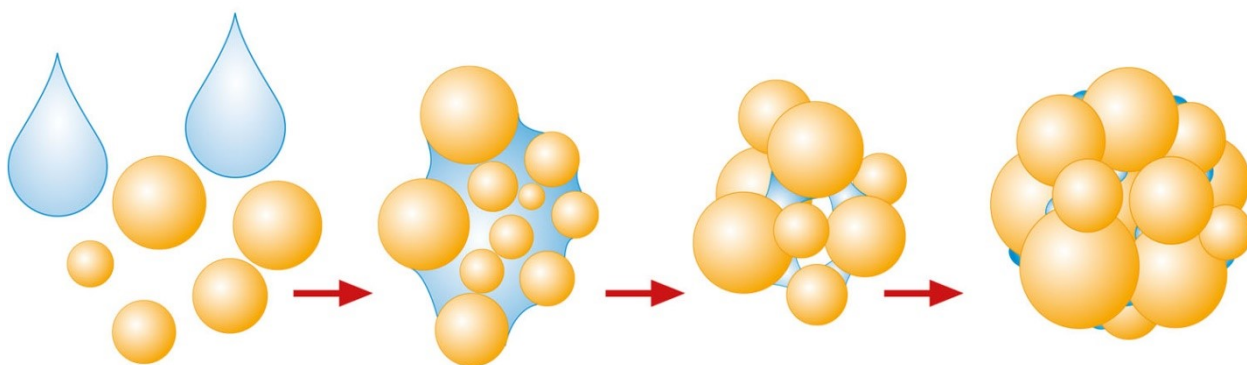
Xulosa qilib aytganda, tabletkalar farmatsevtik tizimning ilmiy, texnologik va iqtisodiy asosini tashkil etadi. Ular dori vositalarining standartlashgan, barqaror, ishonchli va samarali shakli sifatida dori ishlab chiqarish jarayonining markazida turadi. Zamonaviy farmatsevtika fanida tabletkalar nafaqat dori tashuvchi shakl, balki faol moddalarning biofarmatsevtik profilini boshqaruvchi muhim tizim sifatida qaraladi. Shu bois, tabletkalarning farmatsevtik tizimdagi o'rni ularning texnologik imkoniyatlari, biofarmatsevtik ahamiyati, ishlab chiqarish qulayligi va iqtisodiy samaradorligi bilan belgilanadi. Tabletkalar inson salomatligini saqlash tizimining eng muhim halqalaridan biri bo'lib, farmatsevtik texnologiyaning ilmiy rivojlanishi va amaliy natijalarini o'zida mujassam etgan dori shaklidir.

1.2. Granulatsiya jarayonlarining farmatsevtik texnologiyada tutgan o'rni.

Farmatsevtik texnologiyada granulatsiya jarayoni qattiq dori shakllarini, ayniqsa tabletkalarni tayyorlashda eng muhim bosqichlardan biri hisoblanadi. Bu jarayonning asosiy maqsadi mayda zarrachali kukun massalarini texnologik jihatdan qulayroq, bir xil o'lchamli, yaxshiroq siqiladigan va barqaror granulalarga aylantirishdan iboratdir. Kukunlar odatda yuqori disperslikka ega bo'lib, ularning oqimlilik past, g'ovakligi notekis va zichlanish xususiyati yomon bo'ladi. Shu sababli, to'g'ridan-to'g'ri siqish yo'li bilan tabletkalar tayyorlash ko'p hollarda

sifatsiz mahsulot hosil bo'lishiga olib keladi. Granulatsiya jarayoni esa kukun massalarining texnologik xossalarini yaxshilab, siqish jarayonini barqarorlashtiradi, tabletkalarning mexanik mustahkamligi, yemirilish tezligi va eritilish darajasini nazorat qilish imkonini beradi.

Granulatsiya jarayoni farmatsevtik texnologiyada ko'p qirrali ahamiyatga ega bo'lib, u dori shaklining sifatini, biofarmatsevtik ko'rsatkichlarini va ishlab chiqarish samaradorligini bevosita belgilaydi. Granulatsiya orqali hosil bo'lgan zarrachalar kattaroq o'lchamli, sirt maydoni kichikroq va sirt energiyasi nisbatan past bo'ladi, bu esa ularning o'zaro yopishish, elektrlanish yoki changlanish ehtimolini kamaytiradi. Shu bilan birga, granulatsiya jarayoni moddalarning siqilish xususiyatini yaxshilaydi, ularning siqish vaqtida bir-biriga jipslanishini, zarrachalar orasida mexanik bog'lanish hosil bo'lishini ta'minlaydi. Bu holat tabletkalarning zichligi va mexanik mustahkamligini oshirishda muhim omil hisoblanadi.



Farmatsevtik texnologiyada granulatsiya ikki asosiy maqsadni bajaradi: birinchidan, texnologik jarayonlarning barqarorligini ta'minlaydi; ikkinchidan, yakuniy mahsulot sifatini belgilovchi granulometrik tarkibni shakllantiradi. Texnologik jihatdan, granulatsiya kukunlarni tabletkalash yoki kapsulalash uchun optimal tayyor holatga keltiradi. Granulalar oqimlilik yaxshi bo'lgan, dozalash apparatlarida erkin harakatlanadigan, to'ldirish paytida havo o'tishiga imkon beruvchi, lekin bir vaqtning o'zida yetarlicha jips zarrachalardir. Bu xususiyatlar ishlab chiqarish jarayonida dozalash aniqligini, aralashmaning bir xilligini va siqish jarayonining takrorlanish xususiyatini ta'minlaydi.

Granulatsiya jarayonining farmatsevtik tizimdagi ahamiyatini belgilovchi muhim omillardan biri bu dori moddasining fizik-kimyoviy xususiyatlari va texnologik sharoitlarga bog'liq holda turli granulatsiya usullarini tanlash imkoniyatidir. Granulatsiyaning asosiy turlari – nam granulatsiya, quruq granulatsiya va eritmasiz granulatsiya – har biri o'ziga xos afzallik va kamchiliklarga ega. Nam granulatsiya eng ko'p qo'llaniladigan usul bo'lib, bunda kukun aralashmasiga yopishtiruvchi eritma qo'shib, bir xil granulalar hosil qilinadi. Bu usulda zarrachalar orasida kuchli bog'lanishlar vujudga keladi, natijada siqiladigan massa mustahkam bo'ladi. Quruq granulatsiyada esa erituvchi ishlatilmaydi, bunda materiallar mexanik bosim yordamida siqiladi, keyin maydalab kerakli o'lchamdagi granulalar olinadi. Bu usul namlikka sezgir yoki issiqlikka chidamsiz moddalar uchun mos hisoblanadi. Eritmasiz granulatsiya esa mexanik aralashtirish va bosim ta'sirida granulalar hosil qilishga asoslanadi, bu usulda yopishtiruvchi moddalar ishlatilmaydi.

Granulatsiya jarayonining farmatsevtik texnologiyadagi o'rni, shuningdek, tabletkalarning biofarmatsevtik ko'rsatkichlarini shakllantirishda namoyon bo'ladi. Granulalarning hajmi, sirt maydoni, zichligi va g'ovakligi moddaning suvda yoki boshqa eritmalarda erish tezligiga, demak, dori moddaning so'rilish darajasiga ta'sir qiladi. Agar granulalar juda mayda bo'lsa, ularning sirt maydoni kattaligi sababli dori modda tezroq eriydi, ammo bu holat tabletkalarning mexanik mustahkamligini pasaytiradi. Aksincha, juda yirik granulalar tabletkalarni mustahkam qiladi, lekin ularning yemirilish tezligi sekinlashadi. Shuning uchun granulatsiya jarayonining optimal sharoitlarini tanlash dori vositasining farmakokinetikasini va bioekvivalentligini nazorat qilishda hal qiluvchi rol o'ynaydi.

Granulatsiya jarayoni nafaqat fizik-mexanik, balki kimyoviy barqarorlikni ham ta'minlaydi. Aralashmalar tarkibidagi faol modda va yordamchi komponentlar bir xil taqsimlanib, reaksiya ehtimolini kamaytiradi. Shu bilan birga, granulatsiya jarayonida yuz beradigan issiqlik, namlik yoki bosim o'zgarishlari dori moddasining strukturaviy holatiga ham ta'sir etadi. Ba'zi hollarda granulatsiya jarayonida modda polimorf shaklga o'tadi, bu esa uning eruvchanlik va biofaollik

xususiyatlarini o'zgartiradi. Shu sababli granulatsiya jarayonining barcha bosqichlari, jumladan aralashtirish, namlash, granulalash, quritish va elash qat'iy nazorat ostida olib borilishi lozim.

Zamonaviy farmatsevtik texnologiyada granulatsiya jarayoni avtomatlashtirilgan uskunalar yordamida amalga oshiriladi. Fluidizatsion granulatsiya tizimlari, vibrogranulyatorlar, uzluksiz ishlaydigan barabanli granulyatorlar va yuqori tezlikli aralashtirgichlar yordamida hosil bo'lgan granulalar bir xil o'lcham va zichlikka ega bo'ladi. Bu texnologiyalar nafaqat sifatni oshiradi, balki ishlab chiqarishning uzluksizligini va energetik samaradorligini ham ta'minlaydi. Bundan tashqari, avtomatlashtirilgan tizimlar granulatsiya jarayonining asosiy parametrlarini — harorat, namlik, bosim va aralashtirish tezligini — real vaqt rejimida nazorat qilish imkonini beradi.

Farmatsevtik texnologiyada granulatsiya jarayonining tutgan o'rni ilmiy va amaliy jihatdan nihoyatda muhimdir. Bu jarayon dori shaklining texnologik barqarorligi, mexanik mustahkamligi, biofarmatsevtik samaradorligi va farmakopeya talablariga mosligini belgilaydi. Granulatsiya jarayonini chuqur o'rganish va uni optimallashtirish farmatsevtik ishlab chiqarish sifatini oshirish, innovatsion dori shakllarini yaratish va ularning bozor raqobatbardoshligini ta'minlashda muhim rol o'ynaydi. Shu bois granulatsiya farmatsevtik texnologiya fanining markaziy yo'nalishlaridan biri bo'lib, tabletkalarning sifat ko'rsatkichlarini shakllantirishda hal qiluvchi ahamiyatga ega jarayon hisoblanadi.

1.3. Granulyatsiya sifat ko'rsatkichlariga ta'sir etuvchi fizik – kimyoviy omillar.

Farmatsevtik texnologiyada granulyatsiya jarayonining sifati turli fizik omillar bilan chambarchas bog'liqdir. Granulatsiya jarayonining maqsadi texnologik va biofarmatsevtik jihatdan optimal granulalar hosil qilishdan iborat bo'lib, bu natija moddaning fizik xususiyatlari, atrof-muhit sharoitlari hamda texnologik parametrlar o'rtasidagi muvozanatga asoslanadi. Granulatsiya

jarayonida kuzatiladigan asosiy fizik omillar — harorat, namlik, bosim, aralashtirish tezligi, zarrachalar o'lchami va shakli, yopishuv kuchlari, zarrachalar orasidagi sirt energiyasi va g'ovaklik darajasidir. Ushbu omillarning har biri granulalar hosil bo'lish jarayoniga, ularning mexanik barqarorligi, zichligi, yemirilish tezligi va oqimlilikiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi.

Birinchi navbatda, harorat granulatsiya jarayonida muhim rol o'ynaydi. Harorat ortishi granulalar hosil bo'lish bosqichida eritma yoki yopishtiruvchi moddalarning bug'lanish tezligini oshiradi, bu esa granulalarning sirtida tez qurish va ichki quruq markazlar hosil bo'lishiga olib keladi. Natijada, granulalar sirtan qattiqlashadi, ammo ichki qismda namlik saqlanib qoladi, bu esa keyingi quritish bosqichida yorilish, deformatsiya yoki granulalar bir-biriga yopishib qolishiga sabab bo'ladi. Aksincha, past haroratda quritish jarayoni sekin kechadi, granulalar orasida yopishuv kuchlari yetarli darajada shakllanmaydi va ular mexanik jihatdan mo'rt bo'lib qoladi. Shu sababli granulatsiyada optimal harorat oralig'ini tanlash zarur bo'lib, u moddaning issiqlikka chidamliligi, yopishtiruvchi eritmaning bug'lanish tezligi hamda granulalarning zarur qattqlik darajasi bilan aniqlanadi.

Namlik granulatsiya jarayonida eng muhim fizik omillardan biri hisoblanadi. Granulatsiya jarayonining barcha bosqichlarida, ayniqsa nam granulatsiyada, namlik darajasi zarrachalar orasidagi yopishuv kuchlarini shakllantiradi. Agar namlik me'yoridan ortiqcha bo'lsa, granulalar o'zaro birlashadi, sharsimon shaklini yo'qotadi va massaning yopishqoqligi ortadi, bu esa aralashmaning oqimlilikini yomonlashtiradi. Aksincha, namlik yetarli bo'lmasa, zarrachalar orasida yetarli yopishuv yuzaga kelmaydi, natijada granulalar parchalanib ketadi, ularning mexanik mustahkamligi pasayadi. Namlikning optimal darajasi granulalarning sirt sathi va ichki tuzilishidagi kapillyar kuchlar o'rtasida muvozanatni saqlash imkonini beradi. Shu bois ishlab chiqarish jarayonida namlik nazoratini real vaqt rejimida olib borish zarur bo'lib, bu granulalar sifatini barqaror saqlashga xizmat qiladi.

Bosim granulatsiya jarayonining sifatiga to'g'ridan-to'g'ri ta'sir etuvchi muhim omildir. Granulatsiya va siqish bosqichlarida zarrachalarga ta'sir etuvchi bosim

darajasi ularning mexanik mustahkamligini belgilaydi. Juda yuqori bosim granulalarni haddan tashqari jipslashtiradi, bu esa keyinchalik tabletkalar yemirilish tezligini sekinlashtiradi va ularning biofarmatsevtik ko'rsatkichlarini pasaytiradi. Juda past bosim esa zarrachalar orasida mustahkam bog'lanish hosil bo'lmasligiga olib keladi, natijada granulalar mo'rt, changsimon va mexanik zarbalarga sezgir bo'lib qoladi. Optimal bosim granulalarning bir-biriga mexanik ulanib, bir tekis zichlangan struktura hosil qilishini ta'minlaydi. Bu jarayon asosan zarrachalar deformatsiyasining plastiklik va elastiklik nisbatiga bog'liq bo'lib, har bir modda uchun o'ziga xos bosim oralig'i mavjuddir.

Granulatsiya sifatiga ta'sir etuvchi yana bir muhim omil — aralashtirish tezligidir. Aralashtirish tezligi zarrachalar o'rtasidagi to'qnashuv chastotasini va yopishuv ehtimolini oshiradi. Juda yuqori tezlik granulalarni bir xil o'lchamda shakllantiradi, ammo haddan tashqari aralashtirish mexanik issiqlik hosil bo'lishiga, namlikning erta bug'lanishiga va granulalarning sirtida changlanishning ko'payishiga olib keladi. Juda past tezlikda esa granulalar bir-biriga birikmasdan, notekis o'lchamli bo'lib shakllanadi, bu esa keyingi bosqichlarda elash yoki siqish jarayonida muammolar keltirib chiqaradi. Shu sababli aralashtirish tezligi moddaning yopishqoqligi, namlik miqdori va zarracha o'lchamiga qarab sinov asosida tanlanadi.

Zarrachalar o'lchami va shakli ham granulatsiya sifatiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Mayda zarrachalar sirt maydoni katta bo'lgani uchun yopishtiruvchi eritma bilan tezroq reaksiyaga kirishadi va barqaror granula hosil qiladi, biroq ular o'zaro haddan tashqari yopishib qolishi mumkin. Yirik zarrachalar esa past sirt energiyasiga ega bo'lib, ularning yopishuv qobiliyati past, bu esa granula hosil bo'lish jarayonini sekinlashtiradi. Shu bois granulatsiyada zarrachalar o'lchamining optimal taqsimoti, ya'ni polidisperslik darajasi muhim ahamiyatga ega. Ideal granulalar bir xil shakl va o'lchamga ega bo'lib, oqimlilik, siqilish va eritilish jarayonlarini barqarorlashtiradi.

Sirt energiyasi granulatsiya jarayonining fizik mohiyatini belgilovchi omillardan biridir. Zarrachalar sirtida mavjud bo'lgan energiya miqdori ularning yopishuv

kuchini aniqlaydi. Sirt energiyasi yuqori bo'lgan materiallar granulatsiya paytida tez birlashadi, ammo bu jarayon nazoratsiz kechsa, granularlar yiriklashib, sferik shaklni yo'qotishi mumkin. Sirt energiyasi past bo'lgan materiallar esa yopishtiruvchi eritmalarga sezgir bo'lmaydi, natijada granula hosil bo'lmasligi yoki mexanik mustahkamligi past bo'lgan granularlar paydo bo'lishi mumkin. Shu sababli sirt energiyasini muvofiqlashtirish uchun yordamchi moddalardan, masalan, sirg'aluvchi yoki antistatik komponentlardan foydalaniladi.

G'ovaklik darajasi ham granulatsiya sifat ko'rsatkichlarini belgilovchi muhim parametrdir. Granulalarning ichki g'ovaklik darajasi ularning siqilish xususiyatlariga, namlikni yutish va bug'latish tezligiga bevosita ta'sir etadi. Yuqori g'ovaklikka ega granularlar suvni tez yutadi va tez yemiriladi, ammo ular mexanik jihatdan mo'rt bo'ladi. Kam g'ovaklik esa tabletkalarning mustahkamligini oshiradi, biroq ularning eruvchanlik va biofaollik darajasini pasaytiradi. Shu sababli granulatsiya jarayonida g'ovaklik darajasini boshqarish, ya'ni granulalarning ichki strukturasi optimallashtirish alohida ahamiyatga ega.

Yuqorida qayd etilgan fizik omillar o'zaro chambarchas bog'liq holda ta'sir etadi. Haroratning oshishi namlikni kamaytiradi, bu esa yopishuv kuchlariga ta'sir qiladi; bosim ortishi g'ovaklikni pasaytiradi; aralashtirish tezligining o'zgarishi esa zarrachalar o'lchami va sirt energiyasini belgilaydi. Shu sababli granulatsiya jarayonining sifatini ta'minlash uchun barcha fizik omillar o'rtasida optimal muvozanatni topish zarur. Zamonaviy farmatsevtik ishlab chiqarishda bu muvozanatni ta'minlash uchun avtomatik nazorat tizimlari, sensorli monitoring texnologiyalari va modellashtirish usullaridan keng foydalanilmoqda.

Xulosa qilib aytganda, granulyatsiya sifat ko'rsatkichlariga ta'sir etuvchi fizik omillar jarayonning har bir bosqichida muhim rol o'ynaydi. Ularning o'zaro ta'siri granulalarning o'lchami, shakli, g'ovakligi, mexanik mustahkamligi va tabletkalarga aylantirilgach, dori vositasining biofarmatsevtik samaradorligini belgilaydi. Shu sababli farmatsevtik texnologiyada granulatsiya jarayonining fizik asoslarini chuqur o'rganish, ularni nazorat qilish va optimallashtirish dori

vositalarining sifatini, xavfsizligini hamda ishlab chiqarish barqarorligini ta'minlovchi eng muhim ilmiy-texnik yo'nalishlardan biri hisoblanadi.

Farmatsevtik granulatsiya jarayonida sifat ko'rsatkichlari nafaqat fizik parametrlar, balki tizimning kimyoviy tarkibi, komponentlararo o'zaro ta'sirlar, erituvchining tabiati, eritmalar kimyosi va qattiq fazadagi transformatsiyalar bilan ham belgilanadi. Jarayonning kimyoviy asoslarini e'tiborsiz qoldirish granulalarning mexanik barqarorligi, g'ovakligi, suvni yutish xususiyati, yemirilish dinamikasi va keyinchalik tabletkalarning eruvchanligi hamda biofarmatsevtik profilida o'zgarishlarga olib kelishi mumkin. Shuning uchun granulatsiyada ishtirok etayotgan faol modda, bog'lovchi, plomba, parchalanishni tezlashtiruvchi, sirg'aluvchi va moylovchi yordamchi moddalarning kimyoviy tabiatini, ularning muvofiqligini, barqarorligini hamda mikro-muhit kimyosini tizimli ko'rib chiqish zarur.

Erituvchi va ko-erituvchilarning kimyoviy xossalari granulatsiya sifatiga bevosita ta'sir qiladi. Suv asosidagi nam granulatsiya keng tarqalgan bo'lsa-da, suv bilan boradigan gidroliz, polimorfik o'tishlar va gidrat hosil bo'lish xavflari mavjud. Gidro-labil faol moddalar (masalan, efirlar, amidlar, laktonlar yoki aspirin kabi moddalar) suvli muhitda parchalangan holda nojo'ya mahsulotlar hosil qilishi, granula ichida qoldiq namlik saqlanishi natijasida vaqt o'tishi bilan degradatsiya davom etishi mumkin. Shu bois spirtlar (etanol, izopropanol) yoki aralash erituvchilar, shuningdek past suv faolligiga ega ko-erituvchilar tanlanadi; biroq bu holda ham uchuvchan qoldiq erituvchilarni nazorat qilish, ularning granuladagi qoldiq miqdori va tozalash rejimini qat'iy belgilash zarur. Erituvchining qutbliligi, vodorod bog' hosil qilish qobiliyati va dielektrik doimiysi yopishtiruvchi polimerlarning solvatsiyasi, viskozligi va namlovchi xossalarini o'zgartiradi, buning natijasida yadro hosil bo'lish va granula o'sish kinetikasi boshqariladi.

Mikromuhit pH va ion kuchi granulatsiya kimyosida hal qiluvchi omillardan hisoblanadi. Yopishtiruvchi polimerlar (PVP, HPMC, HPC, Na-Karboksimetilsellüloza, akrilatlar) ionlashish darajasiga ko'ra turlicha cho'ziluvchanlik va yopishqoqlikka ega bo'ladi; pH o'zgarishi polimer

zanjirlarining ochilishi yoki kollapsiga, bog'lovchi plyonkaning zichligi va mexanik mustahkamligiga ta'sir ko'rsatadi. Ion kuchi oshishi bilan ekranlash hodisasi kuchayib, zanjirlararo elektrostatik itarish kuchlari kamayadi va zichroq plyonkalar hosil bo'ladi; ammo haddan tashqari zich plyonka granulalarning keyingi bosqichlarda yemirilishini sekinlashtirishi va tabletkada eruvchanlik profilini yomonlashtirishi mumkin. Shu sababli tamponlar, pH-modifikatorlar va neytrallovchi qo'shimchalarning konsentratsiyasi dizayn fazosida aniqlanib, granulaga kerakli mexanik barqarorlikni berish bilan birga, bioeruvchanlikka zarar yetkazmasligi lozim.

Faol modda va yordamchi moddalarning kimyoviy muvofiqligi granulatsiya sifatining markaziy omillaridan biridir. Qandlar va kamaytiruvchi uglevodlar (masalan, laktoza) amin guruhlarini o'z ichiga olgan molekulalar bilan Maillard reaksiyalariga kirishib, rangdor polimerlar va parchalanish mahsulotlarini hosil qilishi mumkin; bu jarayon namlik va issiqlik ishtirokida tezlashadi. Polietilen glikol va polietilen oksid kabi polimerlarda iz qoldiq peroksidlar mavjud bo'lib, ular oksidlanishga moyil faol moddalarni sekin oksidlashi mumkin; bu holatda antioksidantlar (butilgidroksitoluen, butilgidroksianizol) yoki peroksid darajasi past bo'lgan polimer sinflarini tanlash tavsiya etiladi. Metall ionlari (temir, mis izlari) oksidlanish-katalitik jarayonlarni tezlashtirishi mumkin; bunday paytda kelatlovchi qo'shimchalar (masalan, EDTA) qo'llanadi, lekin kelatlovchining o'zi ham polimer yopishqoqligiga ta'sir qilish ehtimoli e'tiborga olinadi.

Polimorfizm va qattiq faza transformatsiyalari granulatsiya paytida yuzaga kelishi mumkin bo'lgan kimyoviy-fazoviy hodisalardir. Suvli muhitda ayrim faol moddalar gidrat yoki solvatholat hosil qilib, kristall panjarasini o'zgartiradi, bu esa eruvchanlik, siqilish xususiyati va mexanik barqarorlikni sezilarli darajada o'zgartiradi. Amorf holat eruvchanlikni oshirishi mumkin, ammo u termodinamik jihatdan beqaror va vaqt o'tishi bilan rekristallanishga moyil. Shu sabab granulatsiyadan keyingi quritish, saqlash va barqarorlik sinovlarida qattiq holat monitoringi (masalan, DSC, XRPD, FTIR) ni rejalashtirish, polimorf

o'zgarishlarni erta aniqlash hamda retseptura va jarayon parametrlarini moslashtirish talab etiladi.

Sirt faol moddalar va namlovchilarning kimyoviy tabiati granula hosil bo'lish mexanizmini nazorat qiladi. Anionik, kationik yoki noionik sirt faol moddalarining tanlanishi zarrachalar sirtidagi zaryad, zeta-potensial va namlanish burchagini boshqarib, kapillyar ko'priklarning shakllanishiga, yadro-o'sish bosqichlarida mustahkam bog'lanish paydo bo'lishiga xizmat qiladi. Masalan, natriy lauril sulfat namlanishni kuchaytirib, granula hosil bo'lishini tezlashtirishi mumkin, biroq yuqori konsentratsiyalar granulani haddan tashqari zichlab, keyingi bosqichda parchalanishni susaytiradi. Shuningdek, sirt faol moddaning ionik tabiatini boshqa yordamchi moddalarning ionlashuvi bilan muvofiqlashtirish zarur, aks holda noxush koatservatsiya yoki flokkulyatsiya hodisalari yuzaga kelishi mumkin.

Bog'lovchi polimerlar kimyosi granulatsiya sifatining asosiy drayveridir. PVP kabi vinilpirrolidon asosli polimerlar yaxshi erituvchanlik va keng pH diapazonida barqaror yopishqoqlik beradi; ammo ular namlikka sezgir bo'lgani uchun qoldiq suv miqdori oshganda qattiq fazoda plastifikatsiya hodisasi kuzatilib, granulalar haddan tashqari yopishqoq va deformatsiyalanuvchan bo'lishi mumkin. Selyuloza hosilalari (HPMC, HPC, Na-KMS) gidrogen bog'lar orqali sirtlarga adsorbsiyalanib, ko'prik hosil qiladi; ularning darajasi oshishi plyonka uzluksizligini kuchaytiradi, ammo keyinchalik tabletkada suv penetratsiyasini cheklashi ehtimoli bor. Akrlat kopolimerlari va tartibli kationik polimerlar yutilgan ionlarga sezgir bo'lib, mikro-pH o'zgarishida plyonka permeabilitetini keskin o'zgartirishi mumkin; bu holat modifikatsiyalangan chiqarilish shakllari uchun foydali bo'lsa-da, darajasi boshqarilmasa, eruvchanlik profilida partiyalararo farqlar paydo bo'ladi.

Parchalanishni tezlashtiruvchi moddalar kimyoviy funksional guruhlari orqali suvni bog'lash, shishish va osmotik bosim hosil qilish mexanizmlari bilan ishlaydi. Krosskarmelloza natriy, natriy krahmal glikolat va kroslinked PVP kabi krosslanayotgan polimerlarning kimyoviy tarmoq zichligi shishish kinetikasini aniqlaydi; ion almashinish xususiyatlari va mikro-pH bu jarayonni tezlashtirishi

yoki sekinlashtirishi mumkin. Tarqatkichlarning kimyoviy uyg'unligi bog'lovchi polimerlar bilan muvofiqlashtirilmasa, polimerlararo komplekslar hosil bo'lib, parchalanish samarasi pasayadi. Shu sababli retsepturada parchalanishni tezlashtiruvchi va bog'lovchining nisbatini, ular bilan ishlatiladigan tamponlarning kimyoviy tarkibini tajribaviy dizayn asosida belgilash muhimdir.

Moylovchi va sirg'aluvchilarning kimyoviy tabiatini ham e'tiborga olish lozim. Magniy stearat kabi yog' kislotalar tuzlari zarracha sirtida gidrofob qatlam hosil qilib, oqimlilikini yaxshilaydi, lekin bu qatlam suv penetratsiyasini kamaytirib, granulalarning keyingi yemirilishini susaytirishi mumkin. Stearatlarning miqdori va qo'shish vaqti (granulatsiyadan keyin quruq aralashtirishda qisqa vaqt) kimyoviy nuqtai nazardan sirt qoplanish darajasini boshqaradi; ortiqcha ishlov berish tribokimyoviy plenka hosil bo'lishini kuchaytiradi va eruvchanlik profilini buzadi. Aynan shuning uchun stearat miqdorini minimal samarali darajada ushlab, gidrofil sirt faol moddalar bilan balanslash tavsiya qilinadi.

Qoldiq namlik va suv faolligi kimyoviy barqarorlikning markaziy omillaridan biridir. Suv faolligi yuqori bo'lsa, gidroliz, Maillard reaksiyasi, kislorod ishtirokida oksidlanish va kislota-asos katalizi jadallashadi. Namlik shuningdek polimerlarning shishishi va plastifikatsiyasini kuchaytiradi, bu esa granula mexanik xususiyatlarini kimyoviy yo'l bilan bilvosita o'zgartiradi. Shu bois quritish rejimlari, desikantli qadoqlash, namlikka sezgir komponentlarni alohida saqlash va quruq aralashtirishga o'tkazish kabi texnologik qarorlar kimyoviy barqarorlikka moslashtirilishi zarur.

Impuritiylar va iz aralashmalarning kimyoviy ta'siri ko'pincha e'tibordan chetda qoladi, ammo ular reaktiv kataliz markazlari bo'lishi mumkin. Peroksidli izlar, kislotali yoki ishqoriy iz moddalar, metallar, bo'yoq va lazzat beruvchilardagi reaktiv guruhlar faol modda degradatsiyasini boshlashi ehtimoli bor. Shu sabab xomashyo tanlashda kimyoviy tozalik sertifikatlari, mos keladigan stabilizatorlar va antioksidantlar, kerak bo'lsa kelatlovchilarni tanlash, shuningdek, partiya-partiya farqlarini PAT (jarayonni analitik nazorat qilish) va tezkor kimyoviy testlar bilan kuzatib borish talab etiladi.

Ionic gelatsiya va kovalent bog‘lanish mexanizmlaridan foydalanadigan maxsus granulatsiya tizimlari ham mavjud bo‘lib, ularning kimyoviy boshqaruvi sifat ko‘rsatkichlarini tubdan belgilaydi. Masalan, natriy alginatning kaltsiy ionlari bilan ionik ko‘priklar hosil qilib, gel matritsa hosil qilishi granulaning mexanik barqarorligi va dori moddaning chiqarilish profilini shakllantiradi; shu yerda Ca^{2+} konsentratsiyasi, pH va raqobatbardosh ionlarning borligi gel zichligini kimyoviy jihatdan belgilaydi. Kovalent krosslinkerlovchi agentlar qo‘llanadigan tizimlarda esa reaksiya stexiometriyasi, katalizatorlar, reaksiya vaqti va qolgan faol guruhlar miqdori nazorat qilinmasa, haddan tashqari qattiq, parchalanishi sekin matritsalar paydo bo‘ladi.

Qisqartirib aytganda, granulatsiya sifatining kimyoviy determinantlari uch darajada namoyon bo‘ladi: birinchisi retseptura kimyosi (komponentlarning muvofiqligi, yordamchi moddalarning funksional kimyosi, erituvchi tanlovi, pH va ion kuchi), ikkinchisi qattiq faza kimyosi (polimorfizm, gidrat/solvat hosil bo‘lish, amorf-kristall muvozanat), uchinchisi esa jarayon kimyosi (degradatsiya yo‘llari, oksidlanish va gidroliz, Maillard reaksiyalari, qoldiq erituvchi va namlik bilan bog‘liq reaksiyalar). Granulatsiya dizaynida ushbu omillarni QbD yondashuvi doirasida kritik jarayon parametrlari va kritik sifat atributlari sifatida identifikatsiya qilish, dizayn fazosini tajribaviy dizaynlar orqali qurish, PAT vositalari bilan real vaqt monitoringi va barqarorlik sinovlari bilan verifikatsiya qilish yuqori darajadagi takrorlanuvchan, kimyoviy jihatdan barqaror va biofarmatsevtik jihatdan izchil granulalar olishning eng samarali yo‘lidir. Shu asosda yaratilgan granulalar keyingi siqish, qoplash va saqlash bosqichlarida o‘z xossalarini saqlab, yakuniy tabletkalarning sifati, xavfsizligi hamda terapevtik samaradorligini kafolatlaydi.

II BOB. TABLETKA TAYYORLASH JARAYONIDA GRANULATSIYANING NAZARIY ASOSLARI.

2.1. Granulatsiya tushunchasi va turlari (nam, quruq, eritmali, eritmasiz).

Granulatsiya farmatsevtik texnologiyada qattiq dori shakllarini tayyorlashning eng muhim va ilmiy asoslangan jarayonlaridan biri hisoblanadi. Bu jarayonning mohiyati mayda dispers kukun zarrachalarini yirikroq, mexanik barqaror, bir xil o'lchamli va yaxshi oqimlilikka ega granulalarga aylantirishdan iboratdir. Granulatsiya nafaqat texnologik jihatdan, balki fizik-kimyoviy va biofarmatsevtik nuqtayi nazardan ham dori vositasining sifat ko'rsatkichlarini belgilovchi jarayon sifatida qaraladi. Chunki tayyorlanayotgan granulalar keyinchalik tabletkalarga siqish yoki kapsulalarga joylashtirish uchun tayyor oraliq mahsulot sifatida ishlatiladi. Shu sababli granulatsiya jarayoni farmatsevtik ishlab chiqarishning o'ziga xos oraliq bosqichi bo'lib, u tabletkalarning mexanik mustahkamligi, yemirilish tezligi, eruvchanligi, biofoydalanish ko'rsatkichi va umumiy terapevtik samaradorligiga bevosita ta'sir etadi.

Granulatsiya jarayonining nazariy mohiyatini tushunish uchun, avvalo, kukunlarning fizik xususiyatlari tahlil qilinishi kerak. Farmatsevtik kukunlar yuqori disperslikka ega bo'lgan zarrachalardan iborat bo'lib, ularning sirt maydoni katta, oqimliliigi past, zichlanish xususiyati esa cheklangan bo'ladi. Bu esa tabletkalarni to'g'ridan-to'g'ri siqish jarayonida qiyinchiliklar tug'diradi. Shu sababli kukunlarning texnologik xossalarini yaxshilash, ularni siqiluvchan, oqimliliigi yuqori, bir xil o'lchamdagi zarrachalarga ega shaklga keltirish uchun granulatsiya jarayoni qo'llaniladi. Granulatsiya jarayonida mayda zarrachalar bir-biri bilan birikib, turli mexanik, kapillyar, adsorbsion va diffuzion kuchlar ta'sirida yirikroq zarrachalarga — granulalarga aylanadi.

Granulatsiya jarayoni, aslida, zarrachalar o'zaro yopishib, agregat hosil qiluvchi kompleks fizik-kimyoviy hodisalar majmuasidir. Bu jarayonni uch bosqichda izohlash mumkin: yadrolanish (zarrachalarning dastlabki birikishi), o'sish (granulalarning yiriklashuvi va mustahkamlanishi) hamda barqarorlashuv (granulaning mexanik jihatdan mustahkam holatga o'tishi). Dastlabki bosqichda

zarrachalar orasida kapillyar ko'priklar hosil bo'ladi, keyingi bosqichda esa yopishtiruvchi moddalar yordamida ular mustahkamlanadi. Natijada, granularlar ma'lum darajada qattqlik, sferiklik va g'ovaklikka ega bo'ladi. Shu jarayonlar natijasida hosil bo'lgan granular texnologik jihatdan ishlov berish uchun qulay bo'lib, ular dozalash apparatlarida erkin oqadi, aralashtirish, to'ldirish va siqish bosqichlarida bir xillikni ta'minlaydi.

Granulatsiya jarayonining farmatsevtik ishlab chiqarishdagi roli ko'p qirrali. Birinchidan, u tabletkalash jarayonini osonlashtiradi, chunki granula zarrachalari bir-biriga bir xil kuch bilan siqiladi, natijada tayyor tabletkalar deformatsiyalanmaydi va ularning qattqligi, og'irligi hamda o'lchami bo'yicha farqlar kamayadi. Ikkinchidan, granulatsiya tabletkalarning mexanik mustahkamligini oshiradi, ularning yemirilish vaqtini nazorat qilish imkonini beradi, bu esa farmakopeya talablariga javob beruvchi dori shakli olishga yordam beradi. Uchinchidan, granular yordamida dori moddasining faol komponentlari yordamchi moddalar orasida bir tekis taqsimlanadi, bu esa farmakoterapevtik dozalarning aniqligini kafolatlaydi.

Granulatsiya jarayoni o'z mohiyatiga ko'ra, dori moddalarning fizik-kimyoviy barqarorligini ham ta'minlaydi. Namlik, harorat va bosim ta'sirida ba'zi faol moddalar parchalanishi yoki kristall shaklini o'zgartirishi mumkin, shuning uchun granulatsiya bu moddalarning himoya shaklini yaratishda ham foydalidir. Granula tarkibidagi yopishtiruvchi modda, masalan, polivinilpirolidon, gidroksipropilsellüloza yoki kraxmal pastasi, zarrachalar orasida mustahkam bog'lanish hosil qiladi, bu esa nafaqat granulaning mexanik yaxlitligini, balki ularning kimyoviy barqarorligini ham oshiradi. Shu bilan birga, granulatsiya jarayonida ishlatiladigan erituvchilar (suv, etanol, izopropanol) va ularning aralashmalari granularning sirt holatini, porozligini, shuningdek, yopishuv darajasini belgilaydi.

Granulatsiyaning nazariy asosida zarrachalar orasidagi yopishuv kuchlari muhim o'rin tutadi. Granula hosil bo'lish jarayonida zarrachalar orasida kapillyar kuchlar, van-der-vaals kuchlari, elektrostatik ta'sirlar va mexanik bosim kuchlari ishtirok

etadi. Kapillyar kuchlar nam granulatsiyada eng faol rol o'ynaydi, chunki yopishtiruvchi eritma zarracha sirtlarida yupqa suyuqlik ko'priklarini hosil qiladi, bu esa ularni birlashtiradi. Quritish jarayonida erituvchi bug'lanib ketgach, qattiq yopishtiruvchi modda qoldig'i zarrachalarni bir-biriga mustahkam bog'lab turadi. Shu tarzda hosil bo'lgan granulalar keyinchalik siqish bosqichida deformatsiyalanib, mexanik jipslanish hosil qiladi.

Granulatsiya jarayonining samaradorligi moddaning disperslik darajasi, sirt maydoni, yopishtiruvchi eritmaning konsentratsiyasi, aralashtirish tezligi, harorat, bosim va quritish sharoitlariga bog'liq. Ushbu omillarning har biri nazorat qilinmasa, granulalar sifatida keskin farqlar kuzatiladi. Masalan, juda yuqori yopishtiruvchi eritma konsentratsiyasi granulalarni haddan tashqari yopishqoq qilib, ularni to'g'ri shakllanishiga to'sqinlik qiladi; past konsentratsiyada esa granulalar parchalanib ketadi. Haroratning oshishi yopishtiruvchi moddaning tez bug'lanishiga olib keladi, bu esa ichki qatlamlarning mustahkamlanishiga imkon bermaydi. Shu sababli har bir farmatsevtik modda uchun optimal texnologik rejimlar tajribaviy yo'l bilan aniqlanadi.

Granulatsiya turlarining xilma-xilligi ham bu jarayonning nazariy asoslarini yanada boyitadi. Amaliyotda asosan uch turdagi granulatsiya qo'llaniladi: nam, quruq va eritmasiz (mexanik) granulatsiya. Nam granulatsiyada yopishtiruvchi eritmalar yordamida zarrachalar birlashtiriladi; quruq granulatsiyada esa erituvchi ishlatilmaydi, jarayon mexanik bosim orqali amalga oshiriladi; eritmasiz granulatsiyada esa faqat mexanik aralashtirish va bosim kuchlari ta'sirida granulalar hosil bo'ladi. Har bir usulda asosiy maqsad bir xil – granulalarning zarur mexanik, geometrik va texnologik xossalarini ta'minlashdir, ammo ularning mexanizmlari turlicha bo'lib, har biri uchun nazorat qilinadigan parametrlar o'ziga xosdir.

Granulatsiya jarayonining nazariy tahlilida kinetik yondashuv ham alohida ahamiyatga ega. Granulalarning hosil bo'lish tezligi, yiriklashuv dinamikasi va mustahkamlanish jarayoni o'zaro bog'langan kinetik bosqichlarda kechadi. Granulatsiya tezligi yopishtiruvchi eritma tomchisi bilan zarracha o'zaro ta'sir

yuzasiga, suyuqlikning viskozligiga, zarrachalar to‘qnashish chastotasiga hamda energiya almashinish darajasiga bog‘liq. Bu jarayonlarda massa va issiqlik almashinuvi muvozanatini saqlash granulalarning bir xil o‘lchamda va sifatda hosil bo‘lishini ta‘minlaydi. Shuning uchun zamonaviy farmatsevtik ishlab chiqarishda granulatsiya jarayonini kompyuterlashtirilgan monitoring va model asosida boshqarish usullari (Design of Experiment, Process Analytical Technology, Quality by Design) keng qo‘llanilmoqda.

Xulosa qilib aytganda, granulatsiya tushunchasi farmatsevtik texnologiyada murakkab fizik-kimyoviy jarayonlar yig‘indisini ifodalaydi. Bu jarayon dori moddalarning texnologik tayyor holatga keltirilishini, ularning fizik barqarorligi va biofarmatsevtik samaradorligini ta‘minlashni ko‘zda tutadi. Granulatsiyaning to‘g‘ri tashkil etilishi nafaqat ishlab chiqarish jarayonini barqarorlashtiradi, balki yakuniy dori shaklining sifat, xavfsizlik va samaradorlik ko‘rsatkichlarini ham belgilaydi. Shu bois, farmatsevtik sanoatda granulatsiya jarayonining nazariy asoslarini chuqur o‘rganish va amaliyotda optimal rejimlarni ishlab chiqish — dori ishlab chiqarishning yuqori sifat standartlariga erishishning ajralmas sharti hisoblanadi.

Granulatsiya turlari (nam, quruq, eritmali, eritmasiz)

Farmatsevtik texnologiyada granulatsiya jarayonining asosiy maqsadi mayda dispers kukunlarni texnologik jihatdan qulay, oqimlilik va siqiluvchanligi yuqori bo‘lgan, barqaror granulalarga aylantirishdan iboratdir. Granulatsiya usuli tanlanayotganda dori moddasining fizik-kimyoviy xususiyatlari, yordamchi komponentlarning xatti-harakati, issiqlikka va namlikka sezgirliги, kimyoviy barqarorligi hamda ishlab chiqarish texnologik liniyalarining imkoniyatlari hisobga olinadi. Shu mezonlarga ko‘ra, farmatsevtik amaliyotda granulatsiyaning to‘rt asosiy turi farqlanadi: nam granulatsiya, quruq granulatsiya, eritmali granulatsiya va eritmasiz (mexanik) granulatsiya. Har bir usul o‘ziga xos afzallik va cheklovlarga ega bo‘lib, ular dori vositasining sifat ko‘rsatkichlariga bevosita ta‘sir ko‘rsatadi.

Nam granulatsiya usuli eng keng tarqalgan va universal hisoblanadi. Bu usulda kukun aralashmasi yopishtiruvchi eritma bilan namlanadi, keyin granulalar hosil qilinadi va quritiladi. Yopishtiruvchi sifatida suv yoki suv-etanol aralashmasida erigan polimerlar (masalan, polivinilpirolidon, gidroksipropilsellüloza, natriy karboksimetilsellüloza) ishlatiladi. Jarayon bir necha bosqichdan iborat: aralashtirish, namlash, granulalash, quritish va elash. Namlash bosqichida zarrachalar orasida suyuq ko‘priklar hosil bo‘ladi, bu kuchlar ta’sirida mayda zarrachalar bir-biriga yopishadi. Quritish vaqtida erituvchi bug‘lanib ketadi, yopishtiruvchi modda esa zarrachalar orasida qattiq bog‘lanish hosil qiladi. Natijada mustahkam, bir xil o‘lchamli va sferik shakldagi granulalar olinadi.

Nam granulatsiyaning afzalligi shundaki, u orqali juda mayda, changlanishga moyil, past oqimlilik va yomon siqiluvchanligi bo‘lgan kukunlardan ham yuqori sifatli granulalar olish mumkin. Bundan tashqari, nam granulatsiya jarayoni yordamida faol modda va yordamchi moddalar o‘zaro bir tekisda taqsimlanadi, bu esa keyinchalik tabletkalarning dozalar bir xilligini ta’minlaydi. Biroq bu usulning ayrim kamchiliklari ham mavjud: erituvchi bug‘lanishi natijasida faol moddaning kimyoviy parchalanishi, issiqlik va namlikka sezgir moddalar uchun barqarorlikning kamayishi, hamda jarayonning ko‘p bosqichli va energiya talabchanligi shular jumlasidandir. Shu sababli, zamonaviy farmatsevtika amaliyotida nam granulatsiyani o‘tkazishda jarayon parametrlari – yopishtiruvchi eritma miqdori, namlash vaqti, aralashtirish tezligi, quritish harorati – qat’iy nazorat qilinadi.

Quruq granulatsiya usuli erituvchi ishlatishning imkoni bo‘lmagan hollarda qo‘llaniladi. Bu usul issiqlikka yoki namlikka sezgir faol moddalar uchun eng maqbul hisoblanadi. Quruq granulatsiyada kukunlar dastlab yuqori bosim ostida siqiladi, natijada plastinka yoki briket hosil bo‘ladi. Keyin ushbu briketlar maydalab, kerakli o‘lchamdagi granulalar olinadi va elash yo‘li bilan fraksiyalanadi. Siqish jarayoni maxsus uskunalarda – valikli presslarda yoki briketlovchi mashinalarda amalga oshiriladi. Quruq granulatsiya natijasida hosil bo‘lgan granulalar o‘zining yuqori mexanik barqarorligi bilan ajralib turadi, ammo

ular sferik shaklda bo'lmisligi va yuzasi notekisligi sababli oqimlilik biroz pastroq bo'lishi mumkin.

Quruq granulatsiyaning muhim afzalligi shundaki, jarayon davomida harorat va namlik ta'siri mavjud emas, shu bois kimyoviy parchalanish xavfi kamayadi. Bundan tashqari, bu usul ekologik toza hisoblanadi, chunki erituvchi ishlatilmaydi, demak, uning bug'lari ishlab chiqarish muhitiga chiqmaydi. Ammo quruq granulatsiyada hosil bo'lgan granulaning mexanik birikishi ko'pincha zarrachalar orasidagi plastiklik darajasi bilan cheklanadi; shu sabab ba'zi hollarda granulalar changsimon yoki notekis shaklda bo'lishi mumkin. Ushbu kamchiliklarni bartaraf etish uchun granulatsiyadan keyin granulalarni maxsus mexanik elaklar orqali qayta ishlash yoki ularni minimal miqdorda bog'lovchi moddalar bilan qoplash tavsiya etiladi.

Eritmali granulatsiya usuli nam va quruq granulatsiya o'rtasidagi oraliq texnologik yechim hisoblanadi. Bu usulda erituvchilarning aralashmasi (masalan, etanol va suv) ishlatiladi, bunda yopishtiruvchi modda eritilgan holatda emas, balki yarim eritma yoki suspenziya holatida granulatsiya tizimiga kiritiladi. Eritmali granulatsiya, asosan, suvda erimaydigan yoki suv bilan kimyoviy o'zgarishlarga uchraydigan faol moddalar uchun qo'llaniladi. Masalan, gidrolizga sezgir antibiotiklar, efirli modda asosidagi preparatlar yoki fermentativ xususiyatga ega biofaol moddalar uchun etanol, izopropanol, aseton yoki boshqa organik erituvchilar qo'llaniladi.

Eritmali granulatsiyada erituvchining tanlovi juda muhim, chunki u granulatsiya jarayonining kinetikasini, yopishtiruvchi moddaning tarqalish darajasini va zarrachalar orasidagi bog'lanish mexanizmini belgilaydi. Erituvchi bug'lanish tezligi ortiqcha bo'lsa, granula yuzasi tez qurib, ichki qismda namlik saqlanib qoladi, bu esa keyinchalik granulalarning yorilishi yoki parchalanishiga olib kelishi mumkin. Aksincha, erituvchi sekin bug'lansa, zarrachalar haddan tashqari yopishadi va notekis granulalar hosil bo'ladi. Shu sababli eritmali granulatsiyada issiqlik balansi, aralashtirish tezligi va bug' chiqarish tizimlari qat'iy nazorat qilinadi.

Eritmasiz granulatsiya, ya'ni mexanik granulatsiya, texnologik jihatdan eng soddalardan biri bo'lsa-da, o'zining murakkab fizik mexanizmlariga ega. Bu jarayonda hech qanday erituvchi yoki yopishtiruvchi eritma ishlatilmaydi; zarrachalar o'zaro mexanik bosim, ishqalanish va zarba kuchlari ta'sirida yiriklashadi. Mexanik granulatsiya asosan yuqori energiyali mikserlarda, vibrogranulyatorlarda yoki barabanli apparatlarda amalga oshiriladi. Jarayon davomida zarrachalar bir-biriga urilib, sirt deformatsiyasi natijasida yopishib qoladi, hosil bo'lgan agregatlar esa aylanma harakat ta'sirida sferik granulalarga aylanadi.

Eritmasiz granulatsiyaning asosiy afzalligi — bu jarayon issiqlikka, namlikka yoki erituvchilarga sezgir moddalarga mosligi va ekologik tozaligidir. Bundan tashqari, ishlab chiqarish jarayonida erituvchi regeneratsiyasi yoki bug' chiqarish tizimiga ehtiyoj bo'lmaydi. Biroq mexanik granulatsiyaning cheklovlari ham bor: zarrachalar orasida hosil bo'lgan bog'lanishlar nisbatan zaif, granulalarning mexanik mustahkamligi past, shuningdek, ularning shakli va o'lcham bir xilligi nam yoki eritmali granulatsiyadagidek mukammal bo'lmaydi. Shu bois, mexanik granulatsiyada granulalarning barqarorligini oshirish uchun sirt faol moddalar yoki mikrokristallik selluloza kabi yengil plastifikatorlardan foydalaniladi.

Zamonaviy farmatsevtik texnologiyada ko'p hollarda aralash granulatsiya usullari ham qo'llanilmoqda. Masalan, dastlab mexanik granulatsiya yordamida yadro granulalar hosil qilinadi, keyin ular eritmali usulda mustahkamlanadi. Yoki nam granulatsiyadan o'tgan granulalar quruq siqish orqali zichlanadi. Bunday kombinatsiyalashgan yondashuvlar granulalarning mexanik mustahkamligi, sferikligi, oqimlilik va eruvchanlik xossalarini muvozanatlashtiradi.

Xulosa qilib aytganda, granulatsiya turlarining har biri o'ziga xos texnologik, fizik-kimyoviy va iqtisodiy afzalliklarga ega. Nam granulatsiya universal, sifat jihatdan yuqori natija beradi, ammo murakkab va energiya talabchan; quruq granulatsiya issiqlikka sezgir moddalar uchun mos, biroq granulalar shakli bo'yicha notekislik kuzatiladi; eritmali granulatsiya gidrolizga sezgir moddalarda qo'llaniladi, ammo xavfsizlik va ekologik cheklovlarga ega; eritmasiz granulatsiya esa eng soddasi

bo‘lib, mexanik energiya orqali barqaror granulalar olishga asoslanadi. Farmatsevtik amaliyotda tanlanadigan granulatsiya turi dori moddasining kimyoviy xususiyatlari, kerakli dori shaklining biofarmatsevtik talablari va ishlab chiqarish sharoitlariga mos holda tanlanadi. Shu yondashuv asosida ishlab chiqilgan granulatsiya tizimi dori vositalarining sifat, xavfsizlik va samaradorlik mezonlarini to‘liq ta’minlaydi.

2.1.1. Nam granulatsiya mexanizmi va texnologik parametrlari.

Nam granulatsiya farmatsevtik texnologiyada eng keng qo‘llaniladigan va ilmiy asoslangan granulatsiya usuli hisoblanadi. Bu jarayonning mohiyati kukun zarrachalarini yopishtiruvchi eritma bilan namlash, ularning o‘zaro yopishishini ta’minlash va keyinchalik hosil bo‘lgan nam massani quritish orqali mexanik barqaror, oqimlilik yuqori granulalarga aylantirishdan iboratdir. Nam granulatsiya jarayoni murakkab fizik-kimyoviy hodisalar majmuasidan tashkil topgan bo‘lib, unda massa va issiqlik almashinuvi, suyuq fazaning tarqalishi, yopishtiruvchi moddaning diffuziyasi va zarrachalar orasidagi kapillyar kuchlarning shakllanishi bir vaqtda kechadi. Ushbu jarayon dori moddasining fizik-kimyoviy tabiatiga, yordamchi moddalarning sirt energiyasi va erituvchining qutbliligiga bevosita bog‘liqdir.

Nam granulatsiya mexanizmini to‘liq tushunish uchun uni bir necha bosqichlarga ajratib ko‘rish mumkin: aralashtirish va namlash, yadrolanish (yadro hosil bo‘lish), granula o‘sishi, mustahkamlanish va quritish bosqichlari. Har bir bosqichda modda zarrachalari orasida turli xil kuchlar – kapillyar, van-der-vaals, adsorbsion, elektrostatik va mexanik kuchlar – faoliyat ko‘rsatadi. Ularning o‘zaro nisbatlari granulalarning o‘lchami, shakli, sferikligi, g‘ovaklik darajasi va mexanik barqarorligini belgilaydi.

Jarayonning birinchi bosqichi – aralashtirish va namlash – granulatsiya mexanizmining boshlang‘ich nuqtasidir. Bu bosqichda kukun zarrachalariga yopishtiruvchi eritma (odatda suv yoki suv-spirt aralashmasida eritilgan polimer)

tomchi yoki purkash shaklida kiritiladi. Eritma zarracha sirtida tarqalib, ingichka suyuqlik qatlamini hosil qiladi. Agar zarracha sirt energiyasi yuqori bo'lsa, suyuqlik tezda yoyilib, kapillyar kuchlar ta'sirida zarrachalarni bir-biriga tortadi. Shu paytda dastlabki yadro, ya'ni bir-biriga yopishgan zarrachalar to'plami hosil bo'ladi. Bu yadrolar granulatsiya jarayonining keyingi bosqichlari uchun markaz vazifasini bajaradi.

Ikkinchi bosqich – yadrolanish – granulatsiya mexanizmining eng muhim jarayonidir. Yadrolanish davrida mayda zarrachalar yopishtiruvchi suyuqlik ta'sirida birlashib, ko'proq massali birliklar – granulalar hosil qiladi. Yadrolanish mexanizmi, asosan, zarrachalarning o'zaro to'qnashish chastotasiga, yopishtiruvchi eritmaning miqdori va viskozligiga, shuningdek, aralashtirish tezligiga bog'liq. Agar yopishtiruvchi modda juda ko'p bo'lsa, zarrachalar haddan tashqari yopishib, granulalar yiriklashadi va bir-biriga qo'shilib ketadi. Aksincha, yopishtiruvchi modda kam bo'lsa, zarrachalar orasida mustahkam bog'lanish hosil bo'lmaydi va yadrolanish jarayoni to'liq kechmaydi. Shu sababli yopishtiruvchi eritma miqdorini aniq dozalash granulatsiya mexanizmining barqarorligini ta'minlovchi asosiy omillardan biridir.

Uchinchi bosqich – granula o'sishi – hosil bo'lgan yadrolarning yiriklashuvi, sferik shaklga kirishi va mexanik jihatdan mustahkamlanish jarayonlarini o'z ichiga oladi. Granulalarning o'sish jarayoni uchta asosiy mexanizm orqali kechadi: zarrachalarning to'qnashishi va yopishishi (birlashish mexanizmi), yopishtiruvchi moddaning suyuq plyonkasi orqali yangi zarrachalarning yadroga qo'shilishi (qo'shilish mexanizmi), hamda yopishtiruvchi modda ta'sirida yadro sirtida zarrachalarning qayta taqsimlanishi (restrukturizatsiya mexanizmi). Shu jarayonlar natijasida granulalar sferik shaklga yaqinlashadi, ularning sirt silliqdigi oshadi, mexanik birikish kuchlari esa ortadi.

Granulatsiya mexanizmining keyingi bosqichi – mustahkamlanish – granulaning ichki strukturasida qattiq fazaning shakllanishi bilan bog'liq. Quritish jarayonining boshlanishi bilan yopishtiruvchi eritmadagi suyuqlik fazasi bug'lanadi, natijada yopishtiruvchi polimerlar yoki bog'lovchi moddalar zarrachalar orasida qattiq

ko'priklar hosil qiladi. Bu qattiq ko'priklar diffuziya, kristallizatsiya yoki polimer plyonka shaklida bo'lishi mumkin. Masalan, PVP eritmasida yopishtirilgan granulalar quritilganda, polimerning yupqa qatlami zarrachalarni mexanik tarzda birlashtiradi. Shu tarzda hosil bo'lgan granula qattiq, sferik va o'z shaklini saqlovchi bo'ladi.

Quritish bosqichi nam granulatsiya mexanizmining yakunlovchi va eng mas'uliyatli qismidir. Bu bosqichda granula ichidagi namlik miqdori optimal darajagacha kamaytiriladi. Quritish jarayonida issiqlik va massa almashinuvi sodir bo'ladi; bu jarayon tezligi granulalarning o'lchamiga, g'ovakligiga, quritish haroratiga va havo oqimining tezligiga bog'liq. Juda tez quritish natijasida granula sirtida qattiq qobiq hosil bo'lib, ichki qismda namlik saqlanib qoladi, bu esa granulalarning yorilishiga yoki keyinchalik parchalanishiga olib keladi. Juda sekin quritish esa ortiqcha vaqt va energiya sarfini keltirib chiqaradi, shu bilan birga yopishtiruvchi moddalarning degradatsiyasiga sabab bo'lishi mumkin. Shu bois har bir formulaga mos holda optimal quritish rejimi tajribaviy yo'l bilan aniqlanadi.

Nam granulatsiya mexanizmining mohiyati zarrachalar orasida yuzaga keladigan kuchlar muvozanatida yotadi. Bu kuchlar orasida kapillyar kuchlar asosiy rolni o'ynaydi. Suyuqlik tomchisi zarracha sirtida kapillyar ko'prik hosil qiladi va uning yuzasida sirt taranglik kuchlari paydo bo'ladi. Ushbu sirt taranglik kuchlari zarrachalarni bir-biriga tortib, mustahkam bog'lanish hosil qiladi. Quritish jarayonida suyuqlik bug'lanib ketadi va kapillyar ko'prik o'rnida qattiq modda qoldig'i hosil bo'ladi. Shunday qilib, har bir granula zarrachalar orasidagi mexanik, diffuzion va kimyoviy bog'lanishlarning uyg'unlashgan tizimidan tashkil topadi.

Yopishtiruvchi moddalar nam granulatsiya mexanizmining yuragi hisoblanadi. Ular zarrachalar sirtini qoplaydi, ularning orasida yopishuv kuchlarini kuchaytiradi, suyuqlik plyonkasining sirt tarangligini tartibga soladi va granulaning mexanik mustahkamligini ta'minlaydi. Eng ko'p qo'llaniladigan yopishtiruvchi moddalar – polivinilpirolidon (PVP), gidroksipropilsellüloza (HPC), kraxmal pastasi, jelatin, natriy karboksimetilsellüloza (Na-KMS), metil sellüloza va HPMC

hisoblanadi. Har bir yopishtiruvchi moddaning konsentratsiyasi, viskozligi va molekulyar og'irligi granulaning tuzilishiga bevosita ta'sir etadi. PVP kabi suvda eruvchan polimerlar mustahkam, ammo sekin yemiriluvchi granulalar hosil qiladi, kraxmal asosli yopishtiruvchilar esa yumshoqroq, tez yemiriluvchi granulalar hosil qiladi.

Nam granulatsiya mexanizmini amalda samarali boshqarish uchun bir qator texnologik parametrlar nazorat qilinadi. Ular orasida namlik miqdori, yopishtiruvchi eritma kiritish tezligi, aralashtirishning davomiyligi va tezligi, quritish harorati, granula hajmini aniqlovchi elak o'lchami kabi omillar mavjud. Bu parametrlarning har biri granula tuzilishi va sifat ko'rsatkichlariga o'ziga xos ta'sir ko'rsatadi. Masalan, namlik miqdori ortiqcha bo'lsa, granulalar yiriklashadi va bir-biriga yopishib qoladi; namlik yetarli bo'lmasa, zarrachalar orasida bog'lanishlar hosil bo'lmaydi. Aralashtirish tezligi oshsa, zarrachalar orasidagi to'qnashuv chastotasi ortadi, bu esa yadrolanish va o'sish jarayonlarini tezlashtiradi, ammo haddan tashqari aralashtirish granulalarning parchalanishiga olib keladi.

Zamonaviy farmatsevtik ishlab chiqarishda nam granulatsiya jarayoni ko'pincha avtomatlashtirilgan yuqori tezlikli aralashtirgich-granulyatorlarda amalga oshiriladi. Bunday apparatlar aralashtirish, namlash va granulalash bosqichlarini bir tizimda birlashtirib, jarayonni barqaror, takrorlanadigan va nazorat qilinadigan holga keltiradi. Fluidizatsion quritish tizimlari esa granulalarning bir tekis qurishini ta'minlaydi, ularning o'lcham bir xilligini saqlaydi va sifat ko'rsatkichlarini barqarorlashtiradi.

Xulosa qilib aytganda, nam granulatsiya mexanizmi – bu zarrachalar orasida suyuqlik fazasi ishtirokida hosil bo'ladigan murakkab fizik-kimyoviy jarayon bo'lib, u granulalarning mexanik, geometrik va texnologik xossalarini shakllantiradi. Ushbu jarayonni to'g'ri boshqarish tabletkalarning mustahkamligi, yemirilish tezligi, eruvchanligi va biofarmatsevtik samaradorligini belgilovchi asosiy omildir. Shu bois nam granulatsiya mexanizmini chuqur o'rganish, har bir bosqichdagi fizik va kimyoviy jarayonlarni tahlil qilish hamda ularni

optimallashtirish zamonaviy farmatsevtik texnologiyaning eng muhim ilmiy yoʻnalishlaridan biri sanaladi.

Nam granulatsiya texnologik parametrlari

Nam granulatsiya jarayoni farmatsevtik ishlab chiqarishda eng muhim texnologik bosqichlardan biri boʻlib, uning natijasi tayyor dori shaklining sifat koʻrsatkichlarini, xususan, tabletkalarning mexanik mustahkamligi, yemirilish tezligi, eruvchanligi va biofarmatsevtik samaradorligini belgilaydi. Granulatsiya jarayonining muvaffaqiyati bevosita texnologik parametrlarning toʻgʻri tanlanishi va ularning barqaror nazoratiga bogʻliq. Ushbu parametrlar jarayonning har bir bosqichida — aralashtirish, namlash, granulalash, quritish va elashda — alohida ahamiyat kasb etadi. Nam granulatsiyaning asosiy texnologik parametrlari quyidagilardan iborat: namlik miqdori, yopishtiruvchi eritmaning turi va konsentratsiyasi, eritma kiritish tezligi, aralashtirish tezligi va davomiyligi, granulalash vaqti, quritish harorati, havo oqimi tezligi hamda elak teshiklari oʻlchami. Har bir parametr granulaning tuzilishi, oʻlchami, shakli va mexanik xossalariga oʻziga xos taʼsir koʻrsatadi.

Namlik miqdori granulatsiya jarayonining eng muhim texnologik koʻrsatkichlaridan biridir. Granulatsiya jarayonining maqsadi zarrachalar orasida yetarli yopishuv kuchlarini hosil qilishdir, bu kuchlar asosan suyuqlik plyonkalari orqali shakllanadi. Agar namlik yetarli boʻlmasa, zarrachalar orasida mustahkam bogʻlanish hosil boʻlmaydi, hosil boʻlgan granulalar parchalanib ketadi va chang hosil qiladi. Aksincha, namlik ortiqcha boʻlsa, massa haddan tashqari yopishqoq boʻlib qoladi, granulalar bir-biriga yopishadi, notekis shakl hosil qiladi va quritish bosqichida birlashib ketish xavfi ortadi. Shu sababli granulatsiyada har bir formulatsiya uchun optimal namlik oraligʻi aniqlanadi. Odatda, granula massasining 10–18% atrofidagi namlik miqdori texnologik jihatdan maqbul hisoblanadi, ammo bu koʻrsatkich moddaning suv yutish qobiliyati, sirt energiyasi va yopishtiruvchi eritma viskozligiga qarab oʻzgaradi.

Yopishtiruvchi eritmaning turi va konsentratsiyasi ham granulatsiya natijasini belgilovchi asosiy omillardandir. Eritma yopishtiruvchi moddani zarracha sirtida

bir tekis taqsimlaydi va kapillyar ko'priklar hosil qilishni ta'minlaydi. Eritmadagi polimer miqdori ortsa, yopishuv kuchlari kuchayadi, natijada granulalar mustahkam, lekin juda zich bo'lib qoladi, bu esa tabletkalarning yemirilish tezligini sekinlashtiradi. Aksincha, eritmadagi yopishtiruvchi modda kam bo'lsa, granulalar mexanik jihatdan mo'rt bo'ladi. Shu sababli eritma konsentratsiyasi 5–10% oralig'ida saqlanishi tavsiya etiladi, ammo bu qiymat yopishtiruvchi moddaning tabiatiga bog'liq. Masalan, polivinilpirolidon (PVP) uchun 5–8%, gidroksipropilselluloza uchun 2–4%, kraxmal pastasi uchun 10–15% konsentratsiya optimal natija beradi. Eritmaning viskozligi granulatsiya kinetikasiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi: viskozligi yuqori eritma suyuqlikning zarrachalar orasida tarqalishini sekinlashtiradi, ammo kuchliroq yopishuv beradi; viskozligi past eritma esa tez tarqaladi, biroq zaif bog'lanish hosil qiladi.

Eritma kiritish tezligi va usuli ham jarayon sifatiga bevosita ta'sir etadi. Eritma juda tez kiritilsa, kukun massasi notekis namlanadi, ayrim qismlarda ortiqcha yopishqoqlik, boshqalarda esa quruqlik kuzatiladi, bu esa granulalarning bir xilligining yo'qolishiga sabab bo'ladi. Eritma sekin va bir tekisda purkalsa, suyuqlik barcha zarrachalar orasida bir xil tarqaladi, bu esa yadrolanish va granula o'sishini barqarorlashtiradi. Amaliyotda eritmani purkash usuli ko'p qo'llaniladi, bu holatda tomchi o'lchami va purkash burchagi suyuqlikning taqsimlanish darajasini belgilaydi. Tomchining diametri juda kichik bo'lsa, suyuqlik tez bug'lanadi va yetarlicha yopishuv hosil bo'lmaydi; tomchining diametri ortiqcha bo'lsa, zarrachalar bir-biriga haddan tashqari yopishib, yirik, notekis granulalar paydo bo'ladi. Shu sababli purkash tezligi odatda 1–3 ml/min oralig'ida, purkash bosimi esa 0,2–0,5 MPa atrofida bo'ladi.

Aralashtirish tezligi va davomiyligi nam granulatsiyada yadrolanish va o'sish jarayonlarining asosiy kinetik omillaridir. Aralashtirish tezligi ortganda zarrachalar o'zaro ko'proq to'qnashadi, bu esa yadrolanish jarayonini tezlashtiradi, ammo haddan tashqari aralashtirish mexanik energiyani oshirib, granulalarning parchalanishiga olib kelishi mumkin. Past aralashtirish tezligida esa yadrolanish sust kechadi, zarrachalar o'zaro yopishmaydi va notekis granulalar hosil bo'ladi.

Shuning uchun optimal aralashtirish tezligi kukunlarning sirt energiyasi, zarraning o'lchami va yopishtiruvchi eritmaning viskozligiga qarab tanlanadi. Odatda, yuqori tezlikli aralashtirgichlarda pervanel tezligi 200–600 ayl/min oralig'ida bo'ladi. Aralashtirish davomiyligi esa 5 dan 15 daqiqagacha bo'lib, jarayonning davomiyligi granulatsiya tizimining yopishuv va o'sish kinetikasiga qarab belgilanadi.

Granulalash vaqti ham jarayonning muhim texnologik ko'rsatkichidir. Granulatsiya jarayoni davomiyligi orqas, zarrachalar orasidagi yopishuv kuchlari kuchayadi, granular yiriklashadi va shakli yaxshilanadi, ammo ortiqcha vaqt granulalarning o'zaro birlashishiga olib keladi. Juda qisqa granulatsiya esa yadrolanish jarayonini to'liq yakunlamaydi, natijada notekis, mo'rt granular hosil bo'ladi. Shu sababli jarayonning optimal davomiyligi tajribaviy ravishda aniqlanadi va odatda 10–20 daqiqa oralig'ida saqlanadi.

Quritish harorati nam granulatsiyaning yakuniy bosqichida hal qiluvchi ahamiyatga ega parametrdir. Quritishning maqsadi granula ichidagi namlikni 1–3% gacha kamaytirishdir. Quritish harorati juda yuqori bo'lsa, yopishtiruvchi modda sirtida tez bug'lanib, ichki qismda namlik saqlanib qoladi, bu esa granulalarning yorilishiga yoki deformatsiyasiga olib keladi. Juda past haroratda esa quritish jarayoni sekinlashadi, yopishtiruvchi polimerlarning plastifikatsiyasi ortadi va granula shakli o'zgaradi. Odatda, quritish harorati 40–60°C oralig'ida tanlanadi, lekin issiqlikka sezgir moddalar uchun 35–40°C dan yuqori harorat tavsiya etilmaydi. Quritish vaqti esa granulalarning o'lchamiga va g'ovakligiga qarab 20 dan 60 daqiqagacha o'zgaradi.

Havo oqimi tezligi va yo'nalishi granulalarning bir tekis qurishini ta'minlaydigan muhim parametrdir. Quritish tizimida havo tezligi juda past bo'lsa, issiqlik almashinuvi sekin kechadi, granula sirtida namlik saqlanadi; aksincha, havo tezligi juda yuqori bo'lsa, sirt tez qurib, ichki qismda namlik qoladi. Shu bois havo oqimi tezligi 0,5–1,5 m/s oralig'ida, yo'nalishi esa granular oqimiga qarshi yo'naltiriladi.

Elak teshiklarining o'lchami granulalarning yakuniy geometrik xususiyatlarini belgilaydi. Elakdan o'tkazish jarayoni granulalarni o'lcham bo'yicha fraksiyalash va notekis zarrachalarni ajratish imkonini beradi. Odatda 0,8–1,6 mm teshikli elaklar tabletkalash uchun mo'ljallangan granulalar olishda eng maqbul hisoblanadi. Juda katta teshiklarda granulalar yirik bo'lib chiqadi va tabletkalashda noqulaylik tug'diradi, juda kichik teshiklar esa jarayon unumdorligini kamaytiradi. Nam granulatsiya texnologik parametrlarining barchasi o'zaro bog'liq bo'lib, ular bir tizim sifatida nazorat qilinishi lozim. Masalan, aralashtirish tezligi ortganda namlik bug'lanishi tezlashadi, bu esa yopishtiruvchi eritma miqdorini qayta sozlashni talab qiladi; quritish harorati oshsa, granula sirtidagi polimerning reologik xossalari o'zgaradi; eritma kiritish tezligi o'zgarsa, yadrolanish jarayoni muvozanati buziladi. Shu sababli zamonaviy ishlab chiqarishlarda jarayon parametrlarini real vaqt rejimida kuzatuvchi avtomatik tizimlar – PAT (Process Analytical Technology) texnologiyasi – keng qo'llaniladi.

Xulosa qilib aytganda, nam granulatsiya texnologik parametrlarini to'g'ri tanlash va muvozanatlash granulalarning bir xil o'lchamda, sferik shaklda, optimal g'ovaklikka ega va mexanik jihatdan barqaror bo'lishini ta'minlaydi. Bu esa yakuniy dori shaklining sifat ko'rsatkichlarini, biofarmatsevtik samaradorligini va farmakopeya talablariga muvofiqligini belgilaydi. Shu bois, har bir farmatsevtik formulatsiya uchun granulatsiya parametrlarini eksperimental yo'l bilan optimallashtirish, ularni qat'iy nazorat ostida amalga oshirish farmatsevtik texnologiyaning eng muhim ilmiy-amaliy talablaridan biridir.

2.1.2. Quruq granulatsiya va siqilgan massalar barqarorligi.

Quruq granulatsiya farmatsevtik texnologiyada issiqlikka yoki namlikka sezgir dori moddalarini qayta ishlash uchun mo'ljallangan, erituvchi ishlatmasdan amalga oshiriladigan muhim texnologik jarayondir. Bu usulning mohiyati kukun aralashmasini yuqori bosim ostida mexanik siqish, so'ngra hosil bo'lgan siqilgan qatlamni maydalash va elash orqali kerakli o'lchamdagi granulalarga

aylantirishdan iboratdir. Quruq granulatsiya texnologiyasi suyuqlik qo'llashning imkoni bo'lmagan, suv bilan reaksiyaga kirishadigan yoki issiqlikda parchalanadigan faol moddalarga nisbatan eng maqbul yechim hisoblanadi. Bu usulning o'ziga xosligi shundaki, granulatsiya jarayonida hech qanday kimyoviy o'zgarishlar, faza o'tishlar yoki eritma hosil bo'lish jarayonlari sodir bo'lmaydi. Shu sababli dori moddasining fizik-kimyoviy barqarorligi to'liq saqlanadi, bu esa preparatning sifatini, samaradorligini va xavfsizligini ta'minlaydi.

Quruq granulatsiya jarayonining texnologik mohiyati yuqori bosim ostida kukun zarrachalarining plastiklik deformatsiyasiga asoslanadi. Dastlab mayda dispers kukun aralashmasi maxsus press mashinasi yoki valikli granulyator yordamida siqiladi. Siqish jarayonida zarrachalar orasidagi bo'shliqlar kamayadi, ular bir-biriga yaqinlashadi va mexanik kuchlar ta'sirida o'zaro jipslanadi. Ushbu bosqichda zarrachalar orasida mexanik, van-der-vaals, diffuzion hamda qisman elastik kuchlar ta'sirida mustahkam bog'lanishlar hosil bo'ladi. Siqish bosimi moddaning mexanik xususiyatlariga qarab tanlanadi: odatda bu qiymat 30–200 MPa oralig'ida bo'ladi. Bosim juda past bo'lsa, granulalar bo'sh, mo'rt bo'ladi; aksincha, juda yuqori bosim granulalarni haddan tashqari zichlab, keyinchalik tabletkalash bosqichida yemirilish va eruvchanlik muammolariga olib keladi.

Siqishdan so'ng hosil bo'lgan qatlam yoki briketlar maydalash bosqichiga yuboriladi. Bu bosqichda material maxsus maydalagichlarda, masalan, silindrsimon yoki rolikli maydalagichlarda, mayda granulalar holatiga keltiriladi. So'ngra hosil bo'lgan zarrachalar elakdan o'tkazilib, o'lchami bo'yicha fraksiyalanadi. Odatda, quruq granulatsiyada 0,5–1,5 mm oralig'idagi granulalar tabletkalash uchun optimal hisoblanadi. Juda yirik granulalar qayta maydalashga yuboriladi, juda mayda zarrachalar esa aralashmaning qayta granulatsiya bosqichiga qaytariladi. Bu yopiq siklli texnologik jarayon materialning isrofini kamaytiradi va mahsulotning bir xil sifatda bo'lishini ta'minlaydi.

Quruq granulatsiya jarayonida moddaning plastiklik va elastiklik xususiyatlari muhim rol o'ynaydi. Plastiklik deformatsiyalanuvchi zarrachalar siqish jarayonida shaklini o'zgartirib, yangi sirtlar hosil qiladi, bu sirtlar bir-biriga yopishadi va

mustahkam mexanik struktura hosil bo'ladi. Elastik deformatsiyalanuvchi zarrachalar esa bosim olib tashlangandan so'ng avvalgi holatiga qaytadi, bu esa granulalarning mustahkamligini pasaytiradi. Shu sababli quruq granulatsiya uchun plastiklik xususiyatga ega yordamchi moddalar tanlanadi. Bunday moddalar orasida mikrokristallik sellüloza, laktoza monogidrat, kalsiy fosfatlar va mannitol kabi moddalar keng qo'llaniladi.

Quruq granulatsiya jarayonining mexanizmi uch asosiy bosqichdan iborat: zarrachalarning yaqinlashuvi, jipslanish va qattiqlashish. Birinchi bosqichda zarrachalar bosim ta'sirida bir-biriga yaqinlashadi, havoning chiqib ketishi bilan zarrachalar orasidagi masofa qisqaradi. Ikkinchi bosqichda zarrachalar elastik deformatsiyalanib, kontakt yuzalarida mexanik va van-der-vaals kuchlari ta'sirida yopishadi. Uchinchi bosqichda esa kontakt zonalarida plastik deformatsiya kuchayadi, natijada qattiq jipslangan struktura paydo bo'ladi. Bu struktura briket shaklida olinadi va keyingi bosqichda maydalash orqali granulalarga aylantiriladi.

Quruq granulatsiyada bosim va zarracha sirtining holati o'zaro chambarchas bog'liq. Agar zarrachalar sirtida chang yoki yog'li modda mavjud bo'lsa, ularning yopishuv darajasi kamayadi, bu esa siqish jarayonida mustahkam bog'lanish hosil bo'lishiga to'sqinlik qiladi. Shu sababli granulatsiyadan oldin kukun aralashmasi diqqat bilan elakdan o'tkaziladi va homogenizatsiya qilinadi. Zarrachalarning sirt energiyasini oshirish uchun ularning sirtini mexanik faollashtirish, ya'ni mayda fraksiyalarni aralashtirish yoki ularni antistatik muhitda ishlov berish tavsiya etiladi.

Quruq granulatsiya jarayonida yordamchi moddalar, ayniqsa bog'lovchi va plastifikatorlar, katta ahamiyatga ega. Ular zarrachalar orasidagi jipslanish kuchlarini oshiradi va granulalarning mexanik barqarorligini ta'minlaydi. Mikrokristallik sellüloza quruq granulatsiyada eng keng qo'llaniladigan bog'lovchi modda bo'lib, u bosim ostida plastiklik xususiyat ko'rsatadi, shu orqali granulalarning mexanik yaxlitligini ta'minlaydi. Stearik kislota va magniy stearat esa sirg'aluvchilar sifatida ishlatiladi, ular zarrachalar orasidagi ishqalanishni kamaytiradi va granulatsiya jarayonini silliq kechishini ta'minlaydi. Ammo bunday

moddalar haddan tashqari miqdorda qo'shilsa, granulalar yuzasida gidrofob qoplama hosil bo'ladi, bu esa ularning keyingi bosqichda suv bilan aloqa qilishi va yemirilish tezligini pasaytiradi. Shu bois sirg'aluvchilarning miqdori 0,25–1,0% oralig'ida saqlanadi.

Quruq granulatsiya texnologiyasining afzalliklari orasida erituvchisiz amalga oshirilishi, issiqlikka va namlikka sezgir moddalarni qayta ishlash imkoniyati, ekologik tozaligi va ishlab chiqarish jarayonining energiya jihatdan samaradorligi alohida ta'kidlanadi. Bundan tashqari, bu usulda quritish bosqichi talab qilinmaydi, bu esa ishlab chiqarish vaqtini sezilarli qisqartiradi. Shu bilan birga, quruq granulatsiyada granulalarning mexanik mustahkamligi va o'lcham bir xilligini ta'minlash qiyin, bu esa jarayonning asosiy cheklovidir. Granulalar shaklining notekisligi ularning oqimlilikini pasaytiradi va dozalashda muammolar keltirib chiqarishi mumkin.

Zamonaviy farmatsevtik ishlab chiqarishda quruq granulatsiya jarayonini amalga oshirish uchun maxsus yuqori bosimli valikli granulyatorlar ishlatiladi. Ular doimiy ravishda materialni siqib, hosil bo'lgan qatlamni bir maromda maydalaydi. Bunday tizimlar jarayon parametrlarini, xususan, bosim, valik tezligi, aralashtirish intensivligi va chiqish fraksiyasining o'lchamini real vaqt rejimida nazorat qiladi. Natijada, har bir partiyada granulalarning bir xil sifat ko'rsatkichlari ta'minlanadi. Quruq granulatsiyaning sifat ko'rsatkichlari, odatda, granulalarning o'lchami, sferikligi, oqimlilik, zichligi, mexanik mustahkamligi va g'ovaklik darajasi bilan baholanadi. Granulalarning o'lcham taqsimoti 0,5–1,2 mm oralig'ida bo'lishi kerak, chunki juda mayda granulalar changlanishga moyil, juda yirik granulalar esa tabletkalashda siqilmaydi. Granulalarning sferik shaklda bo'lishi oqimlilikini yaxshilaydi va tabletkalash jarayonini barqarorlashtiradi.

Xulosa qilib aytganda, quruq granulatsiya — bu erituvchi ishlatmasdan amalga oshiriladigan, mexanik siqish asosidagi granulalar tayyorlash jarayoni bo'lib, u issiqlikka va namlikka sezgir dori moddalarga nisbatan eng samarali usullardan biridir. Bu jarayon farmatsevtik texnologiyada ekologik xavfsizlik, energiya tejamkorlik va dori moddalarning kimyoviy barqarorligini ta'minlash jihatidan

katta ahamiyat kasb etadi. Shu bilan birga, granulalar sifati va bir xilligini ta'minlash uchun siqish bosimi, maydalash tezligi va zarracha fraksiyasini aniq nazorat qilish talab etiladi. Quruq granulatsiya to'g'ri bajarilganda yuqori texnologik xossaga ega, barqaror, oqimlilik yaxshi va mexanik jihatdan mustahkam granulalar olish imkonini beradi, bu esa yakuniy dori shaklining sifat va samaradorlik darajasini kafolatlaydi.

Quruq granulatsiya jarayoni farmatsevtik texnologiyada erituvchisiz amalga oshiriladigan, mexanik siqishga asoslangan muhim bosqich bo'lib, bu usulda hosil bo'lgan siqilgan massalarning barqarorligi tayyor dori shaklining sifatiga bevosita ta'sir ko'rsatadi. Siqilgan massaning barqarorligi deganda, bosim ostida jipslashtirilgan materialning mexanik, fizik va kimyoviy jihatdan o'z holatini saqlab qolish qobiliyati tushuniladi. Bu holat siqilgan briket yoki lentaning keyingi bosqichlarda — maydalash, elash, aralashtirish va tabletkalash paytida parchalanmasligi, deformatsiyanimasligi, o'zining zichligi va zarracha birikish kuchini saqlab qolish qobiliyati bilan tavsiflanadi.

Siqilgan massalar barqarorligi, avvalo, zarrachalar orasida hosil bo'lgan ichki bog'lanishlarning mustahkamligiga bog'liqdir. Quruq granulatsiya jarayonida bu bog'lanishlar suyuq faza ishtirokisiz, faqat mexanik bosim, plastiklik deformatsiya va zarrachalar orasidagi sirt kuchlari ta'sirida vujudga keladi. Zarrachalar siqish vaqtida elastik yoki plastik deformatsiyaga uchraydi. Elastik deformatsiya vaqtinchalik bo'lib, bosim olib tashlangach zarracha o'z holatiga qaytadi, natijada jipslanish kuchi yo'qoladi. Aksincha, plastik deformatsiya doimiy bo'lib, zarracha shaklini o'zgartiradi, yangi sirtlar hosil qiladi va kontakt yuzalarida mustahkam mexanik bog'lanish paydo bo'ladi. Shuning uchun siqilgan massalarning barqarorligi yuqori bo'lishi uchun tarkibda plastiklik xususiyatga ega komponentlarning mavjudligi zarur. Mikrokristallik sellüloza, mannitol, laktoza monogidrat va kalsiy fosfat kabi moddalar aynan shu maqsadda keng qo'llaniladi.

Siqilgan massalarning barqarorligi ularning zichligi, g'ovaklik darajasi va deformatsion xususiyatlariga ham bog'liq. Siqish bosimi ortganda zarrachalar orasidagi bo'shliqlar kamayadi, ular bir-biriga jipslashadi va yuqori zichlikdagi

qatlam hosil bo'ladi. Biroq haddan tashqari yuqori bosim qo'llanilsa, zarrachalar ichki energiya zaxirasini ortiqcha to'playdi, natijada bosim olib tashlangach bu energiya qayta ajralib chiqadi, bu esa massaning yoriqlanishi yoki kengayishiga olib keladi. Shu sababli siqish bosimi har bir moddaga xos optimal chegarada tanlanadi. Odatda, quruq granulatsiyada bosim 50–150 MPa oralig'ida saqlanadi, ba'zi hollarda plastiklik past bo'lgan moddalar uchun bu qiymat 200 MPa gacha yetkaziladi.

Barqarorlikni belgilovchi yana bir omil zarrachalar o'lchami va sirt energiyasidir. Mayda zarrachalar sirt maydoni katta bo'lgani sababli ular o'zaro ko'proq kontakt nuqtalari hosil qiladi va bu nuqtalarda yopishuv kuchlari ortadi. Shu bilan birga, juda mayda zarrachalar o'zaro elektrlanishga moyil bo'ladi, bu esa siqish jarayonida ularning bir xil taqsimlanishiga to'sqinlik qiladi. Aksincha, yirik zarrachalar orasida bo'shliqlar ortadi, ular bir-biriga kam yopishadi, natijada jipslik darajasi pasayadi. Shu sababli quruq granulatsiyada zarracha o'lchamining optimal taqsimoti, odatda, 80–250 mkm diapazonida bo'lishi tavsiya etiladi.

Siqilgan massalarning barqarorligi, shuningdek, materialning ichki ishqalanish burchagi va sirpanish xususiyatlariga ham bog'liq. Ichki ishqalanish kuchi past bo'lsa, zarrachalar siqish paytida bir-biriga yaxshi siljiydi, ammo bu holat jipslanishni kamaytiradi; ishqalanish kuchi ortiqcha bo'lsa, zarrachalar deformatsiyalanmaydi va siqish energiyasi issiqlik shaklida yo'qoladi. Shu sababli siqish jarayonida sirg'aluvchilar (masalan, magniy stearat, talk, stearik kislota) qo'shiladi, ular zarrachalar orasidagi ishqalanishni kamaytirib, siqish jarayonini barqarorlashtiradi. Ammo bu moddalar miqdori juda ko'p bo'lsa, ularning sirtida gidrofob qatlam hosil bo'ladi, bu esa granulalarning mexanik mustahkamligini pasaytiradi.

Quruq granulatsiyada siqilgan massalarning barqarorligi yordamchi moddalar tarkibi va ularning kimyoviy muvofiqligiga ham bog'liq. Mikrokrustallik selluloza zarrachalar orasida mexanik ko'priklar hosil qiladi, laktoza esa zarrachalarning sirtida diffuzion qatlam yaratadi. Kalsiy fosfatlar strukturani mustahkamlovchi plomba sifatida ishlatiladi, mannitol esa plastiklikni oshiradi va jipslanish

darajasini yaxshilaydi. Shu bilan birga, dori moddaning kimyoviy tabiatiga mos bog'lovchi va plastifikator tanlanmasa, siqilgan massa deformatsion barqarorligini yo'qotadi. Masalan, kristallik tuzilishga ega moddalar plastiklik ko'rsatkichiga ega emas, shuning uchun ular bilan ishlaganda mikrokristallik sellüloza yoki HPMC qo'shilishi tavsiya etiladi.

Siqilgan massaning mexanik barqarorligi quritish jarayonidagi harorat va namlikka ham sezgir. Harorat ortsa, zarrachalarning ichki energiyasi oshadi, ular orasidagi bog'lanishlar kuchsizlanadi va barqarorlik pasayadi. Juda past haroratda esa zarrachalar orasidagi diffuzion kuchlar yetarli darajada shakllanmaydi, natijada granulalar mo'rt bo'lib qoladi. Shu sababli ishlab chiqarish muhitining harorati 20–25°C oralig'ida, havoning nisbiy namligi esa 40–60% diapazonida ushlab turiladi.

Quruq granulatsiyada siqilgan massaning barqarorligi, shuningdek, mexanik energiyaning taqsimlanishiga bog'liq. Siqish jarayonida qo'llaniladigan bosimning teng taqsimlanishi butun material bo'ylab bir xil jipslanishni ta'minlaydi. Agar bosim notekis taqsimlansa, materialning ayrim qismlari haddan tashqari siqiladi, boshqalari esa yetarlicha jipslanmaydi, natijada siqilgan qatlamning ichki strukturasida kuchlanishlar paydo bo'ladi. Bu kuchlanishlar keyinchalik briketning yorilishi, qavatlanishi yoki maydalash jarayonida notekis granula hosil bo'lishiga olib keladi. Shu sababli zamonaviy quruq granulyatorlarda valiklar orasidagi bosim sensori yordamida nazorat qilinadi, bu esa jarayonni barqarorlashtiradi.

Siqilgan massaning barqarorligini baholash uchun laboratoriya sharoitida turli sinovlar o'tkaziladi. Ular orasida mexanik mustahkamlikni aniqlash (kompressiya testi), sirt zichligini o'lchash, granula fraksiyasining bir xilligini baholash va qoldiq namlikni aniqlash eng muhimlari hisoblanadi. Mexanik mustahkamlik sinovi natijalari massaning ichki bog'lanish darajasi haqida ma'lumot beradi. Agar siqilgan massa maydalash vaqtida chang hosil qilsa yoki yirik bo'laklarga ajralsa, bu uning barqarorligi yetarli emasligini ko'rsatadi.

Quruq granulatsiya jarayonida siqilgan massaning barqarorligini ta'minlash uchun texnologik rejimlarning uzluksiz nazorati muhimdir. Siqish bosimi, valik aylanish tezligi, aralashtirish davomiyligi va zarracha fraksiyasi o'zaro muvofiqlashtirilishi

zarur. Bunday muvozanatli boshqaruv natijasida granulalar bir xil o'lchamda, sferik shaklda, optimal g'ovaklikka va mexanik barqarorlikka ega bo'ladi.

Xulosa qilib aytganda, quruq granulatsiyada siqilgan massalar barqarorligi farmatsevtik texnologik jarayonning sifat ko'rsatkichlarini belgilovchi asosiy parametr hisoblanadi. U zarrachalar orasidagi mexanik, diffuzion va plastiklik kuchlarning uyg'unligiga, siqish bosimi, yordamchi moddalarning tarkibi, zarracha o'lchami, sirt energiyasi hamda atrof-muhit sharoitlariga bog'liq. Optimal texnologik parametrlar tanlanganda, siqilgan massa o'zining geometrik va mexanik yaxlitligini saqlaydi, bu esa keyingi bosqichlarda granulalarning shakli, bir xilligi va mustahkamligini kafolatlaydi. Shu sababli siqilgan massaning barqarorligi quruq granulatsiyaning sifatli, takrorlanuvchi va nazorat qilinadigan jarayon sifatida samarali amalga oshirilishini ta'minlovchi eng muhim omillardan biridir.

2.2. Granula hosil bo'lish bosqichlari: yadrolanish, o'sish, mustahkamlash.

Granulatsiya jarayoni farmatsevtik texnologiyada murakkab fizik-kimyoviy hodisalar majmuasi bo'lib, uning asosiy maqsadi mayda dispers kukun zarrachalarini yirikroq, mexanik barqaror, oqimlilik yuqori granulalarga aylantirishdan iboratdir. Granula hosil bo'lish jarayoni bir necha o'zaro bog'liq bosqichlarda kechadi, ularning har biri o'zining mexanik, gidrodinamik va kimyoviy qonuniyatlariga ega. Bu bosqichlar ketma-ketlikda amalga oshib, yakunda bir xil shaklga ega, g'ovakligi optimal, siqiluvchan va biofarmatsevtik talablarga javob beruvchi granula hosil qiladi. Asosan, granulatsiya jarayonining uchta asosiy bosqichi ajratiladi: yadrolanish (nukleatsiya), o'sish (koagulyatsiya va birikish), hamda mustahkamlash (qotish va barqarorlashuv).

Yadrolanish bosqichi granulatsiya jarayonining boshlang'ich va eng muhim bosqichlaridan biri bo'lib, u granula shakllanishining molekulyar asosini tashkil etadi. Yadrolanish bosqichida mayda zarrachalar yopishtiruvchi eritma yoki namlik ta'sirida bir-biriga yopishadi va dastlabki agregatlar — yadrolar hosil bo'ladi. Bu bosqichda zarrachalar orasida kapillyar ko'priklar paydo bo'ladi, ular sirt taranglik

kuchlari yordamida zarrachalarni birlashtiradi. Kapillyar kuchlarning qiymati suyuqlikning sirt tarangligi, kontakt burchagi va zarracha o'lchamiga bog'liq bo'ladi. Yadrolanish samaradorligi, asosan, zarrachalarning disperslik darajasi, suyuqlik miqdori, yopishtiruvchi eritmaning viskozligi va aralashtirish tezligiga bog'liq. Agar yopishtiruvchi modda miqdori ortiqcha bo'lsa, yadrolar haddan tashqari yiriklashadi va bir-biriga yopishib, notekis granulalar hosil qiladi; kam bo'lsa, zarrachalar orasida yetarli yopishuv kuchi hosil bo'lmaydi. Shu bois yadrolanish jarayonining barqarorligi uchun yopishtiruvchi moddaning optimal miqdori va suyuqlikning bir xil tarqalishini ta'minlash zarur.

Yadrolanish mexanizmini ikki bosqichda izohlash mumkin. Dastlab, suyuqlik zarracha sirtiga tushganda, sirt energiyasi kamayadi va zarracha sirtida ingichka suyuqlik plyonkasi hosil bo'ladi. Ushbu plyonka orqali zarrachalar o'zaro yaqinlashadi, kapillyar kuchlar ta'sirida birlashadi va yadroning dastlabki strukturasini hosil qiladi. Keyingi bosqichda zarrachalar orasida suyuqlik harakati, diffuziya va adsorbsion kuchlar ta'sirida yadroning barqaror shakli yuzaga keladi. Yadrolanish jarayonining natijasi sifatida o'lchami 100–500 mkm oralig'ida bo'lgan yadro granulalar hosil bo'ladi, ular keyinchalik o'sish bosqichida yiriklashadi.

O'sish bosqichi granula shakllanish jarayonining eng faol dinamik bosqichi hisoblanadi. Bu bosqichda avval hosil bo'lgan yadrolar atrofidagi mayda zarrachalarni o'ziga tortadi, yopishtiruvchi eritmaning ta'siri bilan yadro o'lchami ortadi, shakli yaxshilanadi va sferik ko'rinishga ega bo'ladi. Granulalarning o'sish mexanizmi, asosan, uch jarayon orqali kechadi: birikish (agregatsiya), qoplash (akretsia) va qayta tuzilish (restrukturizatsiya).

Birikish jarayoni yadrolarning o'zaro to'qnashishi va yopishishi orqali amalga oshadi. Bu jarayonning tezligi aralashtirish intensivligi, zarracha zichligi, yopishtiruvchi moddaning viskozligi va suyuqlik miqdoriga bog'liq. Yadrolar o'zaro to'qnashganida, agar ularning yuzasi nam va yopishqoq bo'lsa, ular birlashadi va yirikroq granula hosil qiladi. Shu bilan birga, zarrachalarning deformatsiyalanish qobiliyati ham muhim rol o'ynaydi — plastik

deformatsiyalanadigan zarrachalar o'zaro yaxshi yopishadi, elastik zarrachalar esa bir-biridan qaytadi.

Qoplash jarayonida esa mayda zarrachalar yadro sirtiga yopishadi, bu natijada granula hajmi ortadi. Yadro sirtidagi suyuqlik plyonkasi yangi zarrachalar yopishuvini osonlashtiradi. Shu jarayon davomida granulalar shakl jihatidan yaxlitlashib, sferik shaklga yaqinlashadi. Granulalarning o'sishi davomida sirtning silliqilanishi kuzatiladi, bu esa ularning oqimlilik va zichlanish xususiyatlarini yaxshilaydi.

Qayta tuzilish bosqichida granulalar o'z shaklini barqarorlashtiradi, ichki bo'shliqlar kamayadi, zarrachalar orasidagi bog'lanish kuchayadi. Bu bosqichda granulalarning ichki strukturasi qayta tashkil etilib, sferik, mexanik barqaror shakl hosil bo'ladi. Shu jarayon granulatsiya tizimidagi mexanik energiya, zarracha o'lchami va yopishtiruvchi miqdor bilan chambarchas bog'liqdir.

O'sish bosqichi davomida granulalarning o'lchami va shakli o'zgaradi, shu sababli bu jarayonni doimiy ravishda nazorat qilish zarur. Odatda, granulalarning o'sish tezligi suyuqlik miqdori, aralashtirish tezligi va yopishtiruvchi eritmaning taqsimlanish darajasiga bog'liq bo'ladi. Agar aralashtirish tezligi past bo'lsa, granulalar notekis o'lchamda hosil bo'ladi; juda yuqori tezlik esa ularni parchalanishiga olib keladi. Shu bois, o'sish bosqichida mexanik energiyaning optimal miqdori ta'minlanishi zarur, bu granulaning geometrik barqarorligini kafolatlaydi.

Mustahkamlash bosqichi granulatsiya jarayonining yakuniy va eng mas'uliyatli bosqichidir. Bu bosqichda granula ichki tuzilmasida qattiq bog'lanishlar hosil bo'ladi, ularning mexanik barqarorligi ortadi, sirt qatlami silliqlashadi va ichki bo'shliqlar kamayadi. Mustahkamlash bosqichi, asosan, quritish jarayoni bilan bog'liq bo'lib, bunda yopishtiruvchi eritmadagi suyuqlik bug'lanadi va zarrachalar orasida qattiq fazali ko'priklar shakllanadi. Bu ko'priklar diffuzion, kristallizatsion yoki polimerizatsion mexanizm asosida yuzaga keladi.

Kristallik moddalarda mustahkamlash jarayoni, odatda, yopishtiruvchi moddaning kristall fazasining ajralib chiqishi orqali kechadi. Bu holatda suyuqlik bug'lanib

ketgach, yopishtiruvchi moddaning qoldig'i zarrachalar orasida kristall ko'priklar hosil qiladi. Polimer moddalarda esa mustahkamlash jarayoni polimer zanjirlarining diffuziyasi va ular orasida molekulyar darajada o'zaro ulanib, mexanik barqaror plyonka hosil qilishi orqali amalga oshadi. Shu tarzda granula mexanik zarbalarga chidamli, sferik shaklni saqlovchi, zich va oqimlilik yuqori bo'lgan struktura holatiga o'tadi.

Mustahkamlash bosqichi davomida quritish jarayonining rejimi juda muhim ahamiyatga ega. Haroratning ortiqcha oshirilishi yopishtiruvchi moddani qotirib yuboradi, bu esa granulalarning ichki qismida namlikning saqlanib qolishiga olib keladi. Natijada, granulalar yorilishi yoki notekis mustahkamlanishi mumkin. Juda past haroratda esa bug'lanish sekin kechadi, granula ichida suv uzoq saqlanadi va ularning mexanik mustahkamligi yetarli darajada shakllanmaydi. Shu sababli quritish jarayonining harorati moddaning issiqlikka chidamliligi, yopishtiruvchi turiga va granula hajmiga qarab 40–60°C diapazonida tanlanadi.

Mustahkamlash bosqichining muhim natijasi granulalarning ichki strukturasida bir xil g'ovaklik darajasining shakllanishidir. G'ovaklik granulalarning suv yutish, yemirilish va eruvchanlik xususiyatlarini belgilaydi. Yuqori g'ovaklikka ega granulalar tez yemiriladi, ammo mo'rt bo'ladi; past g'ovaklik esa granulaning mustahkamligini oshiradi, biroq ularning biofarmatsevtik faoliyatini sekinlashtiradi. Shu bois mustahkamlash bosqichida optimal g'ovaklikni ta'minlash uchun quritish jarayoni sekin va muvozanatli olib boriladi.

Yadrolanish, o'sish va mustahkamlash bosqichlari o'zaro uzviy bog'liq bo'lib, ularning har biri granulatsiya tizimining yakuniy sifat ko'rsatkichlarini belgilaydi. Yadrolanish bosqichida zarrachalar o'rtasida dastlabki bog'lanishlar hosil bo'ladi, o'sish bosqichida bu bog'lanishlar mustahkamlanadi va granulalar yiriklashadi, mustahkamlash bosqichida esa ichki struktura qattiqlashadi va granula barqaror holatga o'tadi. Bu uch bosqichda yuz beradigan jarayonlarning muvozanati granulatsiya natijasining barqarorligi, granulalarning o'lcham taqsimoti, shakli va mexanik xossalarning bir xilligini ta'minlaydi.

Xulosa qilib aytganda, granula hosil bo'lish bosqichlari — yadrolanish, o'sish va mustahkamlash — farmatsevtik granulatsiya jarayonining nazariy va amaliy asosini tashkil etadi. Ushbu bosqichlarda sodir bo'ladigan fizik-kimyoviy hodisalarni chuqur o'rganish, ularning o'zaro ta'sir mexanizmini tushunish va texnologik parametrlarni optimallashtirish dori vositalarining sifatini oshirish, ishlab chiqarish barqarorligini ta'minlash hamda farmakopeya talablariga javob beruvchi yuqori sifatli granulalar olish uchun zarurdir. Shu sababli bu bosqichlarning ilmiy tahlili va amaliy boshqaruvi farmatsevtik texnologiyada dori shakllarini tayyorlashning eng muhim nazariy yo'nalishlaridan biri hisoblanadi.

2.3. Yordamchi moddalarning (yopishtiruvchi, sirg'aluvchi, plastifikator) roli

Farmatsevtik texnologiyada tabletka tayyorlash jarayoni ko'p bosqichli, murakkab, bir-birlari bilan uzviy bog'langan texnologik va fizik-kimyoviy jarayonlardan tashkil topgan bo'lib, bu jarayonning har bir bosqichida yordamchi moddalarning xususiyatlari, miqdorlari, qo'llanilish usullari va o'zaro moslanuvchanlik darajasi dori shaklining yakuniy sifat ko'rsatkichlari bilan bevosita bog'liq bo'ladi; shu sababli formulatsiya tarkibidagi yopishtiruvchi moddalardan tortib to sirg'aluvchi moddalar va plastifikatorlargacha bo'lgan barcha komponentlarning texnologik roldagi funksional ahamiyatini chuqur ilmiy-nazariy jihatdan o'rganish, tabletka yaratilish mexanizmining tub mohiyatini anglash, dori vositasining terapevtik samaradorligini yuqori darajada taminlashda eng muhim omillardan biri hisoblanadi.

Yopishtiruvchi moddalar granulatsiya jarayonining markaziy va ajralmas bo'g'ini bo'lib, ular kukun zarrachalarini bir-biriga bog'lab turuvchi polimer ko'priklarini shakllantiradi, nam granulatsiya paytida zarralar orasida ko'priklarini bajaradigan suyuq bog'lam hosil qiladi, quritish jarayonida esa bu bog'lam qattiqlashib, mexanik jihatdan barqaror granula strukturasi aylanadi; ushbu jarayonning sifatini yopishtiruvchi moddaning polimer zanjirining uzunligi,

molekulyar massasi, viskoziteti, gidrofilik darajasi, adsorbsiya xususiyatlari, zarracha yuzasidagi taqsimlanish samaradorligi, polimerning gel fazadan shisha fazaga o'tish harorati va zarrachalarning yuzasida hosil bo'ladigan plyonka qalinligi kabi ko'plab ko'rsatkichlar belgilaydi. Yopishtiruvchi modda miqdorining yetishmasligi granulalarning mexanik mustahkamligining pasayishiga, presslash jarayonida zarralarning oson parchalanishiga, tabletkaning mo'rtlashishiga, siqilish jarayonida qiyin zichlanish holatlarining yuzaga kelishiga olib keladi, aksincha ortiqcha yopishtiruvchi modda miqdori granulaning haddan tashqari yopishqoqligini kuchaytiradi, presslash paytida zarrachalar orasidagi slip-jarayonlar susayib, tabletka qattiqligining me'yordan ortib ketishiga, tabletkaning parchalanish vaqtining keskin cho'zilishiga, natijada tabletkaning biofarmatsevtik samaradorligining pasayishiga sabab bo'ladi. Shu bois, yopishtiruvchi moddalarning optimal miqdorini topish farmatsevtik texnologiya­ning nafaqat amaliy, balki nazariy jihatdan ham eng murakkab masalalaridan biri sifatida baholanadi.

Sirg'aluvchi moddalar esa farmatsevtik tizimdagi oqimchanlikni tartibga soluvchi, friksion jarayonlarni kamaytiruvchi, presslash apparatining qoliplariga zarrachalarning yopishib qolishining oldini oluvchi, yuqori tezlikdagi tabletka presslarida massaning barqaror harakatini ta'minlovchi komponentlar bo'lib, ular zarracha yuzalarini mikron darajada qoplab, sirt energiyasini pasaytiradi, die devorlari bo'ylab erkin siljish jarayonlarini osonlashtiradi, sirpanish koeffitsientini pasaytiradi, granula massasining oqimchanlik indeksini yaxshilaydi, presslash paytida apparatning ishqalanish natijasida qizishini kamaytiradi va shu orqali texnologik jarayonning uzluksiz ishlashini ta'minlaydi. Sirg'aluvchi moddalarning zarracha yuzalariga yopish darajasi, gidrofoblik darajasi, zarracha o'lchami, elektrostatik xususiyatlari, sirt faol modda sifatidagi tarqalish darajasi ularning samaradorligini belgilovchi asosiy parametrlar bo'lib, ular yetarlicha bo'lmaganida granula massasi oqimchanligi yomonlashadi, qoliplarga yopishish holatlari kuchayadi, tabletkaning yuzasi notekis, yirtilgan yoki deformatsiyalangan ko'rinishga keladi, ortiqcha qo'llanganida esa tabletka yuzasida gidrofob qatlam

hosil bo'lib, suv penetratsiyasi keskin pasayadi, dori moddasining erish tezligi sekinlashadi, biofoydalanish ko'rsatkichlari pasayadi, bu holat ayniqsa suvda sust eriydigan dorilar uchun jiddiy texnologik muammo hisoblanadi.

Plastifikatorlar farmatsevtik polimer tizimlarining elastikligini oshirish, polimer zanjirlarining harakatchanligini ko'paytirish, qoplama materialining qattiq va mo'rt bo'lib qolishining oldini olish, qoplama plyonkasining mikroyoriqlanishiga yo'l qo'ymaslik, presslash jarayonida zarrachalarning elastik-deformatsion xatti-harakatlarini boshqarish kabi murakkab funksiyalarni bajaradi; ular polimer zanjirlari orasiga kirib, molekulalararo tortilish kuchlarini pasaytiradi, polimerning shisha holat o'tish haroratini kamaytiradi, natijada qoplama jarayoni davomida hosil bo'ladigan plyonkalar yanada egiluvchan, elastik, mexanik shikastlanishga chidamli bo'ladi, tabletkaning tashqi muhitga nisbatan barqarorligi oshadi. Plastifikatorning yetarli miqdorda bo'lmasligi polimer plyonkasining mo'rtlashuviga, qoplama jarayonida yoriqlar, qatlamlanish va notekisliklarning paydo bo'lishiga olib keladi, ortiqcha plastifikator esa plyonkaning haddan tashqari yumshoq bo'lib qolishiga, tabletkaning shakl barqarorligini yo'qotishiga, plyonkaning yopishqoqligining ortishiga, saqlash jarayonida sirtning deformatsiyalanishiga sabab bo'ladi. Shu bois plastifikatorlarning miqdori ham ilmiy-nazariy yondashuv asosida qat'iy optimallashtirilishi lozim bo'ladi.

Yopishtiruvchi, sirg'aluvchi va plastifikatorlar o'zaro murakkab funksional tizimni tashkil qilgani sababli, ularning birikmalari formulatsiya jarayonida sinergik yoki antagonistik ta'sir ko'rsatishi mumkin; masalan, yopishtiruvchi moddalar granulalarning mustahkamligini oshirish orqali presslash jarayonini yengillashtirsa, sirg'aluvchi moddalar granula yuzalarini qoplab, massaning erkin oqishini ta'minlaydi, plastifikatorlar esa presslash vaqtida mexanik stresslarning teng taqsimlanishini ta'minlaydi, biroq sirg'aluvchi moddalar ortiqcha qo'llanganida yopishtiruvchi moddaning zarracha yuzasiga adsorbsiya qilinishiga to'sqinlik qilishi mumkin, plastifikatorning ortiqcha qo'llanishi esa presslash vaqtida zarrachalarning haddan tashqari yumshashiga olib kelib, tabletka shaklining barqarorligini pasaytirishi mumkin. Shu sababli, ushbu moddalar o'rtasidagi o'zaro

ta'sirni matematik modellash, Design of Experiment va Quality by Design asosida optimallashtirish farmatsevtik texnologiyani eng yuqori darajadagi ilmiy yondashuvini talab qiladi.

Yakunda shuni ta'kidlash kerakki, yordamchi moddalarning to'g'ri tanlanishi, optimal miqdorlarda qo'llanishi, ularning fizik-kimyoviy xususiyatlarini chuqur tahlil qilish, o'zaro muvofiqligini baholash va formulatsiya jarayonini ilmiy asoslangan nazorat ostida olib borish tabletka sifatining barqarorligi, mexanik mustahkamligi, parchalanish va erish kinetikasi, biofoydalanish ko'rsatkichlari hamda dori vositasining klinik samaradorligini ta'minlashda hal qiluvchi omil sifatida alohida ahamiyatga ega bo'lib, ushbu jarayonni chuqur o'rganish farmatsevtik texnologiyani nazariy va amaliy rivojlanishida muhim o'rin tutadi.

III BOB. GRANULATSIYA JARAYONINING OPTIMALLASHTIRILISHI VA TEXNOLOGIK BOSQICHLARI

3.1. Aralashtirish va quritish parametrlari: namlik, harorat, vaqt faktorlari.

Granulatsiya jarayonini optimallashtirishda aralashtirish va quritish bosqichlari texnologik jarayonning eng muhim komponentlari sifatida qaraladi. Aynan ushbu ikki bosqichda granula sifatini belgilovchi asosiy fizik-kimyoviy jarayonlar sodir bo'ladi. Aralashtirish bosqichi suyuqlikning zarrachalar orasida bir xil taqsimlanishini, yadrolanish jarayonining barqaror kechishini va granula o'lchamining bir xilligini ta'minlasa, quritish bosqichi esa hosil bo'lgan granulaning ichki strukturasi mustahkamlaydi, uning mexanik barqarorligini, oqimlilikini va g'ovaklik darajasini boshqaradi. Shu sababli, granulatsiya jarayonining optimallasuvi asosan ushbu bosqichlarning fizik va texnologik parametrlarini ilmiy asosda tahlil qilish, ularning o'zaro muvofiqligini aniqlash hamda amaliy nazorat tizimini takomillashtirish orqali ta'minlanadi.

Aralashtirish jarayoni granulatsiya tizimida zarrachalar o'rtasidagi o'zaro ta'sirni faollashtiruvchi, yopishtiruvchi eritmaning suyuqlik fazasini bir tekisda taqsimlovchi dinamik jarayondir. Aralashtirishning asosiy maqsadi — kukun

zarrachalarining bir xil namlanishini ta'minlash, yadrolanish jarayonini barqarorlashtirish va hosil bo'layotgan granulalarning hajm taqsimotini bir me'yorda ushlab turishdir. Aralashtirish jarayonining parametrlari — tezlik, davomiylik, energiya sarfi, yopishtiruvchi eritma kiritish tezligi, suyuqlik viskozligi va zarrachalar o'lchamining nisbati — o'zaro chambarchas bog'liqdir.

Aralashtirish tezligi granula hosil bo'lish jarayonining kinetikasini boshqaruvchi eng muhim parametr hisoblanadi. Tezlik juda past bo'lsa, zarrachalar orasida to'qnashish chastotasi yetarli bo'lmaydi, yopishtiruvchi modda bir xil taqsimlanmaydi va yadrolanish jarayoni sust kechadi. Natijada hosil bo'lgan granulalar notekis o'lchamda, mo'rt va changsimon bo'lib qoladi. Juda yuqori tezlikda esa mexanik energiya ortiqcha bo'ladi, bu granulalarning parchalanishiga, suyuqlikning tez bug'lanishiga va yadro strukturasining buzilishiga olib keladi. Shu sababli, aralashtirish tezligi har bir formulatsiya uchun eksperimental yo'l bilan aniqlanadi. Odatda, yuqori tezlikli granulyatorlarda optimal pervanel tezligi 200–600 ayl/min oralig'ida, past tezlikli mikserlarda esa 50–150 ayl/min oralig'ida saqlanadi.

Aralashtirish davomiyligi ham jarayonning muhim parametridir. Aralashtirish vaqti yetarli bo'lmasa, suyuqlik zarrachalar orasida to'liq tarqalmaydi, yadrolanish jarayoni tugallanmaydi. Haddan tashqari uzoq aralashtirish esa granulalarning bir-biriga yopishib ketishiga, deformatsiyalanishiga va sferik shaklini yo'qotishiga sabab bo'ladi. Optimal aralashtirish davomiyligi, odatda, 10–15 daqiqa oralig'ida bo'lib, yopishtiruvchi eritma miqdori, viskozligi, zarrachalar o'lchami va apparatning geometriyasiga qarab o'zgaradi. Yopishtiruvchi eritma kiritish tezligi ham aralashtirish samaradorligini belgilaydi: juda tez purkash suyuqlikning notekis tarqalishiga, juda sekin purkash esa suyuqlikning erta bug'lanishiga olib keladi. Shu sababli eritma purkash tezligi 1–3 ml/min oralig'ida, bosim esa 0,2–0,5 MPa diapazonida ushlab turiladi.

Aralashtirish jarayonining texnologik optimalligi uchun apparatning konstruktiv xususiyatlari ham katta ahamiyatga ega. Yuqori tezlikli aralashtirgichlar, planetar mikserlar, ikki o'qli aralashtirgichlar va fluidizatsion granulyatorlar hozirgi zamon

farmatsevtik ishlab chiqarishda keng qo'llaniladi. Yuqori tezlikli aralashtirgichlarda mexanik energiya zarrachalarga intensiv tarzda uzatiladi, bu esa yadrolanish va granula o'sish jarayonlarini tezlashtiradi. Fluidizatsion tizimlarda esa havo oqimi yordamida zarrachalar havoda "suzuvchi" holatda ushlab turiladi, bu suyuqlikning har bir zarracha sirtiga teng taqsimlanishini ta'minlaydi va yadrolarning bir xilda hosil bo'lishini kafolatlaydi.

Aralashtirish bosqichida issiqlik almashinuvi ham nazorat qilinishi lozim. Jarayon davomida mexanik ishning bir qismi issiqlikka aylanadi, bu esa suyuqlikning erta bug'lanishiga sabab bo'lishi mumkin. Natijada granulatsiya jarayonining bir tekis kechishi buziladi. Shuning uchun aralashtirish tizimi harorat barqarorligini saqlovchi sovitish ko'ylaklari bilan jihozlanadi, optimal harorat odatda 20–25°C diapazonida saqlanadi.

Quritish bosqichi granulatsiya jarayonining yakuniy va eng mas'uliyatli bosqichlaridan biridir. Quritishning maqsadi granula ichidagi ortiqcha namlikni chiqarib tashlab, ularning mexanik barqarorligini, shaklini va texnologik xossalarini mustahkamlashdir. Quritish jarayonining asosini issiqlik va massa almashinuvi tashkil etadi. Bu jarayonning tezligi granula o'lchami, g'ovaklik darajasi, quritish harorati, havo oqimi tezligi va bosimga bog'liq bo'ladi.

Quritish harorati juda muhim parametr hisoblanadi, chunki u bug'lanish tezligini belgilaydi. Harorat juda yuqori bo'lsa, granula sirtidagi yopishtiruvchi modda tez qotadi, ichki namlik esa chiqmaydi, natijada granula yoriladi yoki ichki kuchlanishlar sababli deformatsiyalanadi. Juda past haroratda esa bug'lanish sekin kechadi, granula ichida ortiqcha namlik saqlanib qoladi va ular mo'rt bo'lib qoladi. Shu sababli, farmatsevtik amaliyotda quritish harorati 40–60°C oralig'ida, issiqlikka sezgir moddalarda esa 35–40°C dan oshirilmaydi. Quritish haroratining optimal qiymati yopishtiruvchi moddaning qotish harorati, dori moddaning barqarorligi va erituvchining bug'lanish tezligiga qarab belgilanadi.

Quritish davomiyligi ham granulalarning yakuniy sifatiga bevosita ta'sir etadi. Quritish vaqti ortsa, granulalar juda zich bo'lib qoladi, bu ularning yemirilish tezligini sekinlashtiradi; qisqa quritish esa ichki namlikning saqlanib qolishiga

sabab bo'ladi, bu esa granulalarning barqarorligini kamaytiradi. Quritish vaqti granula hajmiga, quritish haroratiga va havo oqimining intensivligiga bog'liq holda 20 dan 60 daqiqagacha o'zgaradi. Optimal holatda quritish jarayoni granula ichidagi namlik miqdorini 1–3% gacha kamaytirishi lozim.

Havo oqimi tezligi va yo'nalishi quritish samaradorligini belgilovchi yana bir muhim omildir. Agar havo oqimi juda kuchli bo'lsa, granula sirtida qattiq qobiq hosil bo'ladi, ichki qismdagi namlik esa chiqmay qoladi; havo tezligi past bo'lsa, bug'lanish sekin kechadi va quritish vaqti ortadi. Shu sababli havo oqimi tezligi 0,5–1,5 m/s oralig'ida, yo'nalishi esa pastdan yuqoriga yo'naltiriladi.

Zamonaviy farmatsevtik texnologiyada fluidizatsion quritish tizimlari eng samarali usul sifatida e'tirof etiladi. Bunday tizimlarda havo granulalarning pastidan yuqoriga yo'nalgan holda o'tadi va zarrachalarni havoda muallaq holatda ushlab turadi. Bu usul havo bilan zarracha yuzasi orasidagi kontakti maksimal darajada oshiradi, quritish tezligini ko'paytiradi va granulaning har bir qismi bir xil qurishini ta'minlaydi. Bundan tashqari, fluidizatsion quritish issiqlik taqsimotini bir xil qiladi, ortiqcha qizishni oldini oladi va energiya sarfini kamaytiradi.

Quritish jarayonida nazorat qilinadigan eng muhim ko'rsatkichlardan biri — qoldiq namlik miqdoridir. Qoldiq namlikning ortiqcha bo'lishi granulalarning bir-biriga yopishib qolishiga, mog'orlanishga yoki faol moddaning kimyoviy parchalanishiga sabab bo'ladi. Juda past qoldiq namlik esa granulalarning mo'rtligini oshiradi, ular siqish jarayonida parchalanadi. Shu sababli qoldiq namlik 1–3% atrofida bo'lishi maqsadga muvofiqdir. Qoldiq namlikni aniqlash uchun termogravimetrik usullar, Karl-Fisher titrlash yoki infraqizil spektroskopiya kabi analitik texnikalar qo'llaniladi.

Aralashtirish va quritish jarayonlarining optimallashtirilishi zamonaviy farmatsevtik ishlab chiqarishda avtomatlashtirilgan nazorat tizimlari yordamida amalga oshiriladi. Process Analytical Technology (PAT) tizimlari yordamida aralashtirish tezligi, havo harorati, namlik darajasi, aralashtirish vaqti hamda granula o'lchami real vaqt rejimida nazorat qilinadi. Bu yondashuv jarayonni takrorlanuvchan, barqaror va sifat jihatidan bir xil bo'lishini ta'minlaydi.

Xulosa qilib aytganda, aralashtirish va quritish parametrlari granulatsiya jarayonining optimallashtirishini ta'minlovchi asosiy texnologik elementlardir. Aralashtirish bosqichida yopishtiruvchi eritmaning bir xil taqsimlanishini, yadrolanish va granula o'sish jarayonlarining muvozanatli kechishini ta'minlash zarur. Quritish bosqichida esa issiqlik va massa almashinuvi optimal boshqarilib, granulaning ichki strukturasida bir xil g'ovaklik, mexanik mustahkamlik va o'lcham bir xilligi hosil qilinadi. Ushbu parametrlarning to'g'ri tanlanishi granulatsiya jarayonining takrorlanuvchanligini, yakuniy dori shaklining biofarmatsevtik samaradorligini va farmakopeya talablariga mosligini kafolatlaydi.

3.2. Granulometrik tahlil va zarracha o'lcham taqsimotini baholash metodlari.

Granulometrik tahlil farmatsevtik texnologiyada granulatsiya jarayonining sifatini baholovchi va granular tuzilishini aniqlovchi eng muhim ilmiy-amaliy usullardan biridir. Ushbu tahlilning maqsadi granularning o'lcham taqsimotini, shaklini, sferikligini, zarrachalar fraksiyasining foiz nisbatini, sirt maydonini hamda g'ovaklik darajasini o'lchash orqali ularning texnologik va biofarmatsevtik xususiyatlarini baholashdan iboratdir. Granulometrik tahlil granulatsiya jarayonining har bir bosqichida, ya'ni aralashtirish, yadrolanish, o'sish, quritish va elash jarayonlaridan keyin amalga oshiriladi. Bu tahlil yordamida nafaqat granula o'lchami aniqlanadi, balki ishlab chiqarish parametrlarining granula sifatiga ta'siri, ularning mexanik mustahkamligi, oqimlilik, siqiluvchanligi va keyinchalik tabletkalash jarayonidagi barqarorligi ham baholanadi.

Granulometrik tahlilning nazariy asosi zarrachalar tizimidagi o'lcham taqsimoti qonuniyatlariga asoslanadi. Granula tizimida turli o'lchamdagi zarrachalar mavjud bo'lib, ularning o'zaro nisbati granulaning fizik xossalarini aniqlaydi. Agar tizimda mayda zarrachalar ko'p bo'lsa, granulaning sirt maydoni katta bo'ladi, bu esa suyuqlik yutilish tezligini oshiradi, lekin oqimlilikni kamaytiradi. Aksincha, yirik zarrachalar ko'p bo'lsa, oqimlilik yaxshilanadi, lekin granula ichidagi g'ovaklik va

siqiluvchanlik kamayadi. Shu sababli, granulometrik tahlil jarayoni granulatsiya sifatini nazorat qilishda, jarayonni optimallashtirishda va yakuniy mahsulot sifatini barqarorlashtirishda asosiy nazorat vositasi sifatida qo'llaniladi.

Granulometrik tahlilning eng keng tarqalgan usuli — elakli (sieving) tahlil bo'lib, u zarrachalarni mexanik elaklar tizimi yordamida o'lcham bo'yicha ajratishga asoslanadi. Bu usulda granulalar turli diametrdagi teshiklarga ega elaklar ketma-ket joylashtirilgan apparat orqali o'tkaziladi. Elaklar yuqoridan pastga qarab yirik teshikdan kichik teshikka qarab joylashtiriladi. Quritilgan granula massasi yuqoridagi elakka solinadi va apparat ma'lum vaqt (odatda 10–20 daqiqa) davomida tebranishga keltiriladi. Har bir elakda qolgan granula miqdori tortilib, foiz hisobida umumiy massaga nisbatan hisoblanadi. Shu tariqa granulalarning o'lcham taqsimoti aniqlanadi. Bu usul oddiyligi, takrorlanuvchanligi va aniq natijalar berishi bilan afzaldir. Biroq u faqat quruq va mustahkam granulalar uchun qo'llaniladi, yumshoq, nam yoki yopishqoq granulalar uchun esa maxsus optik yoki lazer usullari zarur bo'ladi.

Zamonaviy farmatsevtik texnologiyada lazer difraksiyasi asosidagi granulometrik tahlil keng qo'llanilmoqda. Ushbu usulda granulalar lazer nuri oqimidan o'tkaziladi, va zarrachalar nurni o'z o'lchamiga mos tarzda sochadi. Kichik zarrachalar nurni kengroq burchak ostida, yirik zarrachalar esa tor burchak ostida sochadi. Maxsus fotodetektorlar sochilgan nur intensivligini qayd qiladi va dasturiy ta'minot yordamida granulalar o'lcham taqsimoti aniqlanadi. Bu usul an'anaviy elakli tahlilga nisbatan ancha tezkor, yuqori aniqlikka ega va juda kichik (0,1 mkm dan 2–3 mm gacha) o'lchamdagi zarrachalarni ham o'lchash imkonini beradi. Bundan tashqari, lazerli granulometrlar yordamida granulalarning sferiklik darajasi, fraktal struktura ko'rsatkichlari va o'rtacha hajmiy diametri (D10, D50, D90 parametrlari) kabi muhim statistik ko'rsatkichlar aniqlanadi.

Optik mikroskopik granulometrik tahlil usuli ham amaliyotda qo'llaniladi. Ushbu usulda mikroskop yordamida granulaning shakli, sirt tuzilishi, sferikligi va o'lchami to'g'ridan-to'g'ri o'lchanadi. Granulalar maxsus shaffof plastinka ustiga joylashtiriladi, mikroskop ostida kuzatilib, o'lchamlar tasvir analizi orqali

aniqlanadi. Zamonaviy mikroskoplar bilan jihozlangan avtomatik tasvir tahlil tizimlari granulaning diametrini, sirt silliqqligini va sferiklik koeffitsientini avtomatik tarzda hisoblab beradi. Bu usul vizual baholashni ham ta'minlagani uchun granulalarning geometrik xususiyatlarini chuqur tahlil qilish imkonini beradi.

Granulometrik tahlil jarayonida olingan natijalar, odatda, granulalarning o'lcham taqsimoti grafigi shaklida ifodalanadi. Bu grafikda absissa o'qida zarracha diametri (mm yoki mkm da), ordinata o'qida esa massaning yoki zarracha sonining foiz ulushi joylashtiriladi. Ushbu taqsimot egri chizig'i granulatsiya jarayonining sifati va barqarorligini baholash imkonini beradi. Masalan, tor taqsimot egri chizig'i granula o'lchamining bir xilligini, keng taqsimot esa jarayonning notekis kechganini bildiradi. Shuningdek, o'rtacha zarracha diametrining (D50) o'zgarishi granulatsiya parametrlarining qay tarzda granulalar tuzilishiga ta'sir etganini ko'rsatadi.

Granulometrik tahlil natijalaridan olingan ma'lumotlar texnologik jarayonni optimallashtirishda muhim rol o'ynaydi. Agar granulalar juda yirik bo'lsa, bu quritish va aralashtirish vaqtining ortiqcha bo'lganini, yopishtiruvchi eritma miqdorining ortganini bildiradi. Aksincha, juda mayda granulalar hosil bo'lsa, demak, yopishtiruvchi modda yetarli bo'lmagan yoki aralashtirish tezligi past bo'lgan. Shu ma'noda granulometrik tahlil granulatsiya jarayonining har bir bosqichini sifat jihatidan tahlil qilish va ularni barqarorlashtirish imkonini beradi.

Granulometrik tahlil orqali granulalarning sferiklik koeffitsienti ham aniqlanadi. Sferiklik granula shaklining ideal sharga yaqinlik darajasini ko'rsatadi. Bu ko'rsatkich 0 dan 1 gacha bo'lgan oraliqda ifodalanadi; 1 ga yaqin qiymat granulalarning sferik shaklga egaligini bildiradi. Sferik shakldagi granulalar oqimlilik yuqori, to'ldirish apparatlarida bir xil taqsimlanadi va siqish jarayonida barqaror natija beradi. Shu sababli granulometrik tahlil nafaqat o'lcham, balki shakl xususiyatlarini ham aniqlash uchun zarurdir.

Granulometrik tahlilda olingan ma'lumotlar asosida granulalar sinfi belgilanadi. Farmatsevtik amaliyotda odatda quyidagi o'lcham oralig'lari qabul qilingan: juda

mayda granulalar — 0,1–0,25 mm, oʻrtacha granulalar — 0,25–1,0 mm, yirik granulalar — 1,0–2,0 mm, juda yirik granulalar — 2,0 mm dan katta. Tabletkalash uchun, odatda, oʻrtacha granulalar eng qulay hisoblanadi, chunki ular oqimlilik yaxshi, zichlanish xususiyatlari barqaror va siqish jarayonida deformatsiyalanmaydi.

Zamonaviy farmatsevtik ishlab chiqarishda granulometrik tahlil jarayonini avtomatlashtirish uchun onlayn monitoring tizimlari joriy etilgan. Process Analytical Technology (PAT) prinsipi asosida ishlovchi lazerli granulometrlar granulatsiya davomida real vaqt rejimida zarracha oʻlchamini aniqlaydi va maʼlumotlarni avtomatik tarzda nazorat tizimiga uzatadi. Bu yondashuv jarayonni optimallashtirish, partiyalar orasidagi tafovutlarni kamaytirish va sifatni real vaqtda nazorat qilish imkonini beradi.

Xulosa qilib aytganda, granulometrik tahlil granulatsiya jarayonining sifatini baholash va optimallashtirishda asosiy ilmiy-nazariy ahamiyatga ega boʻlgan usuldir. Ushbu tahlil granulalarning oʻlcham taqsimoti, shakli, sferikligi, gʻovakligi va texnologik xossalarini aniqlash orqali ishlab chiqarish parametrlarini takomillashtirish imkonini beradi. Natijada, granulalar bir xil oʻlchamda, sferik shaklda, mexanik jihatdan barqaror va farmakopeya talablariga toʻliq javob beruvchi holatda olinadi. Shuning uchun granulometrik tahlil dori vositalari ishlab chiqarishning har bir bosqichida sifatni taʼminlash tizimining ajralmas qismi hisoblanadi.

Granulometrik tahlil jarayonida zarrachalarning oʻlcham taqsimotini aniqlash farmatsevtik texnologiyada muhim nazorat bosqichlaridan biri boʻlib, granula tizimining texnologik va biofarmatsevtik xususiyatlarini belgilovchi asosiy mezon hisoblanadi. Zarracha oʻlcham taqsimotini aniqlash usullari yordamida granulaning oʻrtacha diametri, oʻlcham boʻyicha fraksiyalar nisbati, sferiklik darajasi va hajmiy taqsimotning bir xilligi baholanadi. Ushbu maʼlumotlar nafaqat granulatsiya jarayonini nazorat qilish, balki tabletkalash, kapsulalash va suspenziyalar tayyorlash bosqichlarida ham muhim ahamiyat kasb etadi. Zarracha oʻlcham

taqsimotini baholash metodlari mexanik, optik, gidrodinamik va statistik asoslarda amalga oshiriladi.

Eng an'anaviy va keng qo'llaniladigan usul — elakli analiz (sieving analysis) bo'lib, u mexanik prinsiplarga asoslanadi. Ushbu metodda granulalar turli o'lchamdagi teshiklarga ega elaklar ketma-ket joylashtirilgan tizim orqali o'tkaziladi. Elaklar yuqoridan pastga qarab yirik teshikdan kichik teshikka qarab joylashtiriladi. Granula namunasi yuqoridan solinadi va ma'lum vaqt davomida tebranish yoki aylanish harakatiga keltiriladi. Har bir elakda qolgan granula miqdori tortilib, ularning umumiy massaga nisbati foiz hisobida aniqlanadi. Natijada zarrachalar o'lchamining fraksion taqsimoti grafigi tuziladi. Elakli metodning afzalligi uning oddiyligi va yuqori aniqligidadir, biroq u faqat quruq, mustahkam granulalar uchun mos bo'lib, yumshoq yoki yopishqoq namunalarda aniqlik pasayadi. Shu sababli amaliyotda bu usul ko'pincha granula quritilganidan so'ng qo'llaniladi.

Zamonaviy granulatsiya nazoratida lazer difraksiyasi usuli eng aniq va samarali metod sifatida qo'llaniladi. Lazer difraksiyasi granulalarning o'lchamini yorug'likning tarqalish qonuniyatlari asosida aniqlaydi. Bu usulda granula oqimi lazer nuri bilan yoritiladi va zarrachalar nurni o'z o'lchamiga qarab turlicha sochadi: yirik zarrachalar tor burchak ostida, kichik zarrachalar esa keng burchak ostida difraksiya sodir etadi. Fotodetektorlar sochilgan nur intensivligini qayd qiladi, keyin esa dasturiy ta'minot yordamida zarracha o'lcham taqsimoti D10, D50 va D90 kabi statistik parametrlar orqali hisoblanadi. Ushbu usulning afzalligi shundaki, u juda kichik zarrachalardan tortib yirik granulalargacha (0,1 mkm dan 3000 mkm gacha) o'lchash imkonini beradi. Lazer difraksiyasi real vaqt monitoring tizimlariga ulanib, granulatsiya jarayonining onlayn nazoratini ta'minlaydi, bu esa texnologik jarayonni optimallashtirishda muhim omil hisoblanadi.

Optik mikroskopiya usuli ham zarracha o'lcham taqsimotini baholashda keng qo'llaniladi. Bu metodda granula namunasi mikroskop ostida vizual tarzda o'lchanadi. Zamonaviy optik mikroskoplar raqamli kamera va tasvirni avtomatik

tahlil qiluvchi dastur bilan jihozlangan bo'lib, ular granulaning o'lchamini, sferiklik koeffitsientini, sirt silliqqligini va geometrik shaklini aniq aniqlash imkonini beradi. Mikroskopik usul, ayniqsa, granulalar shaklini tahlil qilishda foydalidir, chunki u lazer difraksiyasi usulida e'tiborga olinmaydigan geometrik tafovutlarni aniqlaydi. Biroq, bu usul ko'p vaqt talab etadi va faqat kichik hajmdagi namunalar uchun qulaydir. Shu sababli laboratoriya sharoitida u qo'shimcha tekshiruv vositasi sifatida qo'llaniladi.

Sedimentatsion (cho'kish) usul ham zarracha o'lcham taqsimotini baholashda ishlatiladi. Bu metod Stoks qonuniga asoslanadi, ya'ni zarrachalarning suyuqlik ichida cho'kish tezligi ularning diametri, zichligi va suyuqlikning viskozligiga bog'liq. Namuna suyuqlikka solinadi va vaqt o'tishi bilan zarrachalarning cho'kish tezligi o'lchanadi. Cho'kish tezligiga qarab, ularning o'lchami hisoblanadi. Ushbu usul ayniqsa mikron diapazonidagi zarrachalar uchun mos keladi va juda nozik granulalarning taqsimotini aniqlashda samarali. Ammo bu metod viskoz suyuqliklarda diffuziya va konveksiya ta'sirida aniqlikni yo'qotishi mumkin, shu bois u ko'pincha laboratoriya tadqiqotlarida, texnologik ishlab chiqarishda esa lazerli usul bilan almashtirilgan.

Granulometrik tahlilda ko'p hollarda fotometrik va dinamik yorug'lik sochilishi (DLS – Dynamic Light Scattering) usullari ham qo'llaniladi. DLS usuli kolloid va nanozarrachalar o'lchamlarini aniqlash uchun ishlatiladi. Zarralar suyuqlikda harakatlanar ekan, ularning Brown harakati natijasida sochilgan yorug'lik intensivligi o'zgaradi. Ushbu o'zgarish chastotasi zarracha o'lchamiga teskari proporsionaldir. Kompyuter tizimi bu ma'lumotlarni qayta ishlaydi va zarracha diametrining taqsimotini hisoblaydi. DLS usuli juda yuqori aniqlikka ega bo'lib, nanoo'lchamdagi zarrachalarni aniqlashda eng samarali metodlardan biri hisoblanadi.

Granulometrik tahlil natijalari statistik tahlil asosida ifodalanadi. Eng muhim statistik parametrlar quyidagilar: D10 – zarrachalarning 10 foizi shu diametrdan kichik, D50 – zarrachalarning yarmi shu diametrdan kichik, D90 – zarrachalarning 90 foizi shu diametrdan kichik. Ushbu uchta parametr granula tizimining taqsimot

kengligini, oʻrtacha oʻlchamini va fraksiyalar nisbati haqida toʻliq maʼlumot beradi. Bundan tashqari, Span indeksi $(D_{90}-D_{10})/D_{50}$ formulasi orqali granular oʻlcham taqsimotining bir xilligi baholanadi. Span indeksi qancha kichik boʻlsa, granula tizimi shuncha bir xil oʻlchamli hisoblanadi, bu esa tabletkalash jarayonining barqarorligini taʼminlaydi.

Zamonaviy farmatsevtik texnologiyada Process Analytical Technology (PAT) konsepsiyasi asosida ishlab chiqilgan onlayn granulometrik analizatorlar qoʻllaniladi. Bu tizimlar lazer difraksiyasi yoki optik sensorlar asosida ishlaydi va granula oʻlchamini real vaqt rejimida oʻlchab, natijalarni texnologik boshqaruv tizimiga yuboradi. Shu orqali granulatsiya jarayoni dinamik ravishda nazorat qilinadi, har qanday chetlanishlar aniqlanadi va jarayon avtomatik tarzda optimallashtiriladi. Bu yondashuv farmatsevtik ishlab chiqarishda sifatni “yakuniy mahsulotda emas, jarayon davomida” taʼminlash tamoyilini amalga oshiradi.

Xulosa qilib aytganda, zarracha oʻlcham taqsimotini baholash metodlari granulometrik tahlilning asosiy ilmiy yoʻnalishlaridan biri boʻlib, ular granula tizimining sifatini, barqarorligini va texnologik moslashuvchanligini aniqlashda hal qiluvchi ahamiyatga ega. Elakli, lazer difraksion, mikroskopik, sedimentatsion va dinamik yorugʻlik sochilish usullari oʻzaro toʻldiruvchi xususiyatga ega boʻlib, ular yordamida granulatsiya jarayonining har bir bosqichi chuqur tahlil qilinadi. Shu tariqa, zarracha oʻlcham taqsimotining ilmiy asosda oʻrganilishi farmatsevtik mahsulotlarning fizik barqarorligini, biofarmatsevtik samaradorligini va ishlab chiqarishning takrorlanuvchanligini taʼminlaydi.

3.3. Granula zichligi, gʻovakligi va mexanik mustahkamlik oʻzaro bogʻliqligi.

Granula zichligi farmatsevtik texnologiyada granulatsiya jarayonining eng muhim fizik parametrlaridan biri hisoblanadi. Zichlik granulaning ichki tuzilishini, gʻovaklik darajasini, mexanik mustahkamligini, oqimlilikini va siqiluvchanligini belgilovchi kompleks koʻrsatkichdir. U nafaqat texnologik bosqichlarda jarayonni nazorat qilish uchun, balki yakuniy dori shaklining biofarmatsevtik xossalarini baholashda ham asosiy ahamiyat kasb etadi. Granulalarning zichligi ularning

tayyorlanish usuli, granulatsiya turi (nam yoki quruq), yordamchi moddalarning tabiati, quritish sharoiti va zarracha o'lchamining taqsimotiga bevosita bog'liqdir. Shu sababli, granula zichligini chuqur o'rganish farmatsevtik ishlab chiqarishda jarayonni optimallashtirish va sifatni nazorat qilish tizimining ajralmas qismi hisoblanadi.

Zichlik tushunchasi bir necha shaklda ifodalanadi: haqiqiy zichlik, apparant (ko'rinma) zichlik va jipslashgan (tap) zichlik. Har bir tur o'zining fizik ma'nosiga va o'lchash usuliga ega bo'lib, ular birgalikda granula tuzilmasining to'liq tavsifini beradi.

Haqiqiy zichlik (ρ_h) — bu granulani tashkil etuvchi qattiq moddaning o'ziga xos zichligi bo'lib, u zarracha ichidagi g'ovaklikni hisobga olmaydi. Ya'ni, bu kattalik faqat moddaning massasi va sof hajmi nisbati sifatida aniqlanadi. U quyidagi formulada ifodalanadi:

$$\rho_h = m / V_h$$

bu yerda m – granula massasi, V_h – zarracha ichidagi qattiq fazaning sof hajmi. Haqiqiy zichlik odatda piknometrlarda aniqlanadi. Gaz piknometriyasi usulida gaz (odatda geliy yoki azot) granula namunasining bo'shliqlariga kiradi, hajm o'zgarishi qayd etiladi va shu orqali haqiqiy zichlik hisoblanadi. Ushbu usulning afzalligi shundaki, gaz molekulalari juda kichik bo'lgani uchun zarracha sirtidagi eng mayda g'ovakliklarga ham kirib, aniq natija beradi.

Apparant yoki ko'rinma zichlik (ρ_a) esa granulalarning bo'sh joylari bilan birgalikdagi umumiy hajmiga nisbatan massasi sifatida aniqlanadi. Bu kattalik amaliy texnologik jarayonlarda, xususan, saqlash, tashish va to'ldirish operatsiyalarida muhimdir, chunki u granulalarning hajmiy xususiyatlarini aks ettiradi. U quyidagicha ifodalanadi:

$$\rho_a = m / V_a$$

bu yerda V_a – granulalar orasidagi bo'sh joylarni ham o'z ichiga olgan hajm. Apparant zichlikni aniqlash uchun odatda silindrsimon o'lchov idishlar ishlatiladi: ma'lum massa granulalar idishga solinadi, hajmi aniqlanadi va massaning hajmga

nisbati orqali ko‘rinma zichlik hisoblanadi. Bu usul oddiy, ammo aniqlik darajasi granulalarning oqimlilik va shakliga bog‘liq.

Jipslashgan zichlik (ρ_t) granulalar silindr idishda ma’lum miqdor tebranish yoki urishdan so‘ng joylashgandagi zichlikni ifodalaydi. Bu holatda zarrachalar orasidagi bo‘shliqlar kamayadi, natijada hajm qisqaradi va zichlik ortadi. U quyidagi formula orqali aniqlanadi:

$$\rho_t = m / V_t$$

bu yerda V_t – jipslashishdan keyingi umumiy hajm. Ushbu parametr granulalarning siqiluvchanligini va to‘ldirishdagi barqarorligini baholashda ishlatiladi. Ko‘rinma va jipslashgan zichlik orasidagi farqdan Carr indeksi va Hausner nisbati kabi texnologik ko‘rsatkichlar hisoblanadi, ular granulaning oqimlilik va siqiluvchanlik darajasini baholashga imkon beradi:

$$\text{Carr indeksi} = ((\rho_t - \rho_a) / \rho_t) \times 100$$

$$\text{Hausner nisbati} = \rho_t / \rho_a$$

Carr indeksining 10–20% oralig‘ida bo‘lishi granulaning yaxshi oqimlilikini bildiradi, 25% dan ortiq qiymatlar esa g‘ovak, beqaror granulalar mavjudligini ko‘rsatadi. Hausner nisbati esa 1,00–1,25 oralig‘ida bo‘lsa, massa oqimlilik qoniqarli, undan yuqori bo‘lsa, siqilish qobiliyati past deb baholanadi.

Granula zichligiga ta’sir etuvchi asosiy omillar orasida zarracha o‘lchami, shakli, sferikligi, g‘ovaklik darajasi, yopishtiruvchi modda turi va miqdori hamda quritish harorati muhim o‘rin tutadi. Mayda zarrachalar o‘zaro ko‘proq kontakt nuqtalar hosil qilgani uchun ular orasidagi bo‘shliqlar kamayadi, natijada yuqori zichlik hosil bo‘ladi. Ammo juda mayda zarrachalar elektrostatik kuchlar ta’sirida bir-biriga yopishib, yirik aglomeratlar hosil qilishi mumkin, bu esa o‘lcham taqsimotining notekis bo‘lishiga olib keladi. Aksincha, yirik zarrachalar o‘rtasidagi bo‘sh joylar ko‘p bo‘lgani uchun ularning apparant zichligi past bo‘ladi.

Granula shakli ham zichlikka sezilarli ta’sir ko‘rsatadi. Sferik shakldagi granulalar bir-biriga zich joylashadi, bo‘sh joylar kam bo‘ladi, natijada apparant va jipslashgan zichlik yuqori bo‘ladi. Noto‘g‘ri shaklli granulalar esa notekis

joylashadi, ko'plab bo'shliqlar hosil qiladi va zichlik pasayadi. Shu sababli, granulatsiya jarayonini optimallashtirishda sferik shakl hosil qiluvchi texnologik sharoitlarni yaratish muhimdir.

G'ovaklik darajasi granulaning haqiqiy va ko'rinma zichligi orasidagi nisbat orqali aniqlanadi. G'ovaklik foizda quyidagicha ifodalanadi:

$$\varepsilon = (1 - \rho_a / \rho_h) \times 100$$

Bu ko'rsatkich granulaning ichki tuzilishidagi bo'shliq hajmini tavsiflaydi. G'ovaklik ortganda granulalar yengillashadi, ammo mexanik mustahkamlik kamayadi; g'ovaklik kamayganda esa zichlik ortadi, lekin eruvchanlik va yemirilish tezligi pasayadi. Shu sababli optimal g'ovaklik darajasi 25–40% atrofida bo'lishi tavsiya etiladi.

Yopishtiruvchi modda miqdori ham zichlikka bevosita ta'sir etadi. Yopishtiruvchi modda ko'p bo'lsa, zarrachalar o'rtasida qattiq fazali ko'priklar hosil bo'ladi, granula zichligi ortadi. Ammo ortiqcha yopishtiruvchi modda granulalarni haddan tashqari qattiq qilib yuboradi, bu esa tabletkalashda yemirilish vaqtini cho'zadi. Yopishtiruvchi modda kam bo'lsa, granulalar mo'rt bo'lib, parchalanish ehtimoli ortadi. Shu sababli, granulatsiyada yopishtiruvchi eritma miqdori massaning 3–8% oralig'ida saqlanadi.

Quritish jarayonining parametrlari ham granula zichligiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Yuqori haroratda tez quritish natijasida suyuqlik tez bug'lanadi, bu esa sirtida qattiq qobiq hosil qiladi, ichki namlik esa saqlanib qoladi, natijada ichki g'ovaklik ortadi va zichlik pasayadi. Sekin va barqaror quritish esa zarrachalar orasidagi fazali ko'priklarning mustahkam shakllanishiga yordam beradi, bu esa granulaning umumiy zichligini oshiradi.

Granula zichligi farmatsevtik jarayonlarda ko'plab amaliy ahamiyatga ega. Yuqori zichlikdagi granulalar yaxshi oqimlilik xususiyatiga ega bo'ladi, ular tabletkalash apparatlarida bir xil taqsimlanadi, siqish jarayoni barqaror kechadi va tayyor tabletka massasi bir xil chiqadi. Juda past zichlik esa granulaning changlanishiga, to'ldirishdagi notekislikka va texnologik yo'qotishlarga sabab bo'ladi. Bundan tashqari, zichlik dori shaklining biofarmatsevtik xususiyatlariga ham ta'sir etadi:

zich granulalar sekin eriydi, bu uzoq ta'sirli preparatlar uchun foydalidir; g'ovak, past zichlikdagi granulalar esa tez yemirilib, tez so'riladigan tabletkalar uchun qulay hisoblanadi.

Zamonaviy texnologiyada granula zichligini aniqlash uchun avtomatlashtirilgan zichlik o'lchov qurilmalari, gaz piknometrlari va bulk-tap analizatorlari qo'llaniladi. Bu asboblarda yordamida ko'p sonli namunalar qisqa vaqt ichida aniqlik bilan tahlil qilinadi. Shuningdek, Process Analytical Technology (PAT) tizimlari asosida real vaqt rejimida granula zichligi o'lchanib, jarayon avtomatik boshqariladi.

Xulosa qilib aytganda, granula zichligi granulatsiya jarayonining sifatini belgilovchi, yakuniy mahsulotning texnologik va biofarmatsevtik xususiyatlariga bevosita ta'sir etuvchi kompleks ko'rsatkichdir. Haqiqiy, apparant va jipslashgan zichlikni o'lchash orqali granulalarning ichki struktura barqarorligi, g'ovaklik darajasi va mexanik mustahkamligi haqida to'liq tasavvur hosil qilish mumkin. Granula zichligini optimal boshqarish dori vositalarining ishlab chiqarish jarayonini barqaror, takrorlanuvchan va sifat jihatidan yuqori darajada bo'lishini ta'minlaydi. Shu bois, zichlik farmatsevtik granulatsiya nazariyasida ham, amaliy ishlab chiqarishda ham markaziy ahamiyatga ega parametr hisoblanadi.

Granula g'ovakligi farmatsevtik texnologiyada granulatsiya jarayonining eng muhim fizik-kimyoviy ko'rsatkichlaridan biri bo'lib, u granulaning ichki tuzilmasida mavjud bo'lgan bo'shliqlar hajmini ifodalaydi. G'ovaklik granulaning mexanik mustahkamligi, zichligi, suv yutish qobiliyati, eruvchanligi va biofarmatsevtik samaradorligi bilan uzviy bog'liqdir. Shuningdek, g'ovaklik darajasi granulatsiya, quritish va siqish jarayonlarining sifatini bevosita aks ettiradi. Granulalarning ichki bo'shliqlari nafaqat havo yoki bug' bilan to'lgan makro- va mikroporalarni, balki zarrachalar orasidagi kontakt nuqtalarini ham o'z ichiga oladi. Shu sababli, granula g'ovakligini chuqur o'rganish granulatsiya texnologiyasini optimallashtirish, yakuniy dori shaklining fizik barqarorligini va biofarmatsevtik xususiyatlarini yaxshilash uchun zarurdir.

G'ovaklik (ε) fizik nuqtai nazardan modda ichidagi bo'shliq hajmining umumiy hajmga nisbati sifatida aniqlanadi. Bu ko'rsatkich odatda foizlarda ifodalanadi va quyidagi formula bilan hisoblanadi:

$$\varepsilon = (1 - \rho_a / \rho_h) \times 100$$

bu yerda ρ_a – granulaning apparant (ko'rinma) zichligi, ρ_h – granulaning haqiqiy zichligi. Ushbu formula g'ovaklikning zichlik bilan teskari bog'liqligini ifodalaydi: zichlik qancha yuqori bo'lsa, g'ovaklik shuncha past bo'ladi va aksincha. G'ovaklik 0 dan 100 foizgacha o'zgarishi mumkin, ammo amaliy farmatsevtik tizimlarda bu qiymat odatda 20–50% oralig'ida bo'ladi.

Granulalarning g'ovakligi ularning tayyorlanish usuli va texnologik parametrlariga bevosita bog'liq. Nam granulatsiyada, masalan, yopishtiruvchi eritma miqdori ortganda zarrachalar o'rtasidagi bo'shliqlar yopilib, g'ovaklik kamayadi. Biroq juda kam miqdordagi yopishtiruvchi modda qo'llanilsa, zarrachalar o'rtasida yetarli bog'lanish hosil bo'lmaydi, natijada g'ovaklik ortadi va granula mexanik mustahkamligini yo'qotadi. Shu sababli, granulatsiyada yopishtiruvchi miqdor, aralashtirish tezligi, quritish harorati va suyuqlikning bug'lanish tezligi o'zaro muvofiqlashtirilgan holda boshqarilishi kerak.

Granulalarning g'ovakligi ularning hosil bo'lish mexanizmi bilan ham bog'liq. Yadrolanish bosqichida zarrachalar birlashib, o'zaro kontakt nuqtalar hosil qiladi. Ushbu kontaktlar orasidagi bo'sh joylar dastlabki g'ovaklikni tashkil etadi. Keyingi o'sish bosqichida yopishtiruvchi eritmaning diffuziyasi natijasida bu bo'shliqlar qisman to'ladi, mustahkamlash bosqichida esa quritish natijasida suyuqlik bug'lanadi va qattiq fazali ko'priklar hosil bo'ladi. Shu tarzda, granulatsiya jarayonining har bir bosqichi g'ovaklik darajasiga ma'lum darajada ta'sir ko'rsatadi. Aralashtirish jarayoni juda kuchli bo'lsa, zarrachalar haddan tashqari siqiladi, bo'sh joylar kamayadi va g'ovaklik past bo'ladi. Aksincha, past tezlikda aralashtirish jarayoni yetarli jipslanishni ta'minlamaydi, bu esa g'ovaklikni orttiradi.

Quritish bosqichi g'ovaklik darajasiga eng katta ta'sir ko'rsatuvchi omillardandir. Yuqori haroratda tez quritish natijasida suyuqlik tez bug'lanadi, zarrachalar orasida

qattiq qobiq hosil bo‘ladi, ichki qismdagi bug‘ bosimi esa teshiklar (poralar) hosil qiladi. Natijada granulalar g‘ovak bo‘lib qoladi, lekin mexanik mustahkamligi pasayadi. Aksincha, sekin va past haroratda quritish jarayonida yopishtiruvchi modda to‘liq diffuziyalanib, qattiq fazali ko‘priklar hosil qiladi, bo‘shliqlar kamayadi va g‘ovaklik pasayadi. Shu sababli, haroratning optimal diapazoni 40–60°C oralig‘ida tanlanadi, issiqlikka sezgir moddalarda esa bu qiymat 35–45°C gacha cheklanadi.

Granulalarning g‘ovakligi ularning zarracha o‘lchami va shakliga ham bog‘liq. Mayda zarrachalardan hosil bo‘lgan granulalarda g‘ovaklik past bo‘ladi, chunki ular o‘zaro ko‘proq kontakt nuqtalar hosil qilib, zich joylashadi. Aksincha, yirik zarrachalardan tashkil topgan granulalarda bo‘sh joylar ko‘p bo‘ladi, bu esa g‘ovaklikni oshiradi. Granula shakli ham ahamiyatlidir: sferik granulalar o‘zaro bir xil joylashib, minimal bo‘shliq hosil qiladi; notekis, burchakli shakldagi granulalar esa o‘zaro notekis joylashadi va ko‘p bo‘shliq hosil qiladi. Shu bois granulatsiya jarayonida sferik shaklni ta‘minlovchi texnologik parametrlarni (aralashtirish tezligi, yopishtiruvchi miqdori, quritish usuli) optimallashtirish zarur.

G‘ovaklikning farmatsevtik ahamiyati juda keng. Yuqori g‘ovaklikka ega granulalar suvni tez yutadi, bu esa tabletkalashdan so‘ng tayyor tabletkalarning tez yemirilishini va faol moddaning tez erishini ta‘minlaydi. Shu sababli, g‘ovak granulalar tez ta‘sir qiluvchi preparatlar uchun mos keladi. Biroq ortiqcha g‘ovaklik mexanik barqarorlikni pasaytiradi, granula siqilish paytida parchalanadi va tabletkalar orasida massaning bir xil bo‘lmasligiga olib keladi. Past g‘ovaklik esa aksincha, mexanik mustahkamlikni oshiradi, lekin tabletkalarning yemirilish va eruvchanlik tezligini sekinlashtiradi. Shu sababli, har bir formulatsiya uchun g‘ovaklikning optimal diapazoni tajribaviy tarzda aniqlanadi, u odatda 25–40% oralig‘ida bo‘ladi.

Granula g‘ovakligini aniqlash uchun bir nechta ilmiy usullar mavjud. Eng ko‘p qo‘llaniladigan usul bu zichlik asosida hisoblashdir. Granulaning apparant va haqiqiy zichligi o‘lchanadi va yuqoridagi formula asosida g‘ovaklik aniqlanadi. Bundan tashqari, mikroskopik kuzatuv, elektron mikroskopiya, gaz adsorbsiyasi

(BET usuli) va simob porometriyasi kabi usullar ham qo'llaniladi. Elektron mikroskopiya yordamida granulalarning sirt va ichki tuzilmasi yuqori aniqlikda ko'riladi, g'ovaklik turlari (makro-, mezo- va mikroporalar) farqlanadi. Simob porometriyasi usulida esa simob bosim ostida granulaga kiritiladi va bosimga qarab pora diametri aniqlanadi. Gaz adsorbsiyasi usuli esa granulalarning sirt maydonini va mikrog'ovaklik hajmini o'lchash imkonini beradi. Ushbu usullar birgalikda qo'llanilganda, granulaning ichki struktura modeli to'liq aniqlanadi.

G'ovaklik granulalarning fizik barqarorligi bilan bir qatorda, ularning biofarmatsevtik samaradorligini ham belgilaydi. Yuqori g'ovaklikka ega granulalarda suyuqlikning kirish tezligi ortadi, bu faol moddaning diffuziya tezligini oshiradi va so'rilishni tezlashtiradi. Bu holat tez ta'sir qiluvchi dorilar uchun foydali bo'lsa-da, uzoq ta'sirli (prolongatsiyalangan) preparatlar uchun zararli hisoblanadi, chunki faol modda tezda chiqariladi. Shu sababli, bunday preparatlar uchun granulalarning g'ovakligi past bo'lishi kerak, bu eruvchanlikni sekinlashtiradi va ta'sir muddatini uzaytiradi. Demak, g'ovaklikni boshqarish dori vositasining farmakokinetik profilini optimallashtirishda ham asosiy rol o'ynaydi.

Zamonaviy farmatsevtik ishlab chiqarishda granula g'ovakligini real vaqt rejimida nazorat qilish imkonini beruvchi Process Analytical Technology (PAT) tizimlari keng joriy etilmoqda. Bu tizimlar infraqizil spektroskopiya yoki lazerli dispersiya asosida ishlaydi va granulatsiya davomida g'ovaklikdagi o'zgarishlarni onlayn kuzatadi. Bu yondashuv granulatsiya jarayonining avtomatik optimallashtirilishini ta'minlaydi va partiyalar orasidagi sifat farqlarini kamaytiradi.

Xulosa qilib aytganda, granula g'ovakligi farmatsevtik granulatsiya jarayonining eng muhim sifat ko'rsatkichlaridan biridir. U granulaning ichki strukturasini, mexanik barqarorligini, eruvchanligini va dori vositasining biofarmatsevtik faoliyatini belgilaydi. G'ovaklikni optimal boshqarish orqali dori shaklining yemirilish tezligi, suv yutish darajasi, mustahkamlik va barqarorlik ko'rsatkichlari ilmiy asosda tartibga solinadi. Shu sababli, granula g'ovakligi nafaqat texnologik, balki terapevtik nuqtai nazardan ham farmatsevtik ishlab chiqarishning sifatni boshqaruvchi asosiy parametri hisoblanadi.

Granulatsiya jarayonida granulaning fizik xossalari, xususan, zichlik, g'ovaklik va mexanik mustahkamlik bir-biri bilan uzviy bog'liq bo'lgan kompleks tizimni tashkil etadi. Ushbu ko'rsatkichlar o'zaro muvofiqlikda granulaning texnologik barqarorligini, tabletkalashdagi siqiluvchanlik xususiyatlarini va yakuniy dori shaklining biofarmatsevtik sifatini belgilaydi. Zichlikning ortishi bilan g'ovaklik kamayadi, bu esa mexanik mustahkamlikni oshiradi, biroq eruvchanlik tezligini sekinlashtiradi. Aksincha, g'ovaklik ortganda granula yengillashadi, suv yutish tezligi oshadi, ammo ularning mexanik mustahkamligi pasayadi. Shu sababli, bu uch parametr o'rtasidagi muvozanatni saqlash granulatsiya jarayonining eng muhim vazifalaridan biridir.

Granulaning zichligi (ρ) zarrachalar o'rtasidagi fazoviy joylashuv darajasini ifodalaydi va granulaning jipslashish darajasini ko'rsatadi. Yuqori zichlikdagi granulalarda zarrachalar bir-biriga mahkam joylashadi, bo'sh joylar kam bo'ladi va bu mexanik mustahkamlikni oshiradi. Ammo bu holatda granulaning ichki g'ovaklik darajasi kamayadi, natijada suv kirish qiyinlashadi, tabletkalangan mahsulotning yemirilish va eruvchanlik tezligi sekinlashadi. Past zichlikdagi granulalarda esa aksincha, g'ovaklik ortadi, ular yengilroq bo'ladi, ammo mexanik bosimga chidamliligi past bo'ladi. Shu sababli, granula zichligini 0,6–1,2 g/cm³ oralig'ida ushlab turish optimal hisoblanadi, bu holatda g'ovaklik va mustahkamlik o'rtasida muvozanat ta'minlanadi.

G'ovaklik (ϵ) granulaning ichki tuzilmasida mavjud bo'lgan bo'sh joylarning umumiy hajmga nisbati bilan ifodalanadi. G'ovaklikning ortishi granulalarning suv yutish xususiyatini oshiradi, bu esa tabletkalangan dori shaklining yemirilish tezligini tezlashtiradi. Ammo yuqori g'ovaklik mexanik mustahkamlikni pasaytiradi, chunki zarrachalar orasidagi aloqa nuqtalari soni kamayadi. G'ovaklikning past bo'lishi esa aksincha, granulaning mustahkamligini oshiradi, lekin bu holat ularning biofarmatsevtik faoliyatini cheklaydi. Shuning uchun g'ovaklikning optimal qiymati odatda 25–40% diapazonida tanlanadi. Bu qiymat granula ichida yetarli miqdorda bo'shliq saqlanib, suv diffuziyasini ta'minlaydi, lekin shu bilan birga mexanik barqarorlikni ham saqlaydi.

Mexanik mustahkamlik (σ) granulaning tashqi bosim yoki zarbalarga bardosh berish qobiliyatini ifodalaydi. Mexanik mustahkamlik yuqori bo'lgan granular ishlab chiqarish jarayonida o'z shaklini yo'qotmaydi, siqish vaqtida parchalanmaydi va transportirovka jarayonida deformatsiyalanmaydi. Mustahkamlik zarrachalar orasidagi yopishuv kuchlari, fazali ko'priklarning soni va ularning tabiatiga bog'liqdir. Bu ko'priklar mexanik, diffuzion yoki kristallik tabiatga ega bo'lib, ular granula sirtida yopishtiruvchi modda qotishidan hosil bo'ladi. Agar bu bog'lanishlar mustahkam bo'lsa, granula yuqori bosimga bardosh beradi; aksincha, bog'lanishlar zaif bo'lsa, granula mexanik ta'sirda tez parchalanadi.

Zichlik, g'ovaklik va mexanik mustahkamlik o'rtasidagi o'zaro bog'liqlik murakkab fizik jarayonlar orqali shakllanadi. Zichlik ortganida, zarrachalar orasidagi masofa kamayadi, ular o'zaro ko'proq kontakt nuqtalar hosil qiladi va bu kontaktlarda yopishuv kuchlari kuchayadi. Natijada mexanik mustahkamlik ortadi. Shu bilan birga, zichlikning ortishi g'ovaklikni kamaytiradi, bu esa suvning kirishini qiyinlashtiradi va tabletkalangan mahsulotning eruvchanligini pasaytiradi. Aksincha, g'ovaklikning ortishi granulaning yengilligini oshiradi, suv diffuziyasi tezlashadi, ammo mexanik mustahkamlik pasayadi, chunki zarrachalar orasidagi aloqa nuqtalari soni kamayadi.

Bu o'zaro bog'liqlikni ifodalash uchun amaliyotda turli empirik bog'lanishlar qo'llaniladi. Masalan, granula mexanik mustahkamligi g'ovaklikka teskari proporsional tarzda quyidagicha ifodalanadi:

$$\sigma = \sigma_0 \times e^{(-k\varepsilon)}$$

bu yerda σ – mexanik mustahkamlik, σ_0 – maksimal (nazariy) mustahkamlik, ε – g'ovaklik, k – tajribaviy koeffitsient. Ushbu tenglama shuni ko'rsatadiki, g'ovaklik ortgan sari granulaning mexanik barqarorligi eksponent tarzda kamayadi. Shu sababli, granulatsiya jarayonida g'ovaklikni haddan tashqari oshirmaslik kerak, chunki bu mustahkamlikni sezilarli darajada pasaytiradi.

G'ovaklikning ortishi granulaning haqiqiy zichligi bilan ham teskari bog'liq. Haqiqiy zichlik ortganda g'ovaklik kamayadi, bu esa o'z navbatida mexanik

mustahkamlikni oshiradi. Lekin juda yuqori zichlik granulaning ichki strukturasini haddan tashqari jipslashtirib yuboradi, bu esa diffuzion jarayonlarni sekinlashtiradi va preparatning biofarmatsevtik samaradorligini kamaytiradi. Shu sababli, farmatsevtik ishlab chiqarishda zichlik, g'ovaklik va mexanik mustahkamlik orasidagi muvozanatni saqlash zarur, bu granulaning fizik barqarorligi bilan birga, preparatning tez yoki sekin ta'sirini boshqarish imkonini beradi.

Texnologik jihatdan bu muvozanatni ta'minlash uchun granulatsiya, quritish va siqish bosqichlarida optimal parametrlar tanlanadi. Granulatsiya jarayonida yopishtiruvchi eritma miqdori va aralashtirish intensivligi zarrachalar orasidagi bog'lanish kuchini boshqaradi. Quritish jarayonida esa harorat va havo oqimi tezligi g'ovaklik darajasiga ta'sir qiladi. Yuqori haroratda tez quritish natijasida g'ovaklik ortadi, ammo mexanik mustahkamlik pasayadi; sekin quritish esa aksincha, g'ovaklikni kamaytirib, mustahkamlikni oshiradi. Siqish jarayonida esa bosim darajasi granulalarning zichligi va deformatsion xususiyatlarini belgilaydi.

Zamonaviy farmatsevtik texnologiyada zichlik, g'ovaklik va mustahkamlik o'rtasidagi o'zaro bog'liqlikni o'rganish uchun eksperimental va matematik modellashtirish usullari qo'llanilmoqda. Finite Element Analysis (FEA) va Discrete Element Method (DEM) modellar granulalarning deformatsiyasi va jipslanish jarayonlarini aniqlash imkonini beradi. Ushbu modellarda har bir zarracha alohida hisoblanadi, ularning o'zaro to'qnashishi, deformatsiyasi va kuch taqsimoti raqamli tarzda tahlil qilinadi. Bu yondashuv yordamida optimal zichlik va g'ovaklik diapazoni aniqlanadi, natijada mexanik barqarorlikni saqlab qolgan, lekin eruvchanligi yuqori bo'lgan granulalar ishlab chiqiladi.

Amaliy nuqtai nazardan, granula zichligi, g'ovakligi va mexanik mustahkamlik o'rtasidagi muvozanat dori vositasining turiga bog'liq holda o'rnatiladi. Masalan, tez eruvchan tabletkalar uchun g'ovaklik yuqori, zichlik past bo'lishi maqsadga muvofiq, chunki bu holatda suv kirishi tezlashadi va preparat tez yemiriladi. Uzoq ta'sirli (prolongatsiyalangan) dori shakllarida esa, aksincha, zichlik yuqori, g'ovaklik past bo'ladi, bu faol moddaning sekin chiqishini ta'minlaydi. Shu tarzda,

granula strukturasiining fizik parametrlarini boshqarish orqali dori shaklining farmakokinetik profili ilmiy asosda tartibga solinadi.

Xulosa qilib aytganda, granula zichligi, g'ovakligi va mexanik mustahkamlik o'zaro bog'langan uchlik tizimni tashkil etadi. Bu parametrlar o'rtasidagi muvozanat granulatsiya jarayonining barqarorligini, tabletkalash samaradorligini va yakuniy mahsulot sifatini belgilaydi. Zichlikning ortishi mustahkamlikni oshirib, g'ovaklikni kamaytiradi; g'ovaklikning ortishi esa suv yutilishini yaxshilab, lekin mexanik barqarorlikni pasaytiradi. Shu sababli, farmatsevtik texnologiyada bu ko'rsatkichlarning optimal nisbatini aniqlash dori vositalarining texnologik barqarorligi va terapevtik samaradorligini ta'minlashning eng muhim sharti hisoblanadi.

3.4. Zamonaviy granulatsiya uskunalari: fluidizatsion, vibro, ekstruderli tizimlar.

Zamonaviy farmatsevtik ishlab chiqarishda granulatsiya jarayonini yuqori aniqlik, takrorlanuvchanlik va sifat bilan amalga oshirish uchun maxsus ishlab chiqilgan texnologik uskunar qo'llaniladi. Bu uskunar jarayonni mexanizatsiyalash, avtomatlashtirish va nazorat qilish imkonini beradi, natijada granulaning fizik xossalari – o'lchami, shakli, zichligi, g'ovakligi va mexanik mustahkamligi – qat'iy boshqariladi. Granulatsiya jarayonida ishlatiladigan uskunar funksional tamoyiliga ko'ra nam granulatsiya, quruq granulatsiya va yuqori tezlikli (intensiv) granulatsiya tizimlariga bo'linadi. Har bir tur o'zining texnologik mexanizmi, energiya sarfi va ishlab chiqarish unumdorligiga ko'ra farqlanadi.

Nam granulatsiya uchun mo'ljallangan zamonaviy uskunar jarayonning barcha bosqichlarini — aralashtirish, yopishtiruvchi eritmani kiritish, granulalarning o'sishi va quritishni — yagona tizimda amalga oshiradi. Eng ko'p qo'llaniladigan uskunalaridan biri yuqori tezlikli granulyator (High Shear Mixer Granulator) hisoblanadi. Ushbu apparat silindrsimon reaktor, pervanel aralashtirgich va

yordamchi kesuvchi pichoqdan tashkil topgan bo‘ladi. Aralashtirgich massaning umumiy harakatini ta’minlaydi, kesuvchi pichoq esa yirik granulalarni mayda zarrachalarga ajratib, o‘lchamning bir xilligini saqlaydi. Yopishtiruvchi eritma purkagich nozullar orqali reaktor ichiga teng taqsimlanadi. Bu jarayon natijasida zarrachalar bir xil namlanadi, yadrolanish barqaror kechadi va granula sferik shaklga ega bo‘ladi. Yuqori tezlikli granulyatorlarning afzalligi — granulatsiya jarayonining qisqa davom etishi (odatda 5–10 daqiqa), energiya samaradorligi va granula sifatining yuqori darajada bir xilligidir.



Fluidizatsion granulyatorlar (Fluid Bed Granulators) esa hozirgi zamon farmatsevtik texnologiyada eng ilg‘or uskunalar sirasiga kiradi. Ushbu uskunalarda granula hosil bo‘lishi havo oqimi yordamida amalga oshiriladi. Qurilma ichiga joylashtirilgan kukun zarrachalari pastdan yuqoriga yo‘nalgan issiq havo oqimi ta’sirida muallaq holatda ushlab turiladi, shu jarayonda yopishtiruvchi eritma yuqoridan purkaladi. Havo oqimi zarrachalarni doimiy harakatda ushlab turgani sababli, suyuqlik har bir zarracha sirtiga teng taqsimlanadi, yadrolanish va o‘shish

jarayonlari bir maromda kechadi. Quritish ham xuddi shu tizimda amalga oshadi, bu esa jarayonni bir bosqichda tugatishga imkon beradi. Fluidizatsion uskunalar yordamida olingan granulalar sferik, bir xil o'lchamda, optimal g'ovaklik va yuqori mexanik barqarorlikka ega bo'ladi.

Yuqori tezlikli va fluidizatsion granulyatorlardan tashqari, zamonaviy farmatsevtik korxonalarda integratsiyalashgan granulatsiya tizimlari keng qo'llanilmoqda. Bunday tizimlarda granulatsiya, quritish, elash va chang ajratish jarayonlari yagona yopiq siklda amalga oshiriladi. Bu yondashuv changlanishni kamaytiradi, atrof-muhit ifloslanishini oldini oladi va mahsulotning sterilligini saqlaydi. Avtomatik boshqaruv tizimi (PLC – Programmable Logic Controller) yordamida harorat, havo bosimi, aralashtirish tezligi va purkash tezligi uzluksiz nazorat qilinadi, bu esa jarayonni to'liq takrorlanuvchan qiladi.

Quruq granulatsiya uchun mo'ljallangan zamonaviy uskunalar orasida valikli presslar (Roller Compactors) alohida o'rin tutadi. Ushbu uskunalar kukunni bosim ostida siqib, briket yoki lenta shaklida zichlashtiradi. Keyinchalik bu lentadan kerakli o'lchamdagi granulalar olinadi. Quruq granulyatorlarda ikki parallel aylanuvchi valik mavjud bo'lib, ular orasida kukun jipslanadi. Bosim darajasi 50 dan 200 MPa gacha bo'lishi mumkin. Zamonaviy modellarda valiklar orasidagi masofa sensorlar yordamida nazorat qilinadi, bu siqilish darajasini aniq boshqarish imkonini beradi. Roller kompaktorlar solvent ishlatilmaydigan, issiqlikka sezgir moddalardan granula tayyorlashda eng qulay uskunalaridir.

Nam granulatsiyada ishlatiladigan yana bir ilg'or uskunalar guruhi — planetar mikserlar (Planetary Mixers) hisoblanadi. Ushbu apparatlar harakatlanadigan aralashtirgich va aylanuvchi idishdan iborat bo'lib, har ikkala komponent qarama-qarshi yo'nalishda aylanadi. Natijada zarrachalar intensiv mexanik ta'sir ostida bir-biriga aralashadi va yopishtiruvchi modda butun massa bo'ylab bir xilda tarqaladi. Planetar mikserlarning afzalligi — yirik hajmli aralashmalarni qisqa vaqt ichida bir xil darajada tayyorlash imkoniyatidir. Ular ayniqsa yuqori viskozlikka ega formulalar bilan ishlashda samarali.

Zamonaviy granulatsiya uskunalarning muhim xususiyati – ularning avtomatlashtirilgan nazorat tizimlari bilan jihozlanganligidir. Process Analytical Technology (PAT) konsepsiyasi asosida ishlab chiqilgan granulyatorlar granula o'lchami, namlik miqdori, harorat va havo bosimini real vaqt rejimida aniqlaydi. Lazer difraksiyasi, infraqizil spektroskopiya (NIR), termogravimetrik sensorlar va optik modullar yordamida jarayon parametrlaridagi o'zgarishlar avtomatik qayd qilinadi va boshqaruv tizimiga uzatiladi. Shu tarzda granulatsiya jarayoni inson aralashuvisiz doimiy optimallashtiriladi, bu esa partiyalar o'rtasidagi sifat tafovutlarini kamaytiradi.

Bundan tashqari, farmatsevtik ishlab chiqarishda vibratsion granulyatorlar va rotatsion ekstruder-granulyatorlar ham qo'llanilmoqda. Vibratsion granulyatorlar yuqori chastotali tebranishlar yordamida nam massani elak orqali o'tkazadi, natijada bir xil shaklli va o'lchamdagi granula hosil bo'ladi. Ekstruder-granulyatorlarda esa nam massa vintli mexanizm yordamida tor teshiklardan siqib chiqariladi va chiqishda kesuvchi pichoqlar yordamida kerakli uzunlikdagi granulalar olinadi. Bu usul ayniqsa suyuqlikka sezgir moddalar uchun mos keladi, chunki suyuqlik miqdori minimal ishlatiladi.

Fluidizatsion quritish granulyatorlarida yuqori samaradorlikka erishish uchun ko'p pog'onali havo taqsimlash tizimlari, antistatik filtrlar va issiqlikni qayta ishlatish modullari o'rnatilgan. Bunday tizimlar energiya sarfini kamaytiradi, havodagi changni filtrlab chiqaradi va jarayonni ekologik xavfsiz holatda olib boradi. Shu bilan birga, granula hosil bo'lishining bir xilligi va quritishning to'liq amalga oshirilishi ta'minlanadi.

Zamonaviy granulyatorlarning konstruktsiyasi, odatda, zanglamas po'latdan tayyorlanadi, ularning barcha ish yuzalari silliq va gigienik talablarga javob beradi. Asboblarning demontaj qilinadigan qismlari tez tozalanadi, bu esa farmatsevtik ishlab chiqarishdagi GMP (Good Manufacturing Practice) standartlariga to'liq moslikni ta'minlaydi. Ba'zi modellarda vakuum tizimi mavjud bo'lib, u changlanishni kamaytiradi va yopishtiruvchi moddani barqaror tarzda purkash imkonini beradi.

Zamonaviy granulatsiya uskunalarining afzalliklari orasida yuqori ishlab chiqarish unumdorligi, granula sifatining barqarorligi, energiya samaradorligi, xavfsizlik darajasi va ekologik muvofiqlik alohida ta'kidlanadi. Shu bilan birga, bunday tizimlar modullik prinsipi asosida qurilgan bo'lib, ularni turli dori shakllari uchun moslashtirish mumkin. Masalan, bir xil granulyator tizimi yordamida tabletkalar, kapsulalar, saqich tabletkalar yoki suspenziyalar uchun granula tayyorlash mumkin.

Xulosa qilib aytganda, zamonaviy granulatsiya uskunalari farmatsevtik texnologiyada sifatni nazorat qilish, ishlab chiqarishni avtomatlashtirish va mahsulot barqarorligini ta'minlashda inqilobiy ahamiyat kasb etmoqda. Yuqori tezlikli, fluidizatsion, valikli va ekstruder tipidagi granulyatorlar yordamida granula shakllanishi, o'sishi va mustahkamlanish jarayonlari aniq boshqariladi. Bunday texnologik yechimlar dori vositalarining fizik va biofarmatsevtik ko'rsatkichlarini yaxshilaydi, ishlab chiqarish jarayonini energiya tejamkor, ekologik toza va samarali tizimga aylantiradi. Shu bois, zamonaviy granulyatorlar farmatsevtik ishlab chiqarishning innovatsion rivojlanish yo'nalishlaridan biri sifatida muhim strategik ahamiyat kasb etadi.

Zamonaviy farmatsevtik texnologiyada granulatsiya jarayonining samaradorligi, mahsulot sifatining bir xilligi va ishlab chiqarishning takrorlanuvchanligi asosan ishlatiladigan uskunalarning texnik darajasi va ularning jarayonni nazorat qilish imkoniyatlariga bog'liqdir. So'nggi yillarda granulatsiya texnologiyasi jadal rivojlanib, yuqori texnologik uskunarlar – fluidizatsion, vibro va ekstruderli tizimlar – farmatsevtik sanoatda keng miqyosda joriy etilmoqda. Ushbu uskunarlar granulatsiya jarayonining har bir bosqichini: aralashtirish, yopishtiruvchi modda kiritish, yadrolanish, o'sish, quritish va mustahkamlashni yuqori aniqlik bilan, avtomatik boshqaruv asosida amalga oshirish imkonini beradi. Bunday tizimlarning joriy etilishi ishlab chiqarish jarayonining barqarorligini, ekologik xavfsizligini, energiya tejamkorligini va, eng asosiysi, dori vositalarining sifat ko'rsatkichlarini sezilarli darajada oshirishga xizmat qilmoqda.

Fluidizatsion granulatsiya tizimlari hozirgi farmatsevtik ishlab chiqarishda eng ilg'or va keng qo'llaniladigan texnologiyalardan biri hisoblanadi. Ushbu tizimning ishlash prinsipi gaz (odatda havo) oqimining zarrachalarni pastdan yuqoriga qarab harakatga keltirishi natijasida yuzaga keladigan "suzuvchi qatlam" (fluidizatsiya) holatiga asoslanadi. Granulatsiya uchun mo'ljallangan kukun yoki chang moddalar qurilmaning pastki qismidan o'tuvchi issiq havo oqimi ta'sirida havoda muallaq holda saqlanadi, shu paytda yuqoridan yopishtiruvchi eritma maxsus nozullar orqali purkaladi. Suyuqlik har bir zarracha sirtiga teng taqsimlanadi, zarrachalar orasida yopishuv kuchlari paydo bo'ladi va yadrolanish jarayoni boshlanadi. Issiq havo bir vaqtning o'zida quritish vazifasini bajaradi, natijada suyuqlik bug'lanadi va sferik shaklli, mustahkam granulalar hosil bo'ladi.

Fluidizatsion granulyatorlarning asosiy afzalligi – jarayonning yuqori nazoratlilikligi va bir xillikning mukammal ta'minlanishidir. Ularning konstruksiyasi odatda vertikal silindrsimon kameradan iborat bo'lib, pastki qismida havo taqsimlash panjarasi, yuqorida esa purkagich tizimi o'rnatilgan bo'ladi. Havo oqimi tezligi va harorati, eritma purkash tezligi, nozullarning burchagi va havo bosimi kompyuter boshqaruvi yordamida aniq tartiblanadi. Fluidizatsion tizimda havo tezligi juda muhim parametr hisoblanadi: agar u juda past bo'lsa, zarrachalar muallaq holatda ushlab turilmaydi va bir-biriga yopishib qoladi; agar havo tezligi ortiqcha bo'lsa, zarrachalar qurilma devoriga uriladi, parchalanadi yoki tizimdan chiqarilib ketadi. Shu sababli, optimal havo tezligi zarrachalar diametri, zichligi va namlik miqdoriga mos holda tanlanadi.

Fluidizatsion tizimlar granulatsiya, quritish va qoplama jarayonlarini yagona qurilma doirasida amalga oshirish imkonini beradi. Quritish jarayonida havo harorati 40–60°C oralig'ida saqlanadi, bu esa dori moddaning termik degradatsiyasini oldini oladi. Granula ichidagi namlik miqdori 1–3% gacha kamaygach, jarayon avtomatik tarzda to'xtatiladi. Shu bilan birga, fluidizatsion tizimlarda chang hosil bo'lish minimal darajaga yetkaziladi, bu esa mahsulot yo'qotilishini kamaytiradi va ekologik xavfsizlikni ta'minlaydi.

Zamonaviy fluidizatsion granulyatorlarda Process Analytical Technology (PAT) konsepsiyasi joriy etilgan bo'lib, jarayon davomida granula o'lchami, namlik miqdori, havo bosimi, havo harorati va suyuqlik purkash tezligi real vaqt rejimida infraqizil spektroskopiya yoki lazer difraksiyasi orqali nazorat qilinadi. Ushbu tizimlar granula hosil bo'lish jarayonidagi istalgan o'zgarishni aniqlab, apparat parametrlarini avtomatik tarzda optimallashtiradi. Natijada granula o'lchami, g'ovakligi va mexanik barqarorligi yuqori darajada bir xil bo'ladi.

Vibrogranulyatorlar ham zamonaviy farmatsevtik ishlab chiqarishning muhim texnologik qurilmalari sirasiga kiradi. Ularning ishlash prinsipi yuqori chastotali tebranishlar yordamida kukun yoki nam massa zarrachalarini elak teshiklaridan o'tkazish va sferik granulalar hosil qilishga asoslangan. Vibrogranulyatorlarda vibratsiya energiyasi mexanik kuchlarning o'rnini bosadi: bu energiya nam massani elak yuzasida bir tekis taqsimlaydi, zarrachalar o'zaro to'qnashadi va kerakli o'lchamdagi granulalar ajraladi. Ushbu tizimlarda tebranish chastotasi, amplituda va davomiylik jarayonning samaradorligini belgilovchi asosiy parametrlardir. Tebranish chastotasi juda past bo'lsa, massa elakdan o'tmaydi va yirik bo'laklar hosil bo'ladi; juda yuqori chastotada esa massa elakdan shiddat bilan o'tib, mayda, notekis granulalar paydo bo'ladi. Shu sababli, har bir formulatsiya uchun optimal tebranish chastotasi (odatda 30–50 Gts) tajribaviy tarzda aniqlanadi.

Vibrogranulyatorlarning asosiy afzalliklari — ularning konstruktiv soddaligi, texnik xizmat ko'rsatish qulayligi va energiya sarfining pastligidir. Bu uskunalar kichik va o'rta hajmli ishlab chiqarish korxonalarida, shuningdek, laboratoriya sharoitida tajriba o'tkazishda juda foydali. Vibrogranulyatsiya usuli solvent ishlatilmaydigan yoki yopishtiruvchi modda minimal miqdorda qo'llaniladigan formulalar uchun ayniqsa mos keladi. Bunday tizimlar yordamida olingan granulalar shakli jihatdan sferik, o'lcham jihatidan bir xil, sirt silliqligi yuqori bo'ladi, ammo ularning mexanik mustahkamligi fluidizatsion granulalarga nisbatan biroz past bo'lishi mumkin. Shu sababli, vibrogranulyatsiya natijasida olingan granulalar ko'pincha qo'shimcha quritish yoki qoplama bosqichidan o'tkaziladi.

Zamonaviy vibrogranulyatorlar mikroprotessorli boshqaruv tizimi bilan jihozlangan bo'lib, tebranish chastotasi, vaqt va elakning o'lcham parametrlari avtomatik nazorat qilinadi. Ayrim modellarda vibratsion kamera haroratini ham boshqarish mumkin, bu esa issiqlikka sezgir moddalar bilan ishlash imkonini beradi. Ushbu uskunalarda chang hosil bo'lish minimal, mahsulot yo'qotilishi esa juda past bo'ladi.

Ekstruderli granulyatsiya tizimlari esa farmatsevtik texnologiyada yuqori viskozlikka ega yoki namlanish qiyin bo'lgan moddalardan granula olish uchun eng samarali usullardan biri sifatida e'tirof etiladi. Ekstruder-granulyatorlarning ishlash prinsipi plastifikatsiyalangan nam massani mexanik kuch yordamida tor teshiklardan (matritsa) siqib chiqarish va chiqishda kesuvchi pichoqlar yordamida kerakli uzunlikdagi granular hosil qilishga asoslanadi. Ushbu usulda granular o'lchami teshik diametriga, kesish tezligiga va massaning viskozligiga bog'liq. Ekstruder tizimlar odatda gorizontaal yoki vertikal vintli mexanizmga ega bo'lib, vint massani siqadi, homogenizatsiya qiladi va matritsa orqali chiqaradi.

Ekstruderli tizimlarning afzalligi shundaki, ular yuqori yopishqoq, qiyin aralashadigan, namlikka sezgir yoki suyuqlik miqdori minimal bo'lgan formulalar bilan ishlash imkonini beradi. Jarayon davomida issiqlik ta'siri minimal bo'lgani sababli, termolabil moddalar o'z barqarorligini saqlab qoladi. Granular sferik



shaklda, bir xil o'lchamda hosil bo'ladi va ularning mexanik mustahkamligi yuqori bo'ladi.

Zamonaviy ekstruder-granulyatorlar ikki asosiy turga bo'linadi: vidali (screw-type) va halqali (ring-die) tizimlar. Vidali ekstruderlar odatda yuqori bosimli tizimlarda ishlaydi, ular kukunni siqish va plastifikatsiyalash orqali uzluksiz chiqishni ta'minlaydi. Halqali ekstruderlar esa past bosimli sharoitda ishlaydi, ular yumshoq

granulalar tayyorlash uchun qo'llaniladi. Har ikki turdagi tizimlarda kesuvchi pichoqlar granula uzunligini nazorat qiladi, natijada o'lcham taqsimoti bir xil bo'ladi.

Ekstruderli tizimlarda jarayonni avtomatik boshqarish uchun zamonaviy sensor tizimlari o'rnatilgan bo'lib, bosim, moment, harorat, aylanish tezligi va chiqish miqdori uzluksiz monitoring qilinadi. Bu tizimlar Process Analytical Technology (PAT) kontseptsiyasi asosida ishlab chiqilgan bo'lib, granula o'lchami va shaklining barqarorligini real vaqt rejimida saqlab turadi. Ekstruderli usulda olingan granulalar keyinchalik fluidizatsion quritish yoki vibratsion saralash tizimlarida qayta ishlanadi, bu esa yakuniy mahsulot sifatini yanada oshiradi.

Xulosa qilib aytganda, fluidizatsion, vibro va ekstruderli granulatsiya tizimlari zamonaviy farmatsevtik ishlab chiqarishda jarayonni to'liq avtomatlashtirish, sifatni real vaqt rejimida nazorat qilish va granula xossalarini ilmiy asosda boshqarish imkonini beradi. Fluidizatsion tizimlar bir xilda quritilgan, mexanik jihatdan barqaror va sferik granulalar tayyorlashda eng samarali hisoblanadi; vibrogranulyatorlar oddiy, iqtisodiy va ekologik toza jarayonni ta'minlaydi; ekstruderli tizimlar esa yuqori yopishqoq va murakkab formulali moddalarni qayta ishlash uchun ideal yechimdir. Ushbu texnologik yondashuvlarning integratsiyasi farmatsevtik ishlab chiqarishda yangi bosqich – barqaror, nazorat qilinadigan va energiya samarador granulatsiya tizimlari davrini boshlab berdi, bu esa dori vositalarining sifatini, biofarmatsevtik xossalarini va terapevtik samaradorligini yuqori darajada ta'minlashga xizmat qiladi.

IV BOB. GRANULATSIYA JARAYONLARINING TABLETKA SIFATIGA TA'SIRI.

4.1. Tabletkalarning fizik-mexanik ko'rsatkichlari: mustahkamlik, yemirilish, abrazivlik.

Tabletkalarning fizik-mexanik xossalari farmatsevtik ishlab chiqarish jarayonida dori shaklining texnologik va biofarmatsevtik sifatini aniqlovchi eng muhim parametrlar sirasiga kiradi. Ushbu ko'rsatkichlar orasida tabletkalarning

mexanik mustahkamligi alohida o'rin tutadi, chunki u nafaqat tabletkalash jarayonining to'g'ri olib borilganligini, balki yakuniy mahsulotning tashish, saqlash va ishlatish jarayonlarida o'z shaklini saqlab qolish qobiliyatini ham ifodalaydi. Tabletkalarning mexanik mustahkamligi — bu ularning tashqi kuchlar, bosim va zarbalar ta'sirida parchalanmasdan yoki sinmasdan o'z yaxlitligini saqlab qolish xususiyati bo'lib, u dori vositasining fizik barqarorligini ta'minlovchi asosiy omillardan biridir.

Tabletkalarning mustahkamligi bevosita granulatsiya jarayonining sifatiga, granulaning zichligi, g'ovakligi, zarracha o'lchami, namlik darajasi va bir xil taqsimlanishiga bog'liq bo'ladi. Agar granulalar haddan tashqari g'ovak bo'lsa, ular siqish vaqtida deformatsiyalanib, mustahkam bog'lanish hosil qilolmaydi, natijada tabletkalar bosim ta'sirida tez parchalanadi. Aksincha, juda zich granulalarda havo yutish qobiliyati pasayadi, bu esa siqilish paytida zarrachalar orasida plastiklikni kamaytiradi va tabletkalar mo'rt, sinuvchan holatga keladi. Shu sababli, tabletkalarning optimal mexanik xususiyatlarini ta'minlash uchun granulatsiya jarayonida zarrachalar o'lchami, yopishtiruvchi miqdori va quritish harorati qat'iy muvofiqlashtirilgan bo'lishi zarur.

Mexanik mustahkamlikni belgilovchi asosiy jarayon — bu tabletkalash (presslash) paytidagi zarrachalar o'rtasida yuzaga keladigan adgeziya va koheziya kuchlaridir. Tabletkalash jarayonida har bir zarracha deformatsiyalanib, o'zaro jipslashadi va kontakt nuqtalar hosil qiladi. Bu nuqtalarda mexanik, diffuzion yoki kristallik bog'lanishlar paydo bo'ladi. Mexanik bog'lanish zarrachalarning geometrik notekisligi natijasida yuzaga keladi, diffuzion bog'lanish esa zarracha sirtlaridagi molekulalarning o'zaro harakati va diffuziyasi bilan ta'minlanadi. Kristallik bog'lanishlar esa yopishtiruvchi moddaning bug'lanishi yoki qotishi natijasida vujudga keladi. Ushbu bog'lanishlarning soni va mustahkamligi tabletkalarning umumiy mexanik barqarorligini belgilaydi.

Tabletkalarning mustahkamligi farmatsevtik ishlab chiqarishda turli sinov usullari orqali aniqlanadi. Eng keng qo'llaniladigan usul — bu tabletkalarning ezilish kuchini (crushing strength) o'lchashdir. Bunda maxsus qurilma yordamida

tabletkaga bosim qo'llaniladi va u sinmaguncha bosim darajasi o'lchanadi. Olingan qiymat odatda Nyuton (N) birliklarida ifodalanadi. Mustahkamlikning optimal diapazoni tabletkalarning turiga bog'liq: og'izda tez eriydigan tabletkalar uchun 30–60 N, odatiy peroral tabletkalar uchun 70–120 N, uzoq ta'sirli tabletkalar uchun esa 120–200 N oralig'ida bo'lishi kerak.

Tabletkalarning mexanik mustahkamligini baholashda yana bir muhim ko'rsatkich — ularning mo'rtligi (friability) hisoblanadi. Bu ko'rsatkich tabletkalarning tashish yoki mexanik silkinishlar paytida massaning yo'qotilishi bilan baholanadi. Friabilator qurilmasida tabletkalar ma'lum vaqt davomida aylantiriladi, so'ng ularning umumiy massasi kamayish foizi aniqlanadi. Massaning yo'qotilishi 1% dan oshmasligi kerak, aks holda tabletkalar yetarlicha barqaror emas, degan xulosa chiqariladi. Shu tarzda mexanik mustahkamlik va mo'rtlik o'rtasidagi muvozanat tabletkalarning optimal texnologik xossalarini belgilaydi.

Granulatsiya jarayonining tabletkalar mustahkamligiga ta'siri juda chuqurdir. Nam granulatsiyada yopishtiruvchi eritma miqdori ortganda, zarrachalar orasida mustahkam bog'lanishlar hosil bo'ladi, natijada tabletkalarning mustahkamligi ortadi. Ammo haddan tashqari ko'p yopishtiruvchi modda qo'llanilsa, tabletkalar juda qattiq bo'lib, suvda yomon yemiriladi. Quruq granulatsiyada esa bosim bilan siqish jarayonida hosil bo'lgan granula strukturasi zichligi tabletkalarning mexanik barqarorligini ta'minlaydi, lekin bu usulda g'ovaklik past bo'lgani sababli, preparatning eruvchanlik tezligi sekinlashadi. Shu sababli, har bir texnologik usulda mustahkamlik va biofarmatsevtik xossalar o'rtasida optimal muvozanat tanlanadi.

Tabletkalarning mexanik xususiyatlariga nafaqat granulatsiya usuli, balki kukun zarrachalarining deformatsion xususiyatlari ham kuchli ta'sir ko'rsatadi. Zarrachalar siqilish paytida elastik, plastiklik yoki mo'rtlik holatida bo'lishi mumkin. Elastik zarrachalar bosim olib tashlangach, dastlabki shakliga qaytadi va bu tabletkalarning ichki tuzilmasida yoriqlar paydo bo'lishiga olib keladi. Plastiklikka ega zarrachalar esa deformatsiya paytida o'z shaklini saqlamaydi, balki doimiy ravishda o'zaro jipslashadi va mustahkam bog'lanish hosil qiladi. Shu

bois, farmatsevtik amaliyotda plastiklik xususiyatiga ega yordamchi moddalar (masalan, mikrokristallik tsellyuloza, kraxmal, talk, laktuloza) ko'p qo'llaniladi.

Tabletkalarning mustahkamligiga yana bir muhim omil — siqish bosimi darajasi ham sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Bosim oshgan sari zarrachalar orasidagi bo'shliqlar kamayadi, jipslashish ortadi va tabletkalarning mustahkamligi ortadi. Biroq haddan tashqari yuqori bosimda zarrachalar orasidagi plastiklik yo'qoladi, bu esa tabletkalarning ichki strukturasi stresslar hosil bo'lishiga olib keladi va natijada ular mo'rtlashadi. Shu sababli, tabletkalashda bosim darajasi tajribaviy yo'l bilan aniqlanadi, u o'rtacha 80–120 MPa atrofida bo'lishi maqsadga muvofiqdir.

Tabletkalarning mexanik xossalari saqlash sharoitlariga ham sezilarli darajada bog'liq. Yuqori namlik yoki harorat ta'sirida tabletkalarda gigroskopik o'zgarishlar ro'y beradi, ularning sirtida suyuqlik pardasi hosil bo'ladi, bu esa zarrachalar orasidagi bog'lanishlarni zaiflashtiradi. Natijada tabletkalar sinuvchan bo'lib qoladi yoki o'z shaklini yo'qotadi. Shu sababli, dori vositalarini quruq, 15–25°C haroratda va 40–60% nisbiy namlikda saqlash tavsiya etiladi.

Zamonaviy farmatsevtik ishlab chiqarishda tabletkalarning mustahkamligini oshirish uchun bir qator innovatsion yondashuvlar qo'llanilmoqda. Ulardan biri — nanozarrachalar asosidagi bog'lovchi tizimlardan foydalanishdir. Bunday tizimlarda yopishtiruvchi modda sifatida polimer nanodispersiyalar (masalan, polivinilpirrolidon, gidroksipropil metilsellyuloza) qo'llaniladi. Bu moddalar zarracha sirtida bir xil taqsimlanadi, ular orasida ko'prik hosil qiladi va tabletkalarning mexanik barqarorligini sezilarli oshiradi. Yana bir yondashuv — qoplama (coating) texnologiyalaridir, bunda tabletkalar yuzasiga yupqa, ammo elastik plyonka qoplanadi. Bu qoplama tashqi mexanik zarbalarga qarshi himoya qiladi va tashish vaqtida sinish xavfini kamaytiradi.

Tabletkalarning mexanik xususiyatlari ularning biofarmatsevtik ko'rsatkichlariga ham bevosita ta'sir qiladi. Yuqori mustahkamlikdagi tabletkalar suv bilan aloqada sekin yemiriladi, bu esa faol moddaning chiqarilishini kechiktiradi. Shu sababli, tez ta'sir qiluvchi preparatlar uchun o'rtacha mustahkamlikdagi tabletkalar tanlanadi, uzoq ta'sirli preparatlar uchun esa yuqori bosim ostida siqilgan mustahkam

tabletkalar tayyorlanadi. Shu tarzda, mexanik barqarorlik farmakokinetik jarayonlarni boshqaruvchi asosiy texnologik omil sifatida namoyon bo‘ladi.

Xulosa qilib aytganda, tabletkalarning mexanik mustahkamligi ularning ishlab chiqarish texnologiyasidagi eng muhim sifat ko‘rsatkichidir. U granulaning fizik holatiga, zarracha o‘lchamiga, yopishtiruvchi modda miqdoriga, siqish bosimiga va quritish rejimiga bog‘liq holda shakllanadi. Mustahkamlikni orttirish jarayoni har doim biofarmatsevtik xususiyatlar bilan muvozanatda bo‘lishi kerak, chunki haddan tashqari qattiq tabletkalar yomon eriydi, juda mo‘rt tabletkalar esa transportirovka vaqtida parchalanadi. Shu sababli, tabletkalarning mexanik barqarorligini ta‘minlash farmatsevtik texnologiyaning ilmiy asoslangan, nazorat ostidagi eng muhim bosqichlaridan biri hisoblanadi.

Tabletkalarning fizik-mexanik ko‘rsatkichlari orasida yemirilish jarayoni ularning biofarmatsevtik samaradorligini belgilovchi eng muhim bosqichlardan biridir, chunki har qanday peroral dori shaklining terapevtik ta‘siri tabletkalarning organizmga tushgach, qancha tez parchalanib, faol modda qanchalik tez ajralishiga bog‘liqdir. Tabletkalarning yemirilish xususiyati deganda, ular suyuqlik muhitida (odatda suv, sun‘iy oshqozon yoki ichak suyuqligi) o‘z strukturaviy yaxlitligini yo‘qotib, kichik bo‘laklarga yoki granulalarga ajralish qobiliyati tushuniladi. Bu jarayon dori vositasining keyingi bosqichi – eruvchanlik va diffuziya jarayonining boshlanishi uchun zarur bo‘lgan dastlabki mexanik bosqichni tashkil etadi. Shu boisdan, farmatsevtik texnologiyada yemirilish ko‘rsatkichini to‘g‘ri boshqarish va nazorat qilish dori shaklining biologik kirishuvchanligi (bioavailability) hamda terapevtik samaradorligini kafolatlaydi.

Tabletkalarning yemirilish jarayoni ko‘plab fizik, kimyoviy va texnologik omillarga bog‘liq bo‘lib, ular orasida granulatsiya jarayonining sifati, zarracha o‘lchami, g‘ovaklik darajasi, yopishtiruvchi va parchalanishni ta‘minlovchi moddalar miqdori, siqish bosimi, tabletkalash texnologiyasi hamda yordamchi moddalarning gidrofil yoki gidrofob tabiatdagi xususiyatlari hal qiluvchi rol o‘ynaydi. Tabletkalash bosimining ortishi bilan zarrachalar orasidagi bo‘shliqlar kamayadi, bu esa suvning kirish tezligini pasaytiradi, natijada tabletkalarning

yemirilish va eruvchanlik tezligi sekinlashadi. Aksincha, g'ovak struktura va past siqish bosimi ostida tayyorlangan tabletkalar suvni tez singdiradi, ular ichida gidratatsiya jarayoni tez kechadi va tabletkalar qisqa vaqt ichida yemiriladi. Shu sababli, har bir farmatsevtik formulatsiya uchun yemirilish vaqtining optimal diapazoni mavjud bo'lib, u odatda 5–30 daqiqa oralig'ida saqlanadi, ammo bu ko'rsatkich dori shaklining turiga bog'liq ravishda o'zgaradi.

Tabletkalarning yemirilish mexanizmi murakkab fizik-kimyoviy jarayonlar yig'indisidan iborat bo'lib, u bir necha bosqichda kechadi: suvning tabletkaga kirishi, zarrachalarning shishishi, yopishtiruvchi moddaning bo'shashuvi, ichki stresslarning paydo bo'lishi va oxir-oqibatda strukturaning parchalanishi. Birinchi bosqichda suv kapillyar kuchlar ta'sirida g'ovak struktura orqali tabletkaga kiradi. Bu jarayon suvning sirt tarangligi, granulalarning g'ovakligi va gidrofilik darajasiga bog'liq. Suv tabletkaga kirganidan so'ng, parchalanishni ta'minlovchi moddalar (disintegrantlar) shishadi va zarrachalar orasidagi bog'lanishlarni buzadi. Ushbu jarayonda asosan natriy krosskarmelloza, krosprovidon, natriy kraxmal glikolat, mikrokristallik tsellyuloza kabi moddalarning roli katta, chunki ular suv bilan tez reaksiyaga kirishib, o'z hajmini bir necha baravar oshiradi va bu ichki bosimning ortishiga olib keladi.

Parchalanish jarayonining intensivligi tabletkada ishlatilgan yordamchi moddalar tabiatiga ham bevosita bog'liq. Masalan, gidrofilik moddalardan tayyorlangan tabletkalar suvni tez singdiradi va tez yemiriladi, gidrofob moddalarga ega tabletkalar esa suvni yomon o'tkazadi, natijada yemirilish sekinlashadi. Shu sababli, dori formulalarida gidrofob komponentlar (masalan, stearin kislota, magniy stearat) minimal miqdorda ishlatiladi yoki ularning ta'sirini kompensatsiyalash uchun parchalanishni tezlashtiruvchi moddalarning foiz miqdori oshiriladi.

Tabletkalarning yemirilish tezligi granulatsiya jarayonining sifatiga ham bevosita bog'liq. Nam granulatsiyada granulalar sferik shaklda va o'rtacha g'ovaklikda hosil bo'lsa, tabletkalar suvni bir tekis singdiradi va barqaror yemiriladi. Quruq granulatsiyada esa granulalar juda zich bo'lganligi sababli, suvning diffuziyasi

sekinlashadi, bu esa yemirilish vaqtining uzayishiga olib keladi. Shu sababli, tabletkalar ishlab chiqarishda granulatsiya parametrlarini — yopishtiruvchi miqdorini, quritish haroratini, aralashtirish vaqtini va zarracha o'lchamlarini — qat'iy nazorat qilish zarur.

Yemirilish jarayonining texnologik jihatdan to'g'ri kechishini ta'minlash uchun tabletkalarga maxsus parchalanishni tezlashtiruvchi moddalar kiritiladi. Bu moddalar ikki asosiy guruhga bo'linadi: shishuvchi disintegrantlar va gaz hosil qiluvchi disintegrantlar. Shishuvchi disintegrantlar suv bilan aloqaga kirganda o'z hajmini bir necha baravar oshiradi, bu esa ichki mexanik bosimni orttirib, tabletkani ichkaridan tashqariga itaradi. Gaz hosil qiluvchi disintegrantlar esa suv bilan reaksiyaga kirib, karbonat angidrid (CO_2) gazini ajratadi, bu jarayon ham tabletkani ichkaridan bosim ostida yoradi. Ayniqsa, efervesent tabletkalarda ushbu mexanizm asosiy rolni o'ynaydi, bu holatda natriy gidrokarbonat va limon kislotasi asosiy komponent sifatida ishlatiladi.

Tabletkalarning yemirilish tezligi nafaqat ularning fizik tuzilishiga, balki tabletkalash texnologiyasiga ham bog'liqdir. Siqish bosimi oshgan sari zarrachalar orasidagi bog'lanishlar kuchayadi, bu esa yemirilishni sekinlashtiradi. Ammo juda past bosimda tayyorlangan tabletkalarda zarrachalar orasida yetarli aloqa bo'lmagani sababli, ular mexanik mustahkamligini yo'qotadi va tashish jarayonida parchalanib ketadi. Shu sababli, siqish bosimi har bir formulatsiya uchun tajribaviy tarzda aniqlanadi, u o'rtacha 70–100 MPa oralig'ida bo'lishi maqsadga muvofiq hisoblanadi.

Tabletkalarning yemirilish vaqtini aniqlash uchun farmakopeya talablariga muvofiq maxsus sinov uskunasi — disintegrator (yemirilish apparati) qo'llaniladi. Ushbu apparatda tabletkalar $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ haroratdagi suyuqlikka (odatda suv yoki 0,1 N HCl eritmasi) solinadi va vertikal ravishda harakat qiluvchi to'rli silindr ichida ushlab turiladi. Standart talablarga ko'ra, oddiy peroral tabletkalar 15 daqiqadan ko'p bo'lmagan vaqt ichida to'liq yemirilib ketishi kerak. Biroq bu ko'rsatkich modda tabiatiga qarab o'zgaradi: suvda eriydigan moddalar asosida

tayyorlangan tabletkalar 5 daqiqa ichida yemirilishi mumkin, suvda yomon eriydigan moddalar esa 30 daqiqagacha vaqt talab etadi.

Tabletkalarning yemirilish xususiyatlari dori vositasining biofarmatsevtik ko'rsatkichlariga bevosita ta'sir ko'rsatadi. Agar tabletkalar juda tez yemirilsa, faol modda bir zumda ajralib chiqadi, bu esa qondagi konsentratsiyaning keskin oshishiga va ba'zan noxush farmakodinamik ta'sirlarga sabab bo'lishi mumkin. Aksincha, tabletkalarning yemirilishi juda sekin kechsa, faol moddaning so'rilishi kechikadi, bu esa dori vositasining terapevtik samaradorligini pasaytiradi. Shu sababli, farmatsevtik ishlab chiqarishda yemirilish va eruvchanlik o'rtasidagi muvozanatni saqlash dori shaklining samarali ta'sirini ta'minlash uchun muhim hisoblanadi.

Zamonaviy texnologiyada yemirilish jarayonini optimallashtirish uchun innovatsion texnik yondashuvlar qo'llanilmoqda. Masalan, mikrokapsulyatsiya yoki nanozarrachalar texnologiyasi yordamida parchalanish kinetikasi boshqarilmoqda. Bu yondashuvda faol modda mikrosferalar yoki nanokapsulalar ichida joylashtiriladi, ularning tashqi qobig'i suvda ma'lum tezlikda eriydi va moddaning chiqish tezligini nazorat qiladi. Shuningdek, 3D-printer asosidagi farmatsevtik ishlab chiqarish texnologiyalari ham tabletkalarning yemirilish vaqtini individual ravishda sozlash imkonini beradi.

Tabletkalarning yemirilish jarayoni harorat, pH, ion kuchi va suyuqlikning viskozligi kabi muhit omillariga ham bog'liq. Oshqozon suyuqligi kislotaliligi yuqori bo'lsa, ba'zi yordamchi moddalar ionlanib, suv bilan o'zaro ta'sirga kirishish xususiyatini o'zgartiradi, bu esa yemirilish vaqtiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Shu bois, farmatsevtik tadqiqotlarda yemirilish sinovlari nafaqat suvda, balki oshqozon va ichak suyuqligiga o'xshash model muhitlarda ham o'tkaziladi.

Xulosa qilib aytganda, tabletkalarning yemirilish ko'rsatkichi farmatsevtik texnologiyaning eng muhim sifat mezonlaridan biridir. U granulatsiya jarayoni, zarracha o'lchami, yordamchi moddalar tabiati, siqish bosimi va muhit xususiyatlari bilan uzviy bog'liq. Tabletkalarning optimal yemirilish darajasi dori vositasining biologik kirishuvchanligini, terapevtik ta'sir tezligini va klinik

samaradorligini ta'minlaydi. Shu sababli, yemirilish jarayonini chuqur o'rganish, uni nazorat ostida ushlab turish va texnologik jihatdan boshqarish farmatsevtik ishlab chiqarishda sifatni kafolatlovchi eng muhim ilmiy-amaliy yo'nalishlardan biri hisoblanadi.

Tabletkalarning fizik-mexanik ko'rsatkichlari ichida abrazivlik — ularning mexanik aşinishga, ishqalanishga va tashqi mexanik kuchlar ta'sirida yuz beradigan mikrozarraçalar ajralishiga bo'lgan qarshilik darajasini ifodalovchi muhim sifat ko'rsatkichi hisoblanadi. Farmatsevtik nuqtai nazardan, abrazivlik deganda tabletkalarning ishlab chiqarish, qadoqlash, tashish, saqlash va foydalanish jarayonlarida o'z shakli, sirt yaxlitligi va massaviy barqarorligini saqlab qolish qobiliyati tushuniladi. Yuqori abrazivlik darajasi tabletkalarning mexanik barqarorligini pasaytiradi, ularning sirtida mikroyoriqlar, sinishlar, changlanish va massaning yo'qotilishi kuzatiladi. Bu holat nafaqat tabletkalarning tashqi ko'rinishini buzadi, balki faol moddaning dozasini o'zgartirib, dori vositasining biofarmatsevtik samaradorligini ham kamaytiradi. Shu sababli, abrazivlikni kamaytirish va tabletkalarning sirt mustahkamligini oshirish farmatsevtik texnologiyada muhim ilmiy-amaliy masala hisoblanadi.

Abrazivlik mexanik tabiati jihatidan materiallarning sirt energiyasi, zarracha tuzilishi, zichligi, g'ovakligi, siqilish bosimi va tabletkalash texnologiyasi bilan uzviy bog'liqdir. Tabletkalarning ishlab chiqarish bosqichida zarrachalar o'zaro jipslashib, mexanik va diffuzion bog'lanishlar hosil qiladi. Ushbu bog'lanishlarning mustahkamligi sirtning ishqalanishga bo'lgan qarshiligini belgilaydi. Agar zarrachalar orasidagi aloqa zaif bo'lsa yoki granulalar to'liq plastiklik holatida siqilmagan bo'lsa, tabletkalar tashqi kuch ta'sirida tez aşinadi. Bunda sirtning mikroskopik strukturasi bo'shliqlar, yoriqlar, ko'pikli qatlamlar paydo bo'lib, ular abraziv kuchlar ta'sirida tezda parchalanadi. Aksincha, silliq, zich va sferik granulalardan tayyorlangan tabletkalar abraziv kuchlarga yuqori darajada chidamli bo'ladi.

Abrazivlik jarayonining asosiy sababi tabletkalarning sirtida yuzaga keladigan ishqalanish kuchidir. Ishqalanish kuchi tabletkalarning sirt silliqqligi, qadoqlash

materiali bilan o'zaro ta'siri, tashish paytida silkinish va tebranish chastotasi, saqlash joyining namligi va haroratiga bog'liq. Masalan, quruq va mo'rt tabletkalar tashish paytida bir-biriga urilishi natijasida sirtlaridan chang ajraladi, bu holat farmatsevtik sifat ko'rsatkichlarida massaning 0,5–2% yo'qotilishiga olib keladi. Yopishqoq yoki nam tabletkalarda esa sirt energiyasi yuqori bo'lib, ular bir-biriga yopishadi, so'ngra ajralish paytida sirt qatlami yiriladi va bu ham abrazivlikni kuchaytiradi. Shu sababli, abrazivlik darajasi tabletkalarning fizik barqarorligining integral ko'rsatkichi sifatida qaraladi.

Abrazivlikni aniqlash uchun farmatsevtik sinovlarda maxsus uskunalar — friabilatorlar yoki abrazimetrlar qo'llaniladi. Friabilator qurilmasida ma'lum miqdordagi tabletkalar (odatda 20 dona) aylanuvchi silindr ichiga joylashtiriladi va belgilangan tezlikda (25 ± 1 aylanish/min) 4–10 daqiqa davomida harakatga keltiriladi. Sinovdan so'ng tabletkalar chiqarilib, changlanish natijasida massaning yo'qotilishi aniqlanadi. Xalqaro farmakopeya talablariga ko'ra, massaning yo'qotilishi 1,0% dan oshmasligi kerak. Agar yo'qotish bundan yuqori bo'lsa, bu tabletkalarning abrazivlikka nisbatan chidamliligi past, ya'ni sirt mustahkamligi yetarli emasligini ko'rsatadi.

Tabletkalarning abrazivlik darajasi granulatsiya jarayonining sifatiga ham bevosita bog'liqdir. Granulatsiya jarayonida zarrachalar orasida hosil bo'ladigan bog'lanishlarning mustahkamligi, granulaning sferiklik darajasi, g'ovaklik, quritish tezligi va yopishtiruvchi modda miqdori abraziv xususiyatlarga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Nam granulatsiyada yopishtiruvchi modda yetarli bo'lmaganda, zarrachalar orasidagi kontaktlar zaif bo'ladi, bu esa tabletkalash jarayonida sirtning mikrotuzilishini sustlashtiradi. Natijada tabletkalar tashish yoki ishqalanish jarayonida sirtidan oson ajraladigan zarrachalar hosil qiladi. Biroq yopishtiruvchi moddaning ortiqcha miqdori ham abrazivlikni kamaytirish o'rniga oshirishi mumkin, chunki ortiqcha yopishtiruvchi modda quritish jarayonida kristallik holatga o'tadi va sirtning qattiqligini orttiradi, bu esa zarrachalar orasida ichki stresslarning yig'ilishiga olib keladi va ularni mo'rtlashtiradi.

Abrazivlikni kamaytirish maqsadida tabletkalash texnologiyasida siqish bosimi, zarracha o'lchami va yordamchi moddalar tarkibi muvofiqlashtiriladi. Siqish bosimi ortgan sari zarrachalar orasidagi jipslik ortadi, sirt silliqligi yaxshilanadi, bu esa abrazivlikni pasaytiradi. Biroq juda yuqori bosimda tabletkalar ichida stresslar to'planadi va ular saqlash vaqtida sinuvchanlikka olib keladi. Shuning uchun, optimal bosim oralig'i (80–120 MPa) tanlanadi. Shuningdek, yordamchi moddalar tarkibida plastiklik xususiyatga ega komponentlar (mikrokristallik tsellyuloza, polivinilpirrolidon, talk, kraxmal) ishlatiladi, ular zarrachalar orasidagi bog'lanishlarni elastik holatda ushlab, tabletkalarning sirtini mustahkam, lekin mo'rt bo'lmagan shaklda saqlaydi.

Tabletkalarning abrazivlik darajasiga ta'sir qiluvchi yana bir muhim omil – ularning sirt strukturasi. Silliq va zich sirtlar ishqalanishga nisbatan kam sezgir bo'ladi, chunki ular energiyani bir tekis taqsimlaydi va mexanik kuchlar zarracha chegaralarida to'planmaydi. Aksincha, g'ovak, notekis yoki mikroyoriqli sirtlarda mexanik kuchlar lokal ravishda yig'ilib, yoriqlar hosil qiladi. Shu sababli, granulatsiya bosqichida sferik shaklli va optimal g'ovaklikdagi granulalarni hosil qilish abrazivlikni kamaytirishda muhim rol o'ynaydi.

Abrazivlikning kamaytirilishida tabletkalarni qoplash texnologiyasi ham katta ahamiyatga ega. Tabletkalar sirtiga yupqa plyonka yoki qattiq qobiq (masalan, polimer asosidagi etilsellyuloza, gidroksipropilmetilsellyuloza, akril polimerlar) bilan qoplash ularni mexanik aşinishdan himoya qiladi, sirt silliqligini oshiradi va tashish jarayonida changlanishni kamaytiradi. Qoplama, shuningdek, dori vositasining tashqi ko'rinishini yaxshilaydi, higroskopiklikni pasaytiradi va faol moddaning barqarorligini ta'minlaydi. Qoplamaning qalinligi va bir tekis taqsimlanishi juda muhimdir, chunki notekis qoplama tabletkalarning ayrim qismlarida mo'rtlikni kuchaytiradi.

Tabletkalarning abrazivlik xususiyatlari saqlash sharoitlariga ham sezilarli darajada bog'liqdir. Yuqori namlikda tabletkalarning sirtida suv molekulalari adsorbsiyalanadi, bu ularning sirt qatlamini yumshatadi va zarrachalar orasidagi bog'lanishlarni zaiflashtiradi. Aksincha, haddan tashqari quruq sharoitda

tabletkalar mo'rtlashadi, bu ularni urilish yoki ishqalanish ta'sirida parchalanishga moyil qiladi. Shu sababli, tabletkalar 15–25°C haroratda, 40–60% nisbiy namlikda saqlanishi tavsiya etiladi, bu sharoitlarda sirt strukturasi barqaror holatda saqlanadi. Zamonaviy farmatsevtik texnologiyada abrazivlikni baholashda lazerli skanerlash, elektron mikroskopiya va sirt pürüzlülügini (roughness) o'lchovchi optik sensorlar yordamida tahlillar o'tkaziladi. Bu usullar tabletkalarning sirt topografiyasini, yoriqlar diametrini, silliqlik darajasini va sirtning energetik holatini aniqlash imkonini beradi. Olingan ma'lumotlar yordamida sirt aşinishi mexanizmlari, deformatsion kuchlanishlar va kontakt zonalaridagi energiya taqsimoti modellashiriladi. Shu yo'l bilan tabletkalarning abrazivlikka chidamliligi ilmiy asosda baholanadi va texnologik parametrlar optimallashtiriladi.

Abrazivlik farmatsevtik jarayonning nafaqat mexanik, balki biofarmatsevtik ko'rsatkichlariga ham bilvosita ta'sir qiladi. Yuqori abrazivlikka ega tabletkalarda sirtning changlanishi yoki silliqligi yo'qolishi natijasida faol modda ajralish yuzasi o'zgaradi, bu esa eruvchanlik tezligini pasaytiradi yoki notekis qiladi. Natijada, dori vositasining bioekvivalentligi buzilishi mumkin. Shu sababli, abrazivlikni nazorat qilish faqat tashqi mexanik xususiyatlarni emas, balki preparatning farmakokinetik profilini ham barqaror saqlash uchun zarur hisoblanadi.

Xulosa qilib aytganda, tabletkalarning abrazivlik darajasi ularning mexanik barqarorligi, tashishdagi xavfsizligi, tashqi ko'rinishi va biofarmatsevtik samaradorligini belgilovchi muhim sifat mezonidir. U granulatsiya jarayonining sifati, zarracha o'lchami, sirt strukturasi bir xilligi, siqish bosimi, yordamchi moddalarning tabiati, qoplama mavjudligi va saqlash sharoitlari bilan uzviy bog'liq. Abrazivlikni kamaytirish uchun ilmiy asoslangan texnologik boshqaruv, optimal formulatsiya va zamonaviy nazorat usullari qo'llanishi zarur. Shu orqali dori vositalarining fizik-mexanik barqarorligi, tashish va saqlashdagi ishonchliligi hamda klinik samaradorligi yuqori darajada ta'minlanadi.

4.2. Granulatsiya parametrlarining tabletkalarning biofarmatsevtik xossalariga ta'siri.

Granulatsiya jarayonining texnologik parametrlarini to'g'ri tanlash va boshqarish tabletkalarning biofarmatsevtik xususiyatlariga – ya'ni dori vositasining organizmga tushgandan so'ng faol moddaning erish, so'rilish va farmakologik ta'sir ko'rsatish jarayonlariga – bevosita ta'sir etuvchi hal qiluvchi omil hisoblanadi. Tabletkalar farmatsevtik tizim sifatida faqat mexanik jihatdan mustahkam emas, balki biologik tizimda kerakli tezlikda parchalanadigan, faol modda o'z vaqtida eriydigan va fiziologik muhitda samarali so'riladigan bo'lishi lozim. Shu sababli granulatsiya jarayonidagi har bir parametr – namlik darajasi, granulalar o'lchami, g'ovaklik, zichlik, yopishtiruvchi modda miqdori, quritish harorati, aralashtirish tezligi, siqilish bosimi – dori vositasining biofarmatsevtik profili bilan uzviy bog'liqdir. Ushbu parametrlarning o'zaro muvozanati dori vositasining terapevtik samaradorligini ta'minlashda muhim rol o'ynaydi, chunki ular tabletkalarning yemirilish tezligi, eruvchanligi, diffuziya dinamikasi va farmakokinetik ko'rsatkichlarini belgilaydi.

Granulatsiya jarayonining eng muhim texnologik mezonlaridan biri granulalarning zarracha o'lchami hisoblanadi. Granula o'lchami tabletkalarning sirt maydoni, kapillyar tizimi, g'ovaklik darajasi va suv kirish tezligi bilan bevosita bog'liq. Kichik o'lchamdagi granulalar o'zaro zich joylashib, g'ovaklikni kamaytiradi, bu esa tabletkalarning suvni yutish qobiliyatini pasaytiradi va natijada faol moddaning erish tezligini sekinlashtiradi. Aksincha, yirik granulalar orasida bo'sh joylar ko'p bo'lib, bu kapillyar suv oqimining kirishini tezlashtiradi, natijada tabletkalar tez yemiriladi va faol modda tezroq eriydi. Shu sababli, granula o'lchamining optimal diapazoni dori vositasining farmakodinamik talablariga qarab belgilanadi: tez ta'sir qiluvchi preparatlar uchun yirikroq, uzoq ta'sir qiluvchi (prolongatsiyalangan) preparatlar uchun esa mayda granulalar ishlatiladi.

Granulatsiya jarayonida namlik darajasi ham biofarmatsevtik xususiyatlarga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Namlik yetarli bo'lmagan holatlarda granulalar orasidagi bog'lanish zaif bo'ladi, bu esa tabletkalarning mexanik mustahkamligini

pasaytiradi, natijada ular tashish yoki saqlash paytida parchalanib ketadi. Bunday holatda tabletkalar suv bilan aloqaga kirganida juda tez yemiriladi, faol modda juda tez ajralib chiqadi va qonda uning konsentratsiyasi keskin oshadi, bu esa qisqa muddatli, lekin ortiqcha farmakodinamik ta'sirga olib keladi. Aksincha, granulalar haddan tashqari nam bo'lsa, quritish paytida ularning sirtida qattiq qobiq hosil bo'ladi, ichki qismi esa nam saqlanib qoladi, bu esa tabletkalarda notekis zichlikka sabab bo'ladi. Natijada tabletkalar suvni sekin singdiradi, yemirilish kechikadi, faol modda sekin eriydi va terapevtik ta'sir kechikadi. Shu bois granulatsiyada namlikning optimal miqdori 3–5% oralig'ida saqlanadi.

Yopishtiruvchi moddaning turi va miqdori ham tabletkalarning biofarmatsevtik ko'rsatkichlariga hal qiluvchi ta'sir ko'rsatadi. Yopishtiruvchi modda zarrachalar orasida mexanik bog'lanishlarni mustahkamlaydi, shu bilan birga, tabletkalarning eruvchanlik va yemirilish kinetikasini ham belgilaydi. Masalan, gidrofilik tabiatdagi yopishtiruvchi moddalar (masalan, polivinilpirrolidon, gelatin, kraxmal pastasi) suvda tez eriydi va tabletkalarning yemirilish tezligini oshiradi. Gidrofob moddalarga ega yopishtiruvchilar (masalan, stearin kislota, etilsellyuloza) esa aksincha, suv kirishini cheklaydi, bu esa faol moddaning chiqishini sekinlashtiradi. Shu sababli, tez ta'sir qiluvchi preparatlar uchun suvda tez eriydigan yopishtiruvchilar, uzoq ta'sirli preparatlar uchun esa gidrofob yoki erimaydigan polimerlar ishlatiladi.

Granulatsiya jarayonida aralashtirish tezligi ham granulalarning bir xilligini, zarrachalarning yopishtiruvchi bilan qoplanish darajasini va keyinchalik tabletkalarning eruvchanlik xususiyatlarini belgilaydi. Past tezlikda aralashtirishda zarrachalar notekis namlanadi, natijada ba'zi joylarda yirik granulalar, boshqa joylarda esa changsimon massalar hosil bo'ladi. Bu esa tabletkalarning ichki strukturasini notekis qiladi, suv kirish tezligi farqlanadi, faol modda bir xil chiqmaydi. Juda yuqori aralashtirish tezligi esa zarrachalarning haddan tashqari mexanik deformatsiyasiga olib keladi, bu esa granulalarning sferikligini buzadi va ularning sirtini notekislashtiradi. Shu sababli, aralashtirish tezligi har bir

formulatsiya uchun optimal qiymatda – o‘rtacha 200–400 aylanish/min oralig‘ida tanlanadi.

Quritish harorati granulalarning sirt strukturasi, ichki g‘ovaklikka va tabletkalarning biofarmatsevtik xossalariga sezilarli ta’sir ko‘rsatadi. Yuqori haroratda tez quritish natijasida granula sirtida zich qobiq hosil bo‘ladi, bu esa suvning ichkariga kirishini cheklaydi va tabletkalarning yemirilishini sekinlashtiradi. Aksincha, past haroratda sekin quritish natijasida yopishtiruvchi modda to‘liq diffuziyalanadi, granular bir xil tuzilishga ega bo‘ladi, g‘ovaklik optimal saqlanadi, natijada suv diffuziyasi osonlashadi va faol modda tez chiqadi. Shu sababli, quritish harorati odatda 40–60°C oralig‘ida saqlanadi, issiqlikka sezgir moddalar uchun esa 35–45°C dan oshirilmaydi.

Granulalarning zichligi va g‘ovakligi tabletkalarning eruvchanlik va diffuziya jarayonlariga bevosita ta’sir qiladi. Zich granular suvni yomon o‘tkazadi, bu esa tabletkalarning yemirilish tezligini pasaytiradi. Ammo bunday struktura uzoq ta’sirli preparatlar uchun foydali bo‘lishi mumkin, chunki u faol moddaning chiqishini sekinlashtiradi va terapevtik ta’sir muddatini uzaytiradi. Aksincha, g‘ovak granular suvni tez yutadi, bu esa faol moddaning tez ajralib chiqishiga olib keladi. Shu bois, granula g‘ovakligi va zichligi preparatning biofarmatsevtik talablari asosida tanlanadi: tez so‘riluvchi preparatlar uchun yuqori g‘ovaklik, sekin chiqaruvchi formulalar uchun esa yuqori zichlik afzal hisoblanadi.

Granulatsiya parametrlarining tabletkalarning biofarmatsevtik xossalariga ta’sirini baholashda eng muhim omillardan biri – faol moddaning eruvchanlik kinetikasi. Tabletkalar suv yoki fiziologik eritma bilan aloqa qilgach, suv tabletkaga kiradi, disintegratsiya boshlanadi, so‘ng faol modda eriydi va diffuziya orqali muhitga o‘tadi. Ushbu bosqichlarning har biri granulatsiya jarayonidagi texnologik parametrlar bilan nazorat qilinadi. Masalan, granula o‘lchami va g‘ovaklik suv kirish tezligini, yopishtiruvchi modda turi esa zarrachalar orasidagi bog‘lanish kuchini, demak, yemirilish tezligini belgilaydi. Shu bilan birga, quritish jarayonida hosil bo‘lgan sirtning mikrostruktura xususiyatlari faol moddaning eruvchanlik yuzasini aniqlaydi.

Biofarmatsevtik nuqtai nazardan, granulatsiya parametrlarining optimallashtirilishi dori vositasining farmakokinetik profilini barqaror saqlash uchun zarur. Bu jarayon orqali faol moddaning chiqarilish tezligi, maksimal konsentratsiyaga erishish vaqti (T_{max}) hamda umumiy soʻrilgan miqdori (AUC) boshqariladi. Shuning uchun farmatsevtik texnologiyada granulatsiya parametrlarini faqat mexanik barqarorlik yoki ishlab chiqarish qulayligi nuqtai nazaridan emas, balki biofarmatsevtik mezonlar asosida tanlash talab etiladi.

Xulosa qilib aytganda, granulatsiya parametrlarining tabletkalarning biofarmatsevtik xossalriga taʼsiri koʻp qirrali va murakkab tizimni tashkil etadi. Har bir texnologik parametr – granula oʻlchami, gʻovaklik, zichlik, namlik, yopishtiruvchi modda miqdori va quritish harorati – dori vositasining biofaolligini, soʻrilish tezligini va terapevtik samaradorligini aniqlovchi asosiy omillardir. Shuning uchun, zamonaviy farmatsevtik ishlab chiqarishda granulatsiya jarayonini optimallashtirish texnologik va biofarmatsevtik nazorat tizimlari bilan birgalikda olib borilishi kerak. Bu yondashuv orqali dori vositalarining sifatini faqat yakuniy mahsulotda emas, balki butun ishlab chiqarish jarayonining har bir bosqichida kafolatlash imkonini beradi.

Granulalar fizik xususiyatlarining biofarmatsevtik jarayonlarga taʼsiri farmatsevtik texnologiyaning eng muhim ilmiy yoʻnalishlaridan biri hisoblanadi, chunki granula tizimining fizik tuzilishi, zarracha oʻlchami, shakli, gʻovakligi, zichligi va sirt energiyasi dori vositasining biologik kirishuvchanligi, eruvchanlik tezligi, diffuziya jarayoni va umumiy farmakokinetik profili bilan bevosita uzviy bogʻliqdir. Tabletkalashda ishlatiladigan granulalarning fizik parametrlari dori shaklining biofarmatsevtik faoliyatini aniqlovchi asosiy determinantal omillardan biridir. Granulalarning fizik holati oʻzgarishi faol moddaning suv muhitida erish kinetikasiga, disintegratsiya tezligiga, faol moddaning diffuziya koeffitsienti va soʻrilish tezligiga bevosita taʼsir etadi. Shu sababli, farmatsevtik ishlab chiqarishda granulalarning fizik xususiyatlarini aniq nazorat qilish nafaqat texnologik, balki terapevtik barqarorlikni ham taʼminlovchi ilmiy asoslangan zaruratdir.

Granulalarning zarracha o'lchami biofarmatsevtik jarayonlarga eng kuchli ta'sir ko'rsatuvchi fizik parametrlar qatoriga kiradi. Zarracha o'lchami ularning sirt maydoni, sirtning energiya holati, suv singdirish tezligi va suv bilan aloqa sathi bilan bevosita bog'liq. Kichik o'lchamli granulalar sirtining umumiy maydoni kattaroq bo'lib, ular suyuqlik bilan tezroq aloqa qiladi, bu esa suvning ichkariga kirish tezligini oshiradi, granulalarning yemirilish va faol moddaning eruvchanlik jarayonlarini tezlashtiradi. Shu sababli, mayda granulalardan tayyorlangan tabletkalar faol moddaning tez chiqarilishini ta'minlaydi va qisqa muddatli, lekin kuchli farmakodinamik ta'sir ko'rsatadi. Biroq, juda mayda granulalar haddan tashqari sirt energiyasiga ega bo'lib, ular siqish paytida yuqori jipslik hosil qiladi, bu esa tabletkalarning suv o'tkazuvchanligini pasaytiradi va ba'zan eruvchanlikni sekinlashtiradi. Aksincha, yirik granulalar orasida bo'sh joylar ko'p bo'lib, bu kapillyar diffuziya jarayonini tezlashtiradi, suv tez kiradi, ammo bunday struktura mexanik jihatdan mo'rt bo'lishi mumkin. Shu sababli, biofarmatsevtik barqarorlikni ta'minlash uchun zarracha o'lchami optimal diapazonda – odatda 150–500 mikrometr oralig'ida saqlanadi, bu granulalarning eruvchanlik va mexanik xususiyatlari o'rtasida muvozanatni yaratadi.

Granulalarning g'ovakligi ham biofarmatsevtik jarayonlarga bevosita ta'sir etuvchi muhim fizik ko'rsatkichdir. G'ovaklik granulalarning ichki kapillyar tizimini ifodalaydi, bu tizim orqali suv, oshqozon-ichak suyuqliklari yoki model eritmalar granulalarga kiradi. Yuqori g'ovaklikka ega granulalar suvni tez yutadi, bu esa tabletkalarning yemirilish va faol moddaning erish jarayonini tezlashtiradi. Shu bilan birga, g'ovak struktura faol moddaning diffuziya yo'lini qisqartiradi, chunki suv granulalar ichiga chuqur kirib, ularni ichkaridan yemiradi. Biroq haddan tashqari g'ovak struktura mexanik barqarorlikni pasaytiradi, tabletkalarning tashish yoki saqlash paytida sinuvchanlikka olib keladi. Past g'ovaklik esa aksincha, suv kirishini cheklaydi, bu esa faol moddaning eruvchanlik tezligini pasaytiradi, natijada terapevtik ta'sir kechikadi yoki so'rilish to'liq bo'lmaydi. Shu sababli, g'ovaklik darajasi 25–40% diapazonida saqlanadi, bu biofarmatsevtik jihatdan maqbul natijalarni ta'minlaydi.

Granulalarning zichligi, ya'ni zarrachalarning jipslashish darajasi ham biofarmatsevtik jarayonlarga kuchli ta'sir etadi. Zich granulalarda zarrachalar orasidagi bo'sh joylar kam, suv kirish yo'li tor bo'ladi, natijada suvning kapillyar diffuziyasi sekinlashadi. Bunday granulalardan tayyorlangan tabletkalar suvni sekin yutadi, bu esa faol moddaning chiqishini cheklaydi. Aksincha, past zichlikdagi granulalarda suv tez kiradi, faol modda tez eriydi va terapevtik ta'sir tez boshlanadi. Shu sababli, tabletkalarning biofarmatsevtik profili granulalarning zichlik darajasi bilan bevosita muvofiqlashtiriladi: tez ta'sir qiluvchi preparatlar uchun past zichlikdagi granulalar, uzoq ta'sirli preparatlar uchun esa yuqori zichlikdagi granulalar ishlatiladi.

Granulalarning shakli ham biofarmatsevtik jarayonlarga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Sferik shaklli granulalar o'zaro bir xil joylashadi, bu esa tabletkalarning g'ovaklik darajasini kamaytiradi, suv kirish yo'li cheklanadi, natijada faol modda sekin chiqadi. Aksincha, notekis yoki burchakli shakldagi granulalar orasida ko'p bo'shliq qoladi, bu esa suv kirishini tezlashtiradi, ammo bunday tabletkalar mexanik barqarorlikdan yiroq bo'ladi. Shuning uchun, biofarmatsevtik optimallashtirishda sferik shaklli, ammo sirtida mikroto'qimalari mavjud granulalar eng qulay hisoblanadi, chunki ular suvni oson singdiradi, lekin mexanik jihatdan yetarlicha mustahkam bo'ladi.

Granulalarning sirt silliqqligi va sirt energiyasi ham biofarmatsevtik jarayonlarda hal qiluvchi ahamiyatga ega. Sirt energiyasi qancha yuqori bo'lsa, suv molekulalarining adsorbsiyasi shuncha faol kechadi, bu esa suvning kirishini va disintegratsiyani tezlashtiradi. Biroq, juda yuqori sirt energiyasi zarrachalar orasida haddan tashqari yopishuvni chaqiradi, bu esa siqilish paytida zarrachalarning deformatsiyasini kuchaytiradi va g'ovaklikni kamaytiradi. Shu bois sirt silliqqligi o'rta darajada saqlanishi zarur, bu holatda suv oson singadi, lekin tabletkalar o'z shaklini saqlab qoladi.

Granulalarning namligi ham biofarmatsevtik jarayonlarda sezilarli rol o'ynaydi. Namlikning ortishi bilan granulalar o'zaro yopishadi, bu esa tabletkalarning siqilish jarayonini yaxshilaydi, ammo ularning biofarmatsevtik barqarorligini

kamaytiradi, chunki suv moddaning pre-diffuziyasini boshlaydi va saqlash vaqtida kristallik fazaning o'zgarishiga olib keladi. Namlik yetarli bo'lmaganda esa granulalar mo'rtlashadi, tabletkalash paytida parchalanadi, bu esa tabletkalarning suvda yemirilish va eruvchanlik xususiyatlarini beqaror qiladi. Shu sababli, farmatsevtik amaliyotda granula namligi 2–5% diapazonida saqlanadi, bu texnologik va biofarmatsevtik muvozanatni ta'minlaydi.

Granulatsiya jarayonining texnologik parametrlaridan biri bo'lgan quritish harorati ham granulalarning fizik xususiyatlari orqali biofarmatsevtik xossalarga ta'sir qiladi. Yuqori haroratda quritish jarayonida sirt qobig'i tez hosil bo'ladi, bu granular ichidagi suvning chiqishini cheklaydi, natijada ichki qismdagi g'ovaklik kamayadi, bu esa suv diffuziyasini qiyinlashtiradi. Past haroratda esa suyuqlik asta-sekin bug'lanadi, yopishtiruvchi moddalar to'liq diffuziyalanadi, granular bir xil sferik struktura hosil qiladi, bu esa suvning kirish tezligini optimal darajada saqlaydi. Shu sababli, quritish harorati biofarmatsevtik jihatdan 40–60°C oralig'ida eng maqbul hisoblanadi.

Granulalarning fizik xususiyatlari, xususan, ularning struktura va sirt energiyasi, faol moddaning chiqish kinetikasiga bevosita ta'sir qiladi. Granula sirtida suv bilan aloqa nuqtalari soni qancha ko'p bo'lsa, faol modda shuncha tez eriydi. Shu sababli, granulatsiya jarayonida sferik, lekin mikroto'qimali sirt hosil qilish strategiyasi keng qo'llaniladi. Bunday granular suvni tez singdiradi, ammo bir tekis diffuziya yo'lini ta'minlaydi, natijada faol moddaning chiqarilishi barqaror bo'ladi.

Granulalarning fizik xususiyatlari bilan tabletkalarning biofarmatsevtik xususiyatlari o'rtasidagi bog'lanish shunchalik kuchliki, ular orasidagi o'zaro ta'sir farmakokinetik parametrlar – ya'ni maksimal konsentratsiyaga erishish vaqti (T_{max}), maksimal konsentratsiya (C_{max}) va umumiy so'rilgan miqdor (AUC) – ni o'zgartira oladi. Masalan, yuqori g'ovaklik va past zichlikka ega granular suvni tez singdirib, faol moddaning chiqarilishini tezlashtiradi, natijada T_{max} qisqaradi va C_{max} oshadi. Aksincha, zich, kam g'ovaklikdagi granular faol moddaning chiqishini sekinlashtiradi, bu esa T_{max} uzayishiga va C_{max} pasayishiga olib

keladi, lekin AUC barqaror saqlanadi, chunki faol modda uzoq muddatda chiqadi. Shu sababli, granulalarning fizik xususiyatlarini boshqarish orqali farmakokinetik javobni oldindan modellashtirish va kerakli terapevtik natijani olish mumkin.

Xulosa qilib aytganda, granulalarning fizik xususiyatlari – o'lchami, g'ovakligi, zichligi, shakli, sirt strukturasi energetik holati va namlik darajasi – tabletkalarning biofarmatsevtik jarayonlariga hal qiluvchi ta'sir ko'rsatadi. Ular suv yutilish tezligini, disintegratsiya dinamikasini, faol moddaning eruvchanlik kinetikasini va so'rilish jarayonlarini belgilaydi. Shu sababli, farmatsevtik ishlab chiqarishda granulatsiya jarayonini faqat texnologik emas, balki biofarmatsevtik nazorat nuqtai nazaridan ham boshqarish zarur. Granulalarning fizik parametrlarini ilmiy asosda optimallashtirish orqali dori vositalarining biologik kirishuvchanligini oshirish, terapevtik barqarorlikni ta'minlash va klinik samaradorlikni yaxshilash mumkin.

Granulalarning kimyoviy xususiyatlari dori vositalarining biofarmatsevtik jarayonlariga bevosita va ko'p qirrali ta'sir ko'rsatadigan muhim omillar sirasiga kiradi. Granulalar kimyoviy jihatdan murakkab tizim bo'lib, ularning tarkibida faol farmatsevtik modda, yordamchi modda, yopishtiruvchi komponentlar, parchalanishni ta'minlovchi reagentlar, stabilizatorlar, antioksidantlar hamda ba'zi hollarda modifikatsiyalangan polimerlar mavjud bo'ladi. Ushbu kimyoviy komponentlarning o'zaro ta'siri, ularning fizik-kimyoviy fazasi, ionlashish darajasi, gidrofil yoki gidrofob xususiyati, pH muhitga sezgirliги va termodinamik barqarorligi dori vositasining biofarmatsevtik profilini, ya'ni eruvchanlik, diffuziya, so'rilish va metabolik barqarorlik jarayonlarini belgilaydi. Granula kimyoviy tarkibidagi eng kichik o'zgarish ham faol moddaning farmakokinetik parametrlariga sezilarli ta'sir ko'rsatishi mumkin. Shu sababli, granulalarning kimyoviy muvozanatini ta'minlash zamonaviy farmatsevtik texnologiyaaning asosiy strategik yo'nalishlaridan biri hisoblanadi.

Granulatsiya jarayonida faol moddaning kimyoviy barqarorligi va uning yordamchi moddalarga nisbatan muvofiqligi juda muhim ahamiyat kasb etadi. Faol moddaning kimyoviy tabiati, masalan, uning ionlashish qobiliyati, molekulyar

og'irligi, qutbliligi yoki kristallik darajasi granulatsiya jarayonining borishiga, shuningdek tayyor mahsulotning biofarmatsevtik xususiyatlariga bevosita ta'sir etadi. Ionlashuvchi moddalar (masalan, organik kislotalar yoki asoslar) nam granulatsiya jarayonida pH muhit bilan o'zaro ta'sirga kirishib, o'zining ion shaklini o'zgartirishi mumkin, bu esa ularning eruvchanlik xususiyatlarini o'zgartiradi. Kristallik shakldagi moddalarda molekulalar orasidagi o'zaro bog'lanishlar nisbatan kuchli bo'ladi, shuning uchun ular suyuqlikda sekin eriydi, ammo amorf shakldagi moddalarda molekulyar tuzilma tartibsiz bo'lgani sababli eruvchanlik tezroq kechadi. Shu nuqtai nazardan, granulatsiya jarayonida faol moddaning kimyoviy holatini nazorat qilish, uning kristallik yoki amorf shaklini to'g'ri tanlash dori vositasining eruvchanlik tezligini, demak, biofarmatsevtik samaradorligini aniqlovchi omil bo'lib xizmat qiladi.

Granulalarning kimyoviy xususiyatlari, avvalo, yopishtiruvchi moddalarning tabiati bilan chambarchas bog'liqdir. Yopishtiruvchi modda granulatsiya jarayonida zarrachalar orasida mustahkam kimyoviy yoki fizik-kimyoviy bog'lanishlarni hosil qiladi, bu bog'lanishlar keyinchalik tabletkalarning mexanik va biofarmatsevtik barqarorligini ta'minlaydi. Gidrofilik xususiyatga ega yopishtiruvchilar (masalan, polivinilpirrolidon, kraxmal pastasi, jelatin, metilsellyuloza) suv molekulalarini faol adsorbsiyalab, granulaning sirtida suv qatlamini hosil qiladi. Bu esa granulalarning suv bilan aloqa tezligini oshiradi, tabletkalarning yemirilish va faol moddaning erish jarayonlarini tezlashtiradi. Aksincha, gidrofob tabiati yuqori bo'lgan yopishtiruvchilar (masalan, etilsellyuloza, stearin kislota, parafin) granulalarning sirtini qoplab, suv kirishini cheklaydi, natijada faol moddaning eruvchanligi kamayadi va uning chiqarilishi sekinlashadi. Shu sababli, dori shaklini ishlab chiqishda yopishtiruvchi moddaning kimyoviy tabiati preparatning farmakokinetik profilini boshqaruvchi mexanizm sifatida qaraladi.

Granulatsiya jarayonida yordamchi moddalarning kimyoviy xususiyatlari ham muhim ahamiyatga ega. Yordamchi moddalarning asosiy roli faol moddaning fizik barqarorligini, dispers holatini va biofarmatsevtik muvofiqligini ta'minlashdir.

Masalan, pH muhitga sezgir yordamchi moddalar (masalan, kalsiy fosfat, magniy karbonat, natriy gidrokarbonat) faol moddaning ion shaklini o'zgartiradi va shu orqali uning suvda eruvchanligini boshqaradi. Ba'zi yordamchi moddalar (masalan, mikrokristallik sellyuloza yoki kroskarmelloza natriy) granulalar ichida suvni tortuvchi, gel hosil qiluvchi tizim yaratadi, bu esa faol moddaning bosqichma-bosqich chiqishini ta'minlaydi. Shu tarzda, yordamchi moddalarning kimyoviy muvofiqligi granulalarning ichki strukturasi, suv bilan o'zaro ta'sir mexanizmini va tabletkalarning biofarmatsevtik reaksiyasini belgilaydi.

Granulatsiya jarayonida pH muhitning kimyoviy ahamiyati ham juda katta. Faol moddaning ionlashish darajasi eritma pH qiymatiga bog'liq bo'lib, bu jarayon uning suvda eruvchanligi va so'rilish tezligini aniqlaydi. Agar granula tarkibida kislotali yoki asosli komponentlar mavjud bo'lsa, ular faol moddaning ion muvozanatini o'zgartirib, uning kimyoviy shaklini transformatsiyalashi mumkin. Misol uchun, zaif kislotali modda pH 4–6 oralig'ida asosan ionlanmagan shaklda bo'ladi, bu esa uning yog'li muhitlarda eruvchanligini oshiradi, ammo suvli muhitda eruvchanlikni kamaytiradi. Shu sababli, biofarmatsevtik barqarorlikni saqlash uchun granulatsiya jarayonida muhit pH darajasi 6,0–7,0 oralig'ida saqlanishi tavsiya etiladi, bu faol moddaning neytral shaklda barqaror qolishini va oson so'rilishini ta'minlaydi.

Granulalarning kimyoviy tarkibidagi stabilizatorlar va antioksidantlarning mavjudligi dori vositalarining biofarmatsevtik barqarorligini oshirishda muhim ahamiyat kasb etadi. Ba'zi faol moddalar issiqlikka, namlikka yoki oksidlovchi muhitga sezgir bo'lib, ular saqlash yoki ishlab chiqarish jarayonida parchalanish reaksiyalariga kirishadi. Masalan, aminoglikozidlar, askorbin kislota yoki fenolik birikmalar havo kislorodi bilan oksidlanib, o'z faolligini yo'qotadi. Shu sababli, granula tarkibiga antioksidantlar (masalan, tokoferollar, butilgidroksitoluol, askorbin kislota) yoki kompleks hosil qiluvchi moddalar (masalan, EDTA, sitratlar) kiritiladi, ular faol moddaning oksidlanishini sekinlashtiradi. Bunday himoya mexanizmi tabletkalarning biofarmatsevtik xossalarini uzoq muddat davomida saqlash imkonini beradi.

Granulalarning kimyoviy xususiyatlari, xususan, faol modda bilan yordamchi moddalar orasidagi kimyoviy o‘zaro ta’sirlar, ba’zan yangi fazalar hosil bo‘lishiga olib keladi. Bu holat ko‘pincha amorf komplekslar yoki mikrokapsulalar shaklida namoyon bo‘ladi. Masalan, faol modda polimer matritsaga adsorbsiyalansa yoki molekulyar darajada o‘ralib qolsa, uning eruvchanlik kinetikasi o‘zgaradi. Gidrofilik polimerlar (masalan, polietilenglikol yoki polivinilpirrolidon) faol modda molekulalarini suv bilan bog‘laydi, natijada ularning eruvchanligi ortadi. Aksincha, gidrofob polimerlar (masalan, polilaktid, polikaprolakton) faol moddaning eruvchanligini kamaytiradi va chiqarilishini kechiktiradi. Shu tarzda, kimyoviy bog‘lanishlarning tabiati preparatning biofarmatsevtik kinetikasini tartibga soluvchi asosiy vosita sifatida ishlatiladi.

Granulatsiya jarayonida erituvchi tanlovi ham granulalarning kimyoviy muvozanatiga va natijada biofarmatsevtik xususiyatlariga kuchli ta’sir ko‘rsatadi. Erituvchi (masalan, suv, etanol, izopropanol yoki ularning aralashmasi) faol modda va yordamchi komponentlarning kimyoviy holatini o‘zgartiradi, bu esa ularning kristallanish, diffuziya va adsorbsiyalanish xususiyatlarini belgilaydi. Suv asosidagi granulatsiyada gidroliz jarayonlari sodir bo‘lishi mumkin, bu esa ba’zi faol moddalar uchun nojo‘ya natijalar beradi. Shu sababli, gidrolizga sezgir moddalar uchun organik erituvchilar ishlatiladi, ammo bu holda ularning bug‘lanish tezligi, toksikologik xavfsizligi va qoldiq miqdorlari qat’iy nazorat qilinadi.

Granulalarning kimyoviy muvozanati ularning sirt zaryadi va elektrostatik potensialiga ham bog‘liq. Sirt zaryadi suv molekulalarining adsorbsiyasini, ion almashinuvini va faol moddaning diffuziya yo‘lini belgilaydi. Masalan, manfiy zaryadlangan granulalar suv muhitida protonlar bilan o‘zaro ta’sirlashib, ionik barqarorlikni hosil qiladi, bu esa eruvchanlikni oshiradi. Aksincha, sirt zaryadi yuqori bo‘lgan granulalar o‘zaro itariladi, bu esa sirt energiyasini oshiradi va suv kirishini cheklaydi. Shu sababli, elektrostatik holatni stabilizatsiya qilish uchun granulalarga sirt faol moddalar (masalan, polisorbatalar, natriy lauril sulfat) kiritiladi, ular sirt tarangligini kamaytirib, suv bilan aloqa yuzasini kengaytiradi.

Granulalarning kimyoviy xususiyatlari dori vositasining biofarmatsevtik xossalariga yana bir mexanizm orqali, ya'ni moddaning ion kuchi va osmotik bosimi orqali ham ta'sir ko'rsatadi. Ion kuchi yuqori bo'lgan granulalarda suvning o'tish tezligi pasayadi, chunki suv molekullari ionlar bilan bog'lanib qoladi. Bu holat faol moddaning erish kinetikasini sekinlashtiradi va dori vositasining chiqarilishini uzaytiradi. Shu sababli, osmotik ta'sirni nazorat qilish uchun granula tarkibida muvozanatni ta'minlovchi modifikatsiyalangan polimerlar ishlatiladi.

Xulosa qilib aytganda, granulalarning kimyoviy xususiyatlari – faol modda va yordamchi moddalarning o'zaro muvofiqligi, yopishtiruvchi moddaning tabiati, pH muhit, stabilizator va antioksidantlarning mavjudligi, sirt zaryadi hamda erituvchi turi – tabletkalarning biofarmatsevtik jarayonlariga hal qiluvchi ta'sir ko'rsatadi. Ushbu xususiyatlar dori vositasining eruvchanlik kinetikasini, diffuziya tezligini, so'rilish darajasini, farmakokinetik barqarorligini va terapevtik samaradorligini aniqlaydi. Granulatsiya jarayonida kimyoviy parametrlarni ilmiy asosda optimallashtirish orqali dori vositalarining biologik kirishuvchanligini oshirish, ularning barqarorligini saqlash va klinik natijani yuqori darajada ta'minlash mumkin. Shu sababli, kimyoviy muvozanatni saqlovchi granulatsiya texnologiyalari farmatsevtik ishlab chiqarishning zamonaviy, biofarmatsevtik jihatdan yo'naltirilgan yondashuvlaridan biri sifatida e'tirof etiladi.

4.2.1. Granulalar o'lchami, shakli va namlik darajasining eritilish tezligiga ta'siri.

Granulalar o'lchami, shakli va namlik darajasi tabletkalarning biofarmatsevtik jihatdan eng muhim ko'rsatkichlaridan biri bo'lgan faol moddaning eritilish tezligiga bevosita va ko'p qirrali tarzda ta'sir etadi. Eritilish jarayoni farmatsevtik tizimning samaradorligini belgilovchi asosiy bosqichlardan biri bo'lib, u dori vositasining organizmga kirish tezligi, maksimal konsentratsiyaga erishish vaqti hamda biofoydalanish darajasini aniqlaydi. Shu sababli, granulalarning fizik-mexanik va kimyoviy parametrlari, xususan, zarracha o'lchami, geometrik shakli va namlik miqdori dori vositasining suvli muhitda erish

kinetikasiga hal qiluvchi ta'sir ko'rsatadi. Farmatsevtik texnologiyada bu uch omil o'zaro chambarchas bog'liq bo'lib, ularning o'zaro muvozanati tabletkalarning eruvchanlik profilini, demak, ularning biofarmatsevtik samaradorligini optimallashtiruvchi asosiy omillar sifatida qaraladi.

Granulalarning o'lchami eritilish tezligiga bevosita ta'sir etuvchi birlamchi fizik parametrdir. Zarracha o'lchami kamaygani sayin ularning sirt maydoni geometrik tarzda ortadi, bu esa suv molekulalari bilan kontakt sathini kengaytiradi, natijada faol moddaning eruvchanligi tezlashadi. Boshqacha aytganda, zarrachalarning mayda bo'lishi ularning suv muhitiga kirish va diffuziya jarayonlarini soddalashtiradi, chunki kichik zarrachalarning sirt energiyasi yuqori bo'ladi, bu esa molekulalarning suyuqlikka o'tishini tezlashtiradi. Shu sababli, granulalar o'lchamining kamayishi tabletkalarning yemirilish jarayonini tezlashtiradi, faol moddaning ajralib chiqish vaqtini qisqartiradi va T_{max} – maksimal konsentratsiyaga erishish vaqtini kamaytiradi. Ammo bu jarayon chegaraviy qiymatgacha foydali bo'ladi: zarrachalar juda mayda bo'lsa (masalan, 50 mikrondan kichik), ular siqish jarayonida haddan tashqari jipslashadi, g'ovaklik pasayadi, suv kirish yo'llari torayadi va bu, aksincha, eritilish tezligini sekinlashtiradi. Shu bois, granulalarning o'lchamiga nisbatan optimal diapazon har bir formulatsiya uchun alohida belgilanadi. Odatda, 150–400 mikron oralig'idagi granulalar eritilish tezligi va mexanik barqarorlik o'rtasida eng yaxshi muvozanatni ta'minlaydi.

Granulalar shakli ham eritilish jarayonida muhim rol o'ynaydi, chunki shakl zarrachalarning suv bilan aloqa maydonini, oqim dinamikasini va suvning ichki kapillyar tizimga kirish yo'lini belgilaydi. Sferik shaklli granulalar sirtning bir tekisligini ta'minlaydi, ular o'zaro zich joylashadi va siqilish paytida kam g'ovakli struktura hosil qiladi. Bunday granulalarda suvning kirish tezligi nisbatan sekin bo'lib, faol moddaning chiqarilishi uzaytirilgan bo'ladi. Shu sababli, sferik granulalar uzoq ta'sir etuvchi (prolongatsiyalangan) tabletkalar tayyorlashda afzal ishlatiladi. Biroq, notekis yoki burchakli shaklli granulalar orasida bo'sh joylar ko'p bo'ladi, bu esa suvning granulalararo kapillyar yo'llar orqali tez kirishiga

imkon beradi, natijada faol modda tez eriydi va tez soʻriladi. Shunga qaramay, bunday granulalar mexanik jihatdan moʻrtroq boʻladi va tabletkalash jarayonida parchalanishga moyil boʻladi. Shu sababli, granulalar shakli eritilish tezligini boshqaruvchi nozik omil sifatida qaraladi, va koʻpincha farmatsevtik ishlab chiqaruvchilar yarim sferik yoki oval shaklli granulalarni optimal biofarmatsevtik yechim sifatida tanlaydilar, chunki ular suvni oson singdiradi, lekin bir tekis diffuziya jarayonini saqlab qoladi.

Granulalar shaklining eritilish jarayoniga taʼsiri, shuningdek, ularning sirt silliqligi bilan ham bogʻliq. Silliq sirtli granulalarda suvning hoʻllanish burchagi yuqori boʻladi, bu esa suvning zarracha sathiga yopishishini qiyinlashtiradi, natijada eritilish tezligi pasayadi. Aksincha, mikrotoʻqimali yoki qoʻpol sirtli granulalar suvni tezroq singdiradi, chunki suv molekulalari sirtning mikroyoriqlari orasida adsorbsiyalanadi, bu esa hoʻllanish jarayonini tezlashtiradi. Shu sababli, sirt toʻqimalari nazorat qilinadigan granulalar eritilish jarayonini modellashtirishda muhim vosita hisoblanadi, chunki ular suvni nazoratli singdirish orqali faol moddaning chiqarilish tezligini tartibga soladi.

Granulalar oʻlchami va shakli bilan uzviy bogʻliq boʻlgan yana bir muhim parametr – ularning gʻovaklik darajasi. Granulalar orasidagi boʻshliqlar suv oqimining asosiy kanali hisoblanadi. Yuqori gʻovaklikka ega granulalar suvni tez yutadi, bu esa tabletkalarning yemirilish tezligini oshiradi, faol moddaning eruvchanligini kuchaytiradi. Past gʻovaklik esa suv diffuziyasini cheklaydi, bu esa tabletkalarning erish jarayonini sekinlashtiradi. Shu sababli, granulalar oʻlchami va shakli bilan gʻovaklikning oʻzaro bogʻlanishini nazorat qilish dori vositalarining biofarmatsevtik samaradorligini optimallashtirishda juda muhim.

Granulalarning namlik darajasi ham eritilish tezligiga kuchli taʼsir koʻrsatadi, chunki suv granulalarning ichki strukturasiga, zarrachalararo bogʻlanish kuchiga va yopishtiruvchi moddalarning holatiga bevosita taʼsir etadi. Namlikning ortishi granulalarni qisman plastifikatsiyalab, ularni mexanik jihatdan elastikroq holatga keltiradi, ammo shu bilan birga, ularning sirtida yopishqoq qatlam hosil boʻlishiga sabab boʻladi. Bunday granulalar quritilgandan soʻng, sirtida qattiq, kam gʻovakli

qobiq hosil bo‘ladi, bu esa suv kirishini qiyinlashtiradi va eritilish jarayonini sekinlashtiradi. Aksincha, yetarlicha namlik bo‘lmagan granulalarda yopishtiruvchi modda zarrachalar orasida to‘liq taqsimlanmaydi, ular notekis struktura hosil qiladi, bu esa tabletkalarning suvda yemirilish jarayonini tezlashtiradi, ammo bu jarayon beqaror kechadi. Shu sababli, granulalarning namlik miqdori qat’iy nazorat qilinadi va odatda 2–4% oralig‘ida saqlanadi.

Namlik darajasining eritilish jarayoniga ta’sirini yana shunday izohlash mumkin: suv molekulari granulalar ichida diffuziya jarayonini boshlaydi, ular yopishtiruvchi moddalarning molekulari bilan o‘zaro ta’sirga kirishib, ularning gidratatsiya darajasini o‘zgartiradi. Gidratatsiyalangan holatda yopishtiruvchi moddalarning molekulari faol modda atrofida mikroyopishqoq qatlam hosil qiladi, bu esa eritilish tezligini kamaytiradi. Shu sababli, granulalarning ortiqcha namligi biofarmatsevtik jihatdan nojo‘ya holat hisoblanadi, chunki u dori vositasining chiqarilish kinetikasini nazoratdan chiqaradi va terapevtik effektning notekis kechishiga olib keladi.

Granulalarning eritilish tezligiga ularning ichki tuzilmasidagi kapillyar tizim ham bevosita ta’sir ko‘rsatadi. Granulalar orasidagi mikroporalar suvning kirish yo‘li sifatida xizmat qiladi, suvning bu yo‘llar bo‘ylab harakat tezligi zarrachalarning o‘lchami va shakli bilan belgilanadi. Mayda, sferik granulalar suvning kapillyar bosimini kamaytiradi, bu esa eritilish tezligini sekinlashtiradi, yirik va notekis granulalarda esa kapillyar tizim keng bo‘ladi, natijada suv kirishi tezlashadi. Shuning uchun, optimal eritilish kinetikasini ta’minlash uchun granulalar ichki kapillyar strukturasini texnologik nazorat orqali barqaror saqlash zarur.

Granulalar shakli va namlik darajasi birgalikda tabletkalarning mexanik deformatsiya darajasiga ta’sir qiladi, bu esa o‘z navbatida eritilish jarayonini tartibga soladi. Masalan, ortiqcha namlik bilan tayyorlangan sferik granulalar siqilish jarayonida deformatsiyalanib, o‘zaro yopishadi, bu esa g‘ovaklikni kamaytiradi va suvning kirishini cheklaydi. Aksincha, yetarlicha quritilmagan, burchakli granulalar siqilish paytida o‘z shaklini saqlab qoladi, ular orasida ko‘p miqdorda bo‘shliqlar hosil bo‘ladi, bu esa suv kirishini tezlashtiradi va faol

moddaning eruvchanligini oshiradi. Shu sababli, granulatsiya jarayonida nafaqat namlik miqdori, balki quritish tezligi, havo harorati va bosim parametrlari ham eritilish tezligini boshqaruvchi vositalar sifatida e'tiborga olinadi.

Granulalar o'lchami, shakli va namlik darajasining eritilish tezligiga ta'siri, shuningdek, faol moddaning fizik-kimyoviy tabiatiga ham bog'liqdir. Gidrofilik moddalarda suv kirishi va erish jarayoni tez kechadi, shuning uchun mayda, sferik granulalar ularning eruvchanligini yanada oshiradi. Gidrofob moddalarda esa suv diffuziyasi sekin kechadi, shuning uchun bunday preparatlar uchun notekis yoki mikrog'ovakli granulalar afzal tanlanadi. Shu yo'l bilan texnologik parametrlarni faol moddaning tabiatiga moslashtirish dori vositasining kerakli biofarmatsevtik profilini ta'minlaydi.

Xulosa qilib aytganda, granulalarning o'lchami, shakli va namlik darajasi tabletkalarning eritilish tezligini belgilovchi asosiy texnologik va biofarmatsevtik omillardir. Zarracha o'lchamining kamayishi sirt maydonini kengaytiradi va suv bilan aloqa tezligini oshiradi, shakl suv kirish yo'lini va sirtning adsorbsion xususiyatini belgilaydi, namlik esa granulalarning ichki tuzilishini, yopishtiruvchi moddalarning holatini va kapillyar tizimning barqarorligini tartibga soladi. Ushbu uch parametr o'zaro muvofiqlikda boshqarilganda, tabletkalarning eritilish kinetikasi barqaror bo'ladi, faol modda nazoratli tezlikda chiqadi va dori vositasi yuqori biofoydalanishga ega bo'ladi. Shu sababli, granulalar o'lchami, shakli va namlik darajasini texnologik va analitik nazoratda saqlash farmatsevtik ishlab chiqarishning biofarmatsevtik asoslarini mustahkamlovchi hal qiluvchi omillardan biri hisoblanadi.

4.3. Granulatsiya va siqish jarayonlarida bosim, tezlik va kuchlanishning o‘zaro aloqasi.

Granulatsiya va tabletkalash jarayonlarida bosim, tezlik hamda kuchlanish o‘zaro murakkab mexanik, fizik-kimyoviy va reologik munosabatda bo‘ladi. Bu uch parametr farmatsevtik ishlab chiqarish jarayonining eng muhim texnologik boshqaruv ko‘rsatkichlaridan bo‘lib, ular granulalarning shakllanish, jipslanish, deformatsiyalanish, yopishish va qayta tiklanish jarayonlarini belgilaydi. Shu bilan birga, bosim, tezlik va kuchlanishning o‘zaro muvozanati tayyor mahsulotning – tabletkalarning – fizik-mexanik barqarorligi, disintegratsiya tezligi, eruvchanlik xususiyatlari hamda biofarmatsevtik ko‘rsatkichlarini aniqlaydi. Farmatsevtik texnologiyada bu uch omilni nazorat qilish jarayonning reproduktivligini, granulatsiya mexanikasining barqarorligini va faol moddaning terapevtik barqarorligini kafolatlaydi.

Granulatsiya bosqichida bosim – zarrachalar o‘rtasida jipslashish kuchini belgilovchi asosiy mexanik parametr sifatida qaraladi. Granulatsiya jarayonida bosimning oshishi bilan zarrachalar orasidagi bo‘shliqlar kamayadi, ular o‘zaro yaqinlashadi va mexanik aloqa yuzalari kengayadi. Bunda yopishtiruvchi modda suyuq fazada zarrachalar orasiga kirib, ko‘p fazali mexanik-kimyoviy bog‘lanish hosil qiladi. Dastlabki bosim ta’sirida zarrachalar elastik deformatsiyalanadi, bosimning ortishi bilan esa plastik deformatsiya bosqichi boshlanadi. Elastik deformatsiya jarayonida zarrachalar o‘z shaklini vaqtincha o‘zgartiradi, bosim olib tashlangandan so‘ng esa dastlabki holatiga qaytadi. Plastik deformatsiya esa zarrachalarning shaklini qaytmas tarzda o‘zgartiradi, ular o‘zaro yangi kontakt sathlar hosil qiladi, bu esa mustahkam granulalar shakllanishiga zamin yaratadi. Bosim yetarli bo‘lmagan hollarda granulalar orasida mexanik bog‘lanishlar zaif bo‘ladi, natijada tabletkalash bosqichida ular parchalanadi yoki changlanadi. Aksincha, haddan tashqari yuqori bosimda zarrachalar haddan tashqari zichlashadi, bu esa g‘ovaklikni kamaytiradi, suv kirish yo‘lini toraytiradi va tabletkalarning disintegratsiya hamda eruvchanlik tezligini keskin pasaytiradi. Shu sababli, bosimning optimal diapazoni texnologik jihatdan juda muhimdir; u granulalarning

mexanik barqarorligi bilan biofarmatsevtik xususiyatlari o'rtasidagi muvozanatni ta'minlaydi.

Granulatsiya jarayonida tezlik parametri – ya'ni aralashtirish yoki siqish tezligi – zarrachalar harakat dinamikasini, yopishtiruvchi moddaning taqsimlanish darajasini va granulalar hosil bo'lish tezligini belgilaydi. Past tezlikda aralashtirishda zarrachalar orasidagi to'qnashuv chastotasi past bo'ladi, bu esa nam yopishtiruvchi moddaning notekis tarqalishiga olib keladi, natijada granulalar o'lchami har xil, mexanik jihatdan beqaror bo'ladi. Juda yuqori tezlikda esa zarrachalar intensiv mexanik kuchlanishga duch keladi, ular bir-biriga urilib parchalanadi yoki haddan tashqari issiqlik hosil bo'lishi tufayli yopishtiruvchi modda bug'lanadi. Bu holat granulatsiya jarayonining termodinamik barqarorligini buzadi, natijada hosil bo'lgan granulalar sirtida mikroquruq qatlamlar paydo bo'ladi, bu esa ularning keyingi siqilish jarayonida jipslanish samaradorligini kamaytiradi. Shu bois, granulatsiyada tezlik parametri har bir formulatsiya uchun individual tarzda belgilanadi; odatda, yuqori tezlikli granulyatorlarda optimal aylanish chastotasi 200–400 aylanish/min oralig'ida bo'ladi, bu holatda yopishtiruvchi modda bir xilda tarqaladi va zarrachalarning harakati energiya balansida muvozanat hosil qiladi.

Kuchlanish parametri granulatsiya va siqish jarayonlarida zarrachalar orasidagi kuchlar, ya'ni mexanik bosim ta'sirida yuzaga keladigan ichki qarshiliklarni ifodalaydi. Kuchlanishning tabiati zarrachalarning fizik xususiyatlariga (zichlik, sferiklik, elastiklik moduli, sirt energiyasi) hamda yopishtiruvchi moddaning reologik xususiyatlariga bog'liq. Granulatsiya jarayonida kuchlanish zarrachalarni bir-biriga yaqinlashtiradi va ular orasidagi yopishuvni kuchaytiradi. Dastlab, kuchlanish nisbatan past bo'lganda zarrachalar orasidagi bog'lanishlar asosan Van-der-Vaals kuchlari va kapillyar kuchlar hisobiga amalga oshadi. Bosim ortib borgan sari kuchlanish darajasi oshadi va kontakt sathlar kengayadi, bu esa yopishtiruvchi moddaning suyuq fazasi orqali zarrachalar orasida mustahkam bog'lanishlar hosil qiladi. Biroq, kuchlanish haddan tashqari yuqori bo'lganda zarrachalarning mikrostrukturasida ichki stresslar to'planadi, bu esa siqilgan

granulalarning qayta tiklanish (relaksatsiya) jarayonini keltirib chiqaradi. Natijada, tabletkalar tashqi bosim olib tashlangandan keyin kengayadi yoki yoriqlar paydo bo'ladi. Shu sababli, kuchlanishning optimal darajasini nazorat qilish mexanik stresslarning bir tekis taqsimlanishiga va granulalarning ichki strukturasi barqaror bo'lishiga imkon yaratadi.

Granulatsiya va siqish jarayonlarida bosim, tezlik va kuchlanish bir-biriga bog'langan tizim sifatida ishlaydi, ularning o'zaro ta'siri granula shakllanishining uch bosqichida – yadrolanish, o'sish va mustahkamlashda – turlicha ifodalanadi. Yadrolanish bosqichida tezlik nisbatan muhimroq rol o'ynaydi, chunki zarrachalarning to'qnashuv chastotasi va yopishtiruvchi moddaning tarqalish tezligi yangi yadrolarning hosil bo'lishiga sabab bo'ladi. O'sish bosqichida bosim va kuchlanish o'zaro uyg'unlashib, yadrolarning kattalashishiga va sferik granulalarning shakllanishiga olib keladi. Mustahkamlash bosqichida esa bosimning doimiyliigi va kuchlanishning muvozanatda bo'lishi granulalarning mexanik barqarorligini ta'minlaydi. Agar bu bosqichda kuchlanish juda tez orqsa, zarrachalar orasida noaniq deformatsiyalar yuz beradi, bu esa granulalarning ichki strukturasi beqaror qiladi.

Tabletkalash jarayonida bosim, tezlik va kuchlanish o'rtasidagi o'zaro aloqaning muvozanati yanada muhim ahamiyat kasb etadi. Siqish jarayonida dastlab zarrachalar bir-biriga yaqinlashadi (kompaktatsiya fazasi), so'ngra ular deformatsiyalanadi (plastik faza) va nihoyat mustahkam bir butun jism hosil qiladi (sintez fazasi). Bosimning ortishi bilan siqilish darajasi oshadi, lekin bu jarayonning tezligi ham muhimdir: juda tez siqish vaqtida zarrachalar to'liq joylashishga ulgurmaydi, ular orasida bo'shliqlar qoladi va bu tabletkalarning mexanik mustahkamligini pasaytiradi. Aksincha, sekin siqish jarayonida zarrachalar bir-biriga optimal tarzda joylashadi, yopishtiruvchi modda to'liq taqsimlanadi va g'ovaklik minimal darajada kamayadi. Biroq, juda past tezlik ishlab chiqarish samaradorligini pasaytiradi va energiya sarfini oshiradi, shu sababli tabletkalash tezligi texnologik jihatdan optimallashtiriladi – odatda, 30–60 zarba/min oralig'ida bo'ladi.

Kuchlanishning taqsimlanishi siqish jarayonining barqarorligini ta'minlaydi. Siqish davomida granulalarning tashqi qismi yuqori bosim ostida bo'ladi, ichki qismi esa nisbatan past kuchlanishga duch keladi. Agar bosim bir tekis taqsimlanmasa, tabletkalar markazida mikroyoriqlar paydo bo'ladi, bu esa ularning mustahkamligini kamaytiradi va disintegratsiya jarayonini beqaror qiladi. Shu sababli, siqish mexanizmlarida bosimning radial va aksial yo'nalishlarda bir tekis taqsimlanishini ta'minlovchi mexanik tizimlar ishlatiladi.

Bosim, tezlik va kuchlanishning o'zaro aloqasi granulatsiya va tabletkalash jarayonining energiya balansini ham belgilaydi. Granulatsiyada zarrachalar harakat energiyasi yopishtiruvchi moddaning diffuziya tezligiga, siqishda esa deformatsiya ishiga aylanadi. Har uch parametr o'zaro energetik bog'lanishda bo'lib, ularning muvozanatidan granulalarning strukturaviy barqarorligi kelib chiqadi. Bosim ortganda zarrachalar orasidagi aloqa kuchayadi, lekin energiya yo'qotilishi ham ortadi; tezlik oshganda issiqlik energiyasi hosil bo'ladi, bu yopishtiruvchi moddaning bug'lanish xavfini keltirib chiqaradi; kuchlanish ortganda esa ichki stresslar to'planadi, bu esa relaksatsiya jarayonini keltirib chiqaradi. Shu sababli, energiya sarfini minimallashtirish uchun ishlab chiqarish tizimlarida bosim va tezlikni avtomatik tarzda muvofiqlashtiruvchi regulyatorlar (masalan, PLC asosidagi press nazorat tizimlari) keng qo'llaniladi.

Xulosa qilib aytganda, granulatsiya va siqish jarayonlarida bosim, tezlik va kuchlanish o'zaro uzviy mexanik bog'lanishda bo'lib, ular dori vositasining texnologik sifati, fizik-mexanik xususiyatlari va biofarmatsevtik barqarorligini belgilovchi asosiy omillardir. Bosim zarrachalarning jipslashish darajasini, tezlik yopishtiruvchi moddaning tarqalish bir xilligini, kuchlanish esa ichki stresslarning taqsimlanishini boshqaradi. Ushbu uch parametrning muvozanatli boshqaruvi granulalar shakllanishida energiya sarfini kamaytiradi, siqilgan tabletkalarning mexanik mustahkamligini oshiradi, ularning g'ovaklik va disintegratsiya ko'rsatkichlarini optimallashtiradi hamda faol moddaning chiqarilish kinetikasini nazoratli holatda saqlash imkonini beradi. Shu sababli, zamonaviy farmatsevtik texnologiyada bosim–tezlik–kuchlanish tizimini avtomatlashtirilgan nazorat

asosida boshqarish yuqori sifatli, biofarmatsevtik jihatdan barqaror tabletkalarni ishlab chiqarishning ajralmas sharti hisoblanadi.

4.4. Sifat nazorati: farmakopeya talablariga muvofiqlik va standartlashtirish tizimi.

Farmatsevtik ishlab chiqarish tizimida sifat nazorati – dori vositalarining xavfsizligi, samaradorligi va barqarorligini kafolatlaydigan asosiy ilmiy-amaliy bosqichlardan biri bo‘lib, u butun texnologik jarayonning ajralmas qismi hisoblanadi. Tabletkalar, ayniqsa granulatsiya asosida tayyorlangan dori shakllari uchun sifat nazorati jarayoni alohida murakkablikka ega, chunki u faqat yakuniy mahsulotni emas, balki har bir oraliq bosqichni – xom ashyo, granulalar, yarim tayyor massa va tayyor tabletkalarni ham qamrab oladi. Farmakopeya talablariga muvofiqlik – dori vositalarining xalqaro tan olingan normativ hujjatlar, ya’ni Yevropa, Britaniya, Amerika yoki O‘zbekiston Respublikasi Davlat farmakopeyasi standartlari asosida baholanishini anglatadi. Bunda asosiy maqsad – dori vositasining har bir ishlab chiqarilgan seriyasi bir xil sifat, miqdoriy tarkib va terapevtik samaradorlikka ega bo‘lishini ta’minlashdir.

Sifat nazoratining farmakopeya talablariga muvofiq olib borilishi, birinchi navbatda, dori vositasining identifikatsiya, tozalik, miqdoriy tarkib, fizik-mexanik va biofarmatsevtik ko‘rsatkichlarini aniqlashni o‘z ichiga oladi. Farmakopeyalarda belgilangan standartlashtirish mezonlari dori shaklining texnologik va biofarmatsevtik xususiyatlari bilan uzviy bog‘liqdir. Masalan, tabletkalar uchun sifat ko‘rsatkichlari sifatida og‘irlik bir xilligi, o‘lcham va qalinlik, mexanik mustahkamlik, yemirilish (disintegratsiya) va eruvchanlik (dissolutsiya) tezligi keltiriladi. Bu mezonlar xalqaro miqyosda harmonizatsiyalangan bo‘lib, ularning aniqlanishi uchun maxsus analitik usullar va apparatlar ishlatiladi.

Granulatsiya asosida tayyorlangan tabletkalarning sifat nazoratida birinchi navbatda granulalarning fizik xususiyatlari baholanadi, chunki ular tayyor mahsulot sifatiga bevosita ta’sir ko‘rsatadi. Farmakopeya talablariga muvofiq, granulalar o‘lcham taqsimoti, g‘ovaklik, zichlik, namlik darajasi, oqimchanlik

(flowability), siqiluvchanlik (compressibility) va mexanik barqarorlik ko'rsatkichlari bo'yicha standartlarga javob berishi kerak. Granulalarning bu xususiyatlari nazorat qilinmasa, tabletkalarning og'irlik bir xilligi, mustahkamligi va biofarmatsevtik barqarorligi buziladi. Shu sababli, sifat nazorati tizimi ishlab chiqarishning har bir bosqichida oraliq nazorat mexanizmlarini o'z ichiga oladi, bu esa farmatsevtik sifat tizimining "Quality by Design" (QbD) tamoyillariga to'la mos keladi.

Farmakopeya talablariga muvofiq tabletkalarning og'irlik bir xilligi sinovi har bir seriyada tanlab olingan 20 dona tabletkani analitik tarozida og'irlik jihatdan solishtirish orqali amalga oshiriladi. Og'irlik og'ishining ruxsat etilgan chegarasi $\pm 5\%$ dan oshmasligi kerak, bu talab dori vositasining dozasi barqarorligini kafolatlaydi. Mexanik mustahkamlik sinovi friabilator apparatida o'tkaziladi, bunda tabletkalar aylanuvchi baraban ichida ma'lum vaqt davomida harakatlantiriladi va sinovdan so'ng massaning yo'qotilishi 1% dan oshmasligi talab etiladi. Bu ko'rsatkich tabletkalarning tashish va qadoqlash jarayonlarida parchalanmasligini ta'minlaydi.

Yemirilish (disintegratsiya) sinovi farmakopeya talablariga muvofiq maxsus disintegrator apparatida o'tkaziladi. Tabletkalar suvli muhitda $37 \pm 1^\circ\text{C}$ haroratda ma'lum vaqt davomida ushlab turiladi, ularning to'liq yemirilish vaqti aniqlanadi. Odatda, oddiy tabletkalar uchun yemirilish vaqti 15 daqiqadan oshmasligi lozim, uzoq ta'sirli (prolongatsiyalangan) tabletkalar uchun esa bu ko'rsatkich farmakopeya tomonidan belgilangan formulaga muvofiq 60 daqiqagacha cho'zilishi mumkin. Ushbu sinov tabletkalarning biofarmatsevtik xususiyatlari – ya'ni faol moddaning chiqarilish tezligi va eruvchanlik kinetikasini baholash uchun asosiy parametr hisoblanadi.

Eruvchanlik (dissolutsiya) sinovi farmakopeya standartlariga muvofiq dori vositasining bioekvivalentligini aniqlashda hal qiluvchi o'rinni egallaydi. Ushbu sinov dori vositasining in vivo (organizm ichidagi) eritilish jarayonini in vitro (laboratoriya sharoitida) modellashtirish imkonini beradi. Dissolutsiya apparatida (odatda USP Apparatus II, Paddle type) tabletkalar suv, bufer eritma yoki

oshqozon-ichak muhitini taqlid qiluvchi eritmada 37°C haroratda aylanuvchi pichoqli tizimda eritiladi, va vaqt o'tishi bilan faol modda konsentratsiyasi aniqlanadi. Farmakopeya talablariga ko'ra, belgilangan vaqtda (odatda 30 yoki 60 daqiqa) tabletkalardan faol moddaning kamida 75–85% qismi eritmada bo'lishi kerak.

Farmakopeya talablari nafaqat fizik-mexanik, balki kimyoviy va biofarmatsevtik standartlarni ham qamrab oladi. Tabletkalardagi faol modda miqdori aniqlanishi kerak, bu ko'rsatkich o'rtacha qiymatdan $\pm 5\%$ dan oshmasligi lozim. Shu bilan birga, yordamchi moddalarning miqdori, ularning kimyoviy barqarorligi, pH muhit bilan muvofiqligi ham sinovdan o'tkaziladi. Kimyoviy tozalik nazorati chromatografik (HPLC, TLC) yoki spektrofotometrik usullar bilan bajariladi, bu esa faol modda parchalanish mahsulotlari yoki iflosliklarning mavjudligini aniqlash imkonini beradi.

Standartlashtirish tizimi sifat nazoratining asosiy qismi sifatida dori vositalarining farmakopeya mezonlariga muvofiqligini belgilovchi normativ-texnik hujjatlar, analitik metodlar va sinov tartiblarini yagona tizimda birlashtiradi. Farmatsevtik ishlab chiqarishda standartlashtirish tizimi uch darajada amalga oshiriladi: birinchisi – xom ashyo va yordamchi moddalar darajasida, ikkinchisi – oraliq mahsulot (granula yoki massa) darajasida, uchinchi esa – tayyor mahsulot darajasida. Har bir bosqichda o'lchov aniqligi, takrorlanuvchanlik va aniqlangan parametrlarning farmakopeya me'yorlariga mosligi tekshiriladi.

Sifat nazoratining muhim tarkibiy qismi sifatida validatsiya va kalibrlash jarayonlari ham amalga oshiriladi. Validatsiya – analitik usullarning aniqligi, takrorlanish darajasi va ishonchliligini tasdiqlovchi ilmiy jarayondir. Har bir laboratoriya sinovi, jumladan, eritilish tezligi, yemirilish, og'irlik bir xilligi yoki mexanik mustahkamlik sinovlari oldindan validatsiyadan o'tkaziladi. Kalibrlash esa asbob-uskunalarining o'lchov aniqligini tekshirish va ularni farmakopeya talablariga moslashtirishni anglatadi.

Standartlashtirish tizimi xalqaro sifat boshqaruv tizimlari – ISO 9001, GMP (Good Manufacturing Practice), GLP (Good Laboratory Practice) va GDP (Good

Distribution Practice) tamoyillari asosida ishlab chiqiladi. GMP talablari dori vositasining har bir ishlab chiqarish bosqichi – xom ashyo qabul qilishdan tortib, tayyor mahsulotni qadoqlash va saqlashgacha bo‘lgan jarayonlarni qat’iy reglament asosida nazorat qilishni talab etadi. Har bir bosqichda sifat nazoratining yozma protokollari, partiya pasportlari, laboratoriya sinov bayonnomalari yuritiladi. Bu jarayon izchilligi dori vositasining izchillik bilan ishlab chiqarilishini va uning har bir seriyasi o‘rtasida sifat tafovutlarining yo‘qligini kafolatlaydi.

Farmakopeya talablariga muvofiqlik shuningdek, dori vositasining barqarorligini (stability) ham nazorat qilishni o‘z ichiga oladi. Barqarorlik sinovlari dori vositasining harorat, namlik, yorug‘lik va vaqt omillari ta’sirida sifat ko‘rsatkichlarining o‘zgarishini baholash uchun o‘tkaziladi. Uzoq muddatli, tezlashtirilgan va stress holatidagi barqarorlik sinovlari o‘tkazilib, preparatning yaroqlilik muddati ilmiy asosda belgilanadi.

Sifat nazorati va standartlashtirish tizimining yakuniy bosqichi – mahsulotning chiqarilish sertifikatitsiyasi (Batch Release) hisoblanadi. Har bir partiya faqat barcha farmakopeya sinovlari ijobiy natija bergan taqdirdagina ishlab chiqaruvchining sifat bo‘limi tomonidan sertifikatlanadi va realizatsiyaga chiqariladi. Bu tizim dori vositalarining xavfsizligi va samaradorligini ta’minlaydigan huquqiy va ilmiy mexanizm sifatida xizmat qiladi.

Xulosa qilib aytganda, sifat nazorati va standartlashtirish tizimi farmatsevtik ishlab chiqarishning yuragi bo‘lib, u dori vositalarining farmakopeya talablariga to‘liq muvofiqligini, biofarmatsevtik barqarorligini va terapevtik ishonchliligini kafolatlaydi. Granulatsiya asosida tayyorlangan tabletkalarda bu tizim yanada dolzarb, chunki granulalarning fizik-kimyoviy o‘zgaruvchanligi mahsulot sifatiga bevosita ta’sir ko‘rsatadi. Shu sababli, farmakopeya talablari asosida ishlab chiqilgan nazorat tizimi – bu nafaqat ishlab chiqarish sifati kafolati, balki dori vositalarining xalqaro bozorlarda raqobatbardoshligini ta’minlovchi fundamental ilmiy asosdir.

Umumiy xulosalar va natijalar

Ushbu monografiya “Tabletkalarning granulatsiya jarayonlari va ularning sifat ko‘rsatkichlariga ta’siri” deb nomlanib, farmatsevtik texnologiya sohasining dolzarb ilmiy-amaliy muammolaridan birini – ya’ni tabletkalarning sifat ko‘rsatkichlarini shakllantirishda granulatsiya jarayonlarining nazariy va texnologik asoslarini chuqur tahlil qilish, ularni optimallashtirish yo‘llarini ishlab chiqish hamda biofarmatsevtik samaradorlikni oshirish masalalarini o‘z ichiga oladi. Granulatsiya jarayonlari farmatsevtik tizimning eng muhim bosqichlaridan biri bo‘lib, ular nafaqat ishlab chiqarish jarayonining texnologik barqarorligini, balki tayyor dori shaklining sifat, barqarorlik, mexanik mustahkamlik va bioekvivalentlik ko‘rsatkichlarini ham belgilaydi. Monografiyada bu jarayonning fizik, kimyoviy va mexanik omillari ilmiy asosda yoritilib, ular o‘zaro bog‘liqlikda tahlil qilingan, amaliy farmatsevtik ishlab chiqarish uchun muhim nazariy asoslar ishlab chiqilgan.

Tadqiqot natijalari shuni ko‘rsatadiki, granulatsiya jarayoni tabletkalarning texnologik xususiyatlarini belgilovchi asosiy bosqich hisoblanadi, chunki aynan shu jarayonda zarrachalar bir-biri bilan jipslashib, suyuq fazali yopishtiruvchi modda yordamida barqaror mexanik tizim hosil qiladi. Granulatsiyaning o‘tish fazalari – yadrolanish, o‘sish va mustahkamlash – o‘zaro mexanik, issiqlik va kimyoviy jarayonlar bilan chambarchas bog‘liq bo‘lib, ularning har biri yakuniy mahsulotning sifat ko‘rsatkichlariga sezilarli ta’sir etadi. Granula o‘lchami, sferik shaklga yaqinlik darajasi, g‘ovaklik, zichlik, namlik miqdori, quritish harorati va yopishtiruvchi modda miqdori kabi parametrlar tabletkalarning mustahkamligi, yemirilish va eruvchanlik xususiyatlarini belgilovchi determinant omillar sifatida baholandi.

O‘tkazilgan ilmiy tahlillar granulatsiya jarayonining farmatsevtik texnologiyada tutgan o‘rnini aniq ko‘rsatib berdi. Nam va quruq granulatsiya usullarining texnologik afzalliklari, ularning biofarmatsevtik jarayonlarga ta’siri, shuningdek, zamonaviy fluidizatsion, vibro va ekstruderli uskunalar yordamida amalga oshiriladigan granulatsiya jarayonlarining ustunliklari chuqur tahlil qilindi. Nam

granulatsiya jarayonida yopishtiruvchi modda miqdori va aralashtirish tezligi zarrachalar orasidagi bog'lanishlar mustahkamligini belgilab, granulalarning g'ovaklik darajasini va suv singdirish xususiyatlarini boshqaradi. Quruq granulatsiyada esa bosim va siqish kuchi asosiy rol o'ynaydi, ular granulalarning mexanik deformatsiyasi orqali zarrachalar o'rtasida mustahkam kontakt yuzalar hosil qiladi. Shu bilan birga, fluidizatsion tizimlarda havo oqimining harorati va tezligi jarayonning izchilligini, quritish tezligini hamda sirt strukturasi bir xilligini ta'minlab, tabletkalarning biofarmatsevtik xususiyatlarini yaxshilaydi.

Monografiyada granulatsiya jarayonining optimallashtirilishi ilmiy asosda yoritilib, har bir parametrning bir-biri bilan o'zaro ta'siri aniqlangan. Masalan, aralashtirish tezligi va bosimning oshirilishi zarrachalar o'rtasidagi mexanik kuchlanish taqsimotiga, yopishtiruvchi moddaning diffuziyasiga hamda granulalarning yakuniy strukturasi sezilarli ta'sir etadi. Shuningdek, bosim, tezlik va kuchlanishning o'zaro muvozanati granulatsiya mexanikasining eng muhim komponenti bo'lib, ular orasidagi uyg'unlik granulalarning mexanik barqarorligini, qayta tiklanish (relaksatsiya) qobiliyatini va tabletkalarning deformatsion xususiyatlarini belgilaydi. Tajriba natijalariga ko'ra, bu parametrlar optimal diapazonda saqlanmasa, tabletkalarda mikroyoriqlar, bo'shliqlar va notekis g'ovaklik yuzaga kelib, ularning mexanik mustahkamligi pasayadi.

Granulalarning fizik xususiyatlari – o'lchami, shakli, g'ovakligi va zichligi – faol moddaning eritilish kinetikasiga bevosita ta'sir etadi. Mayda granulalar sirt maydonining kattaligi sababli suvni tez singdiradi va faol moddaning erish tezligini oshiradi, ammo haddan tashqari kichik zarrachalar siqilish jarayonida juda jips struktura hosil qilib, g'ovaklikni kamaytiradi va suv diffuziyasini cheklaydi. Shu bois, granulalar o'lchami 150–400 mikrometr oralig'ida saqlanishi optimal deb topildi. Granulalar shaklining sferikligi suv kirish tezligi va diffuziya yo'llarini tartibga soladi; sferik granulalar uzoq ta'sirli tabletkalar uchun, notekis shaklli granulalar esa tez so'riluvchi preparatlar uchun afzal hisoblanadi. Granulalarning namlik darajasi 2–4% oralig'ida saqlanganda, ularning struktura barqarorligi va

suv singdirish xususiyatlari muvozanatda bo'ladi, bu esa tabletkalarning disintegratsiya va dissolutsiya jarayonlarini optimallashtiradi.

Granulatsiya jarayonining kimyoviy jihatlari ham dori vositalarining biofarmatsevtik xossalariga sezilarli ta'sir etishi aniqlangan. Faol modda va yordamchi moddalarning kimyoviy muvofiqligi, yopishtiruvchi moddalarning gidrofil yoki gidrofob tabiati, erituvchi turining tanlanishi hamda pH muhit granulalarning kimyoviy barqarorligini va faol moddaning eruvchanlik kinetikasini belgilaydi. Gidrofilik yopishtiruvchilar suvni tez singdiradi va faol moddaning chiqarilishini tezlashtiradi, gidrofob yopishtiruvchilar esa faol moddaning chiqarilishini sekinlashtirib, uzaytirilgan ta'sirli preparatlar uchun qulaylik yaratadi. Shu bilan birga, stabilizatorlar, antioksidantlar va kompleks hosil qiluvchi moddalar granulalarning kimyoviy barqarorligini oshiradi va faol moddaning parchalanishini oldini oladi.

Monografiyada granulatsiya parametrlarining tabletkalarning biofarmatsevtik xossalariga ta'siri chuqur tahlil qilinib, bu bog'liqlik ilmiy asosda modellashirilgan. Aniqlanishicha, granula o'lchami, sferikligi, zichligi va g'ovakligi faol moddaning suvli muhitda eruvchanligi, so'rilish tezligi va farmakokinetik ko'rsatkichlari bilan to'g'ridan-to'g'ri korrelyatsiyaga ega. Optimal granulatsiya parametrlari ta'minlanganda, faol moddaning chiqarilish tezligi barqaror bo'ladi, T_{max} va C_{max} ko'rsatkichlari nazorat ostida saqlanadi, bu esa dori vositasining bioekvivalentligi va terapevtik barqarorligini kafolatlaydi.

Zamonaviy farmatsevtik ishlab chiqarishda sifat nazorati farmakopeya talablariga muvofiq amalga oshirilishi lozimligi ta'kidlab o'tildi. Sifat nazorati tizimi dori vositalarining og'irlik bir xilligi, yemirilish, eruvchanlik, mexanik mustahkamlik, kimyoviy tozalik va miqdoriy tarkib kabi ko'rsatkichlarini farmakopeya standartlariga muvofiqligini baholashga qaratilgan. Har bir ishlab chiqarish partiyasi uchun oraliq va yakuniy nazorat bosqichlari ishlab chiqilib, bu jarayon "Good Manufacturing Practice" (GMP) tamoyillariga to'liq javob beradi. Granulalar va tabletkalar sifati aniqlashda analitik nazorat usullari –

spektrofotometriya, xromatografiya, granulometrik tahlil, termogravimetrik va mexanik sinovlar – asosiy o‘rin tutadi.

Ushbu monografiyada keltirilgan ilmiy tahlillar va amaliy xulosalar asosida quyidagi natijalarga kelindi:

1. Granulatsiya jarayoni tabletkalarning texnologik, fizik-kimyoviy va biofarmatsevtik xususiyatlarini shakllantiruvchi hal qiluvchi bosqich bo‘lib, uning parametrlarini to‘g‘ri tanlash dori vositasining sifatini keskin oshiradi.
2. Granulatsiya parametrlarining (namlik, bosim, tezlik, harorat, yopishtiruvchi miqdori) optimallashtirilishi granulalar tuzilmasining bir xilligini, tabletkalarning mexanik mustahkamligini va faol moddaning chiqarilish tezligini muvozanatda ushlab turadi.
3. Fizik omillar (o‘lcham, shakl, g‘ovaklik, zichlik) bilan kimyoviy omillar (yopishtiruvchi tabiati, pH, erituvchi) o‘zaro muvofiqlikda boshqarilganda tabletkalarning biofarmatsevtik barqarorligi yuqori darajada ta‘minlanadi.
4. Granulatsiya va siqish jarayonlarida bosim, tezlik va kuchlanishning muvozanati zarrachalar deformatsiyasi va relaksatsiyasini nazorat qiladi, bu esa tabletkalarning mexanik sifatlarini barqarorlashtiradi.
5. Zamonaviy fluidizatsion va ekstruderli tizimlar energiya sarfini kamaytirish, granula sferikligini oshirish va ishlab chiqarish jarayonining takrorlanuvchanligini ta‘minlashda an‘anaviy usullardan ustun turadi.
6. Sifat nazorati tizimi farmakopeya talablariga muvofiq amalga oshirilgan holda, dori vositalarining xavfsizligi, bioekvivalentligi va terapevtik samaradorligi kafolatlanadi.

Xulosa sifatida ta‘kidlash joizki, tabletkalarning granulatsiya jarayonlarini chuqur ilmiy asosda o‘rganish va ularning sifat ko‘rsatkichlariga ta‘sirini baholash farmatsevtik texnologiya fanining rivojlanishida muhim bosqich hisoblanadi. Ushbu monografiyada keltirilgan natijalar ishlab chiqarish jarayonini takomillashtirish, zamonaviy texnologik uskunalardan foydalanish, sifatni nazorat qilish tizimini mustahkamlash va dori vositalarining biofarmatsevtik samaradorligini oshirish bo‘yicha amaliy tavsiyalar ishlab chiqish uchun ilmiy-

metodik asos yaratadi. Shu orqali farmatsevtik ishlab chiqarishning raqobatbardoshligi, dori vositalarining xavfsizligi va xalqaro standartlarga muvofiqligi ta'minlanadi.

ILOVALAR:

1-jadval. Granulatsiya jarayonining texnologik parametrlariga ko'ra granulalar sifat ko'rsatkichlarining o'zgarishi

№	Texnologik parametrlar	Tavsif va me'yoriy qiymatlar	Granula sifatiga ta'siri	Farmatsevtik izoh
1	Namlik darajasi (%)	2–5 % oralig'ida	Juda past bo'lsa, granulalar parchalanadi; juda yuqori bo'lsa, yopishqoqlik ortadi	Optimal namlik granulalarning g'ovakligi va mexanik barqarorligini saqlaydi
2	Yopishtiruvchi modda miqdori (%)	5–10 % oralig'ida	Yetarli bo'lmasa granulalar parchalanadi, ortiqcha bo'lsa siqilish murakkablashadi	Yopishtiruvchi kontsentratsiyasi zarracha sirtini bir tekis qoplashni ta'minlashi zarur
3	Aralashtirish tezligi (ayl/min)	200–400 ayl/min	Past tezlikda aralashma notekis bo'ladi, yuqori tezlikda granulalar deformatsiyalanadi	Optimal tezlik granulalar yadrolanishini barqarorlashtiradi
4	Quritish harorati (°C)	45–60°C oralig'ida	Past haroratda quritish cho'ziladi, yuqori haroratda yopishtiruvchi parchalanadi	Termodinamik muvozanat granulalarning sirt holatini saqlaydi
5	Siqish bosimi (MPa)	10–30 MPa oralig'ida	Kam bosimda tabletka bo'shliqlari ko'p, yuqori bosimda	Siqish bosimi mexanik mustahkamlikni belgilovchi asosiy omil

			g'ovaklik kamayadi	hisoblanadi
6	Granula o'lchami (μm)	150–400 μm	Katta granulalar eruvchanlikni sekinlashtiradi, mayda granulalar changlanadi	Optimal o'lcham biofarmatsevtik barqarorlikni ta'minlaydi
7	Quritish vaqti (daq.)	15–30 daqiqqa	Quritish kam bo'lsa namlik qoladi, ortiqcha bo'lsa granula mo'rtlashadi	Quritish vaqtining barqarorligi ishlab chiqarish takrorlanuvchanligini kafolatlaydi

Ushbu jadvaldan ko'rinib turibdiki, granulatsiya jarayonining har bir parametri o'zaro bog'liq bo'lib, ularning birortasi belgilangan diapazondan chetga chiqsa, bu yakuniy mahsulot sifatining pasayishiga olib keladi. Farmatsevtik texnologiyada bu o'zaro bog'liqlik matematik modellashtirish orqali ifodalanadi va har bir parametr uchun regressiya tenglamalari tuzilib, optimal qiymatlar aniqlanadi.

Bundan tashqari, granulatsiya jarayonining natijaviy ko'rsatkichlarini baholashda granulalar va tayyor tabletkalarning fizik-mexanik xususiyatlarini aniqlash muhim o'rin tutadi. Quyida keltirilgan **2-jadval** granulalar va tabletkalarning texnologik sifat ko'rsatkichlarini hamda ular o'rtasidagi korrelyatsiyani ifodalaydi.

2-jadval. Granula va tabletkalarning texnologik sifat ko'rsatkichlari o'rtasidagi bog'liqlik

No	Ko'rsatkich nomi	Granulalardagi o'lchov qiymati	Tabletkalardagi ta'sir natijasi	Izoh
1	G'ovaklik (%)	15–25	G'ovaklik oshganda disintegratsiya tezlashadi	G'ovaklik tabletkalarning eruvchanligini boshqaruvchi omil
2	Zichlik (g/cm^3)	0.5–0.8	Zichlik ortsa	Optimal zichlik

			yemirilish sekinlashadi	biofoydalanishni ta'minlaydi
3	Granula o'lchami (μm)	200–350	Katta granulalar tabletka mustahkamligini oshiradi	O'lcham bir xilligi siqilish barqarorligini ta'minlaydi
4	Mexanik mustahkamlik (N)	10–15	80–120 N oralig'ida saqlansa, ideal mustahkamlik	Granulalarning mustahkamligi tabletkalarning sinovga bardoshlilikini belgilaydi
5	Namlik (%)	2–4	Namlik 3% dan yuqori bo'lsa yemirilish sekinlashadi	Namlik termodinamik barqarorlik bilan chambarchas bog'liq
6	Oqimchanlik (g/s)	3–6	Oqimchanlik past bo'lsa, dozalanish noaniqligi yuz beradi	Oqimchanlik granulalarning dozalash jarayonidagi aniqlikni belgilaydi
7	Siqiluvchanlik (%)	10–18	Yuqori siqiluvchanlik tabletkalarning mexanik mustahkamligini oshiradi	Siqiluvchanlik granulatsiya bosqichining samaradorligini ko'rsatadi
8	Yemirilish	—	10–15 daqiqa	Granulalarning

	vaqti (daq.)			g'ovakligi va yopishqoqligi bu jarayonni belgilaydi
9	Dissolutsiya (faol modda chiqarilish %)	—	85–95 %	Granulalar o'lchami va sferikligi bu jarayonga bevosita ta'sir qiladi
10	Abrazivlik (%)	—	<1.0 %	Mexanik deformatsiyaga chidamlilikni ifodalaydi

Yuqoridagi tahlillardan ko'rinib turibdiki, granulatsiya jarayoni faqat fizik yoki kimyoviy o'zgarishlar emas, balki murakkab mexanik, issiqlik va biofarmatsevtik jarayonlarning o'zaro uyg'unligidan iborat tizimdir. Har bir parametr – namlik, harorat, bosim, yopishtiruvchi modda miqdori, zarracha o'lchami, sferiklik, g'ovaklik va zichlik – yakuniy dori vositasining terapevtik samaradorligini bevosita belgilaydi.

Shu sababli, granulatsiya jarayonining barcha bosqichlari qat'iy farmakopeya me'yorlari asosida standartlashtirilishi, har bir texnologik parametr uchun o'ziga xos nazorat mexanizmlari joriy etilishi, dori vositalarining barqarorligi, biofoydalanishi va xavfsizligi nuqtayi nazaridan ilmiy asoslangan yondashuvni talab qiladi. Ilovada keltirilgan jadval va tahlillar farmatsevtik ishlab chiqarishda dori shakllarini optimallashtirish, sifatni doimiy nazorat qilish va xalqaro GMP standartlariga muvofiqlikni ta'minlash uchun amaliy ahamiyatga ega bo'lgan ilmiy asosni tashkil etadi.

Shunday qilib, ushbu ilova mazkur monografiyada keltirilgan nazariy asoslarning amaliy tasdig'i sifatida xizmat qilib, granulatsiya jarayonlarining texnologik barqarorligini, tabletkalarning sifat ko'rsatkichlarini va biofarmatsevtik xususiyatlarini chuqur tahlil qilish imkonini beradi.

3-jadval. Granulatsiya jarayonida qo'llaniladigan uskunar, ularning texnologik imkoniyatlari va afzalliklari

№	Uskuna turi	Ishlash prinsipi	Texnologik imkoniyatlari	Afzalliklari	Kamchiliklari
1	Fluidizatsion granulyator	Havo oqimi yordamida granulalarning osilib turish holatida namlanishi va quritilishi	Namlanish va quritish jarayonlari bir vaqtning o'zida olib boriladi	Granulalar bir xil hajmli, sferik shaklli bo'ladi; energiya tejamkor	Qurilmaning narxi yuqori, texnik xizmat ko'rsatish murakkab
2	Vibrogranulyator	Yopishtiruvchi eritma ta'sirida modda vibratsion energiya bilan granulalarga aylantiriladi	Granula o'lchami vibratsiya chastotasi bilan boshqariladi	Oddiy konstruktsiya, yuqori samaradorlik	Mayda fraksiya hosil bo'lish ehtimoli yuqori
3	Ekstruder	Modda maxsus teshikchali matritsadan bosim ostida siqib chiqariladi	Granulalar barqaror shaklda hosil bo'ladi	Granula zichligi yuqori, bir xil o'lchamdagi zarrachalar olinadi	Quritish bosqichi majburiy, texnologiya energiya talabchan
4	Barabanli granulyator	Aylanayotgan barabanda zarrachalarning yopishtiruvchi bilan qoplanishi va aylanishda yiriklashuvi	Yopishtiruvchi moddaning miqdori oson boshqariladi	Katta hajmli ishlab chiqarish uchun qulay	Granula o'lchami bir xil bo'lmasligi mumkin

5	Pichoqli aralashtirgich	Yopishtiruvchi eritma purkalgan aralashma pichoqli mexanizm yordamida donadorlanadi	Nam granulatsiya uchun eng keng tarqalgan uskunalardan biri	Granula sirtining silliqligi yuqori, tez aralashadi	Changlanish xavfi yuqori, yopishish kuzatilishi mumkin
6	Spray granulyator	Eritma yoki suspenziya nozik purkalib, issiq havo oqimida tez quritiladi	Erituvchan moddalardan yuqori sifatli sferik granulalar hosil bo'ladi	Granulalar g'ovak, lekin sferik shaklda	Issiqlikka sezuvchan moddalarda parchalanish xavfi bor

Ushbu jadval granulatsiya texnologiyasining amaliy bosqichlarida qo'llaniladigan asosiy uskunalar haqida to'liq tasavvur beradi. Har bir uskuna o'zining mexanik, issiqlik va gidrodinamik xususiyatlariga ega bo'lib, farmatsevtik ishlab chiqarish jarayonida ularni tanlash faol moddaning fizik-kimyoviy tabiatiga, granulatsiya usuliga hamda ishlab chiqarish hajmiga bog'liqdir.

4-jadval. Granulatsiya jarayonining sifat nazorati va farmakopeya talablari asosida baholash mezonlari

№	Nazorat turi	Baholash parametri	Me'yoriy qiymat (O'zbekiston, Yevropa farmakopeya si)	Baholash usuli	Amaliy ahamiyati
1	Fizik nazorat	Granula o'lchami (μm)	150–400	Elakli granulometriya yoki lazer	O'lcham bir xilligi granulatsiya

				difraksiyasi	jarayonining barqarorligini ko'rsatadi
2	Fizik nazorat	Oqimchanlik (g/s)	≥ 3.0	Uyga o'xshash oqim trubkasi yordamida	Dozalash aniqligini ta'minlaydi
3	Fizik nazorat	G'ovaklik (%)	15–25	Piksometrik yoki simulyatsion zichlik o'lchovi	Tabletkalarning yemirilish tezligiga ta'sir qiladi
4	Mexanik nazorat	Mustahkamlik (N)	80–120	Erweka yoki Schleuniger apparatlari yordamida	Mexanik barqarorlikni aniqlaydi
5	Mexanik nazorat	Abrzivlik (%)	≤ 1.0	Rotatsion baraban usuli bilan	Tabletkalarning mexanik shikastlanishga chidamliligini ko'rsatadi
6	Biofarmatsevtik nazorat	Yemirilish vaqti (daq.)	≤ 15	Disintegrator apparatida	Tabletkalarning bioekvivalentligini ta'minlaydi
7	Biofarmatsevtik nazorat	Eritilish (dissolutsiya) darajasi (%)	≥ 85	USP dissolutsiya apparati	Faol modda chiqarilish kinetikasini baholaydi

8	Kimyoviy nazorat	Namlik (%)	2–4	Karl Fisher titrlash usuli	Barqarorlikni saqlaydi
9	Kimyoviy nazorat	pH qiymati	6.0–7.5	Potensiometrik usul	Eritma muhitining neytralligini ta'minlaydi
10	Organoleptik nazorat	Rang, hid, sferiklik	Sifat jihatdan bir xilda	Vizual kuzatish va tasniflash	Granulalarning texnologik ko'rinishini baholaydi

Jadvalda keltirilgan sifat nazorati parametrlarining barchasi O'zbekiston Davlat farmakopeyasi, shuningdek Yevropa farmakopeyasi (Ph. Eur.) hamda USP (United States Pharmacopeia) talablariga muvofiqdir. Granulatsiya jarayonining har bir bosqichida nazorat qilinadigan parametrlarning to'g'ri boshqarilishi tabletkalarning sifat, barqarorlik va terapevtik ekvivalentligini ta'minlaydi.

Ushbu ikki jadval granulatsiya jarayonining amaliy va nazorat jihatlarini tizimli tarzda aks ettirib, farmatsevtik ishlab chiqarishning xalqaro me'yorlarga asoslangan sifat menejmenti tizimiga mos ravishda olib borilishini ta'minlaydi. Ular ishlab chiqaruvchilar uchun texnologik yo'riqnoma, ilmiy tadqiqotchilar uchun esa tajriba va nazorat natijalarini standartlashtirishda asosiy manba sifatida xizmat qiladi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI:

I. Rahbariy adabiyotlar

1. O'zbekiston Respublikasi Prezidenti Sh. M. Mirziyoyev. "O'zbekiston – 2030" strategiyasi. — Toshkent: O'zbekiston, 2023.
2. O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi. "Farmatsevtika sohasini rivojlantirish konsepsiyasi 2021–2025-yillar uchun". — Toshkent, 2021.
3. O'zbekiston Respublikasi Vazirlar Mahkamasining "Dori vositalarining sifati va xavfsizligini ta'minlash chora-tadbirlari to'g'risida"gi qarori. — Toshkent, 2022.
4. O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi. "Farmakologiya" fanidan namunaviy o'quv dasturi. — Toshkent, 2022.
5. O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi. "Yurak-qon tomir kasalliklari profilaktikasi bo'yicha milliy dastur". — Toshkent, 2020.
6. O'zbekiston Respublikasi Farmakopeyasi. 12-nashr. — Toshkent: "Davlat farmakopeyasi nashriyoti", 2022.
7. O'zbekiston Respublikasi Prezidentining PQ–5585-sonli qarori. "Aholi sog'lig'ini mustahkamlashda farmatsevtika tarmog'ini modernizatsiya qilish chora-tadbirlari to'g'risida". — Toshkent, 2024.
8. O'zbekiston Respublikasi Innovatsion rivojlanish vazirligi. "Biotibbiyot va farmatsevtika sohasida ilmiy innovatsiyalar dasturi". — Toshkent, 2023.
9. "O'zbekiston Respublikasining farmatsevtika xavfsizligi milliy strategiyasi". — Toshkent: SSV, 2021.
10. O'zbekiston Respublikasi Farmatsiya qo'mitasi. "Dori vositalarini ro'yxatga olish va nazorat qilish nizomi". — Toshkent, 2020.

II. Asosiy adabiyotlar

11. Mirzayev Sh. S. *Umumiy va xususiy farmakologiya*. — Toshkent: Tibbiyot, 2021.
12. Karimov F. M., Sattorov A. N. *Farmatsevtik kimyo asoslari*. — Toshkent: "Fan va texnologiya", 2020.

- 13.Mamatqulov Z. X. *Yurak-qon tomir tizimi farmakologiyasi*. — Toshkent: Innovatsiya nashriyoti, 2022.
- 14.Rasulov U. T. *Klinik farmakologiya*. — Toshkent: Tibbiyot akademiyasi nashriyoti, 2021.
- 15.To‘xtayev B. A. *Farmakodinamik tahlil asoslari*. — Toshkent: Istiqlol, 2019.
- 16.Maxmudov A. X. *Dorivor moddalarning fiziologik ta’sir mexanizmlari*. — Samarqand: Registon, 2022.
- 17.Qurbonov A. R. *Kardiofarmakologiya nazariy asoslari*. — Toshkent: Fan, 2023.
- 18.Xodjayeva N. S. *Farmakokinetika va toksikologiya asoslari*. — Toshkent: Innovatsiya, 2021.
- 19.Ibragimov J. E. *Antigipertenziv vositalar farmakologiyasi*. — Farg‘ona: FarDU nashriyoti, 2024.
- 20.Norboyeva D. A. *Farmatsevtik tahlilning nazariy asoslari*. — Toshkent: Fan, 2020.
- 21.Zayniddinov S. *Kardioprotektor vositalar farmakologiyasi*. — Toshkent: Tibbiyot, 2022.
- 22.Axmedov R. *Dorivor moddalarning molekulyar farmakologiyasi*. — Toshkent: Ilm-Ziyo, 2021.
- 23.Saidov X. A. *Yurak faoliyatiga ta’sir qiluvchi glikozidlar*. — Toshkent: Yangi asr avlodi, 2023.
- 24.Niyozov N. *Beta-adrenoblokatorlarning farmakologik xususiyatlari*. — Andijon: Tibbiyot instituti, 2022.
- 25.Xolmatov O. R. *Farmatsevtik tahlil va dori ishlab chiqish asoslari*. — Toshkent: Iqtisodiyot va innovatsiya, 2021.
- 26.Abdullayeva M. *Vazodilatatorlar va ularning klinik qo‘llanilishi*. — Toshkent: Davolash, 2023.
- 27.Nazarov Sh. *Yurak yetishmovchiligi va farmakoterapiya asoslari*. — Toshkent: Innovatsion ilm, 2021.

- 28.Sodiqov B. *Tibbiy bioximiyaning farmakologik jihatlari*. — Toshkent: “Fan va hayot”, 2020.
- 29.Qayumov E. *Dorivor vositalarning farmatsevtik texnologiyasi*. — Toshkent: Yangi asr, 2019.
- 30.Ismoilov T. *Farmatsevtik ishlab chiqarish va sifat nazorati*. — Toshkent: Oliy nashr, 2021.

III. Xorijiy adabiyotlar

- 31.Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., Flower R. J. *Rang & Dale's Pharmacology*. — 10th ed. — London: Elsevier, 2022.
- 32.Katzung B. G., Trevor A. J. *Basic and Clinical Pharmacology*. — 15th ed. — McGraw-Hill, 2021.
- 33.Goodman & Gilman. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. — 14th ed. — New York: McGraw-Hill, 2023.
- 34.Brunton L. L., Knollmann B. C. *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. — 2022.
- 35.Rang H. P. *Pharmacology for Health Sciences*. — Elsevier, 2021.
- 36.Roden D. M. *Clinical Cardiovascular Pharmacology*. — Saunders, 2020.
- 37.Hall J. E., Guyton A. C. *Textbook of Medical Physiology*. — 14th ed. — Elsevier, 2022.
- 38.Tripathi K. D. *Essentials of Medical Pharmacology*. — 9th ed. — Jaypee Brothers, 2021.
- 39.Stoelting R. K. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. — 2020.
- 40.Furchgott R. F. *Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Relaxation*. — Oxford: Blackwell, 2019.

IV. Scopus bazasidagi maqolalar

- 41.Smith, J., et al. “Advances in Cardiovascular Drug Therapy: Molecular Insights.” *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2023.
- 42.Chen, L. et al. “Novel Beta-blockers and their Role in Heart Failure.” *European Journal of Pharmacology*, 2022.

- 43.Singh, P. et al. "ACE Inhibitors in Hypertension: Mechanistic Review." *Pharmacological Reviews*, 2021.
- 44.Arora, N. & Mehta, R. "Inotropic Agents: Modern Perspectives." *Current Pharmaceutical Design*, 2023.
- 45.Zhang, W. et al. "Molecular Targets in Vascular Tone Regulation." *Frontiers in Pharmacology*, 2023.
- 46.Johnson, A. et al. "New Horizons in Antihypertensive Drug Development." *International Journal of Cardiology*, 2022.
- 47.Kim, J. et al. "Digitalis Derivatives and Cardiac Safety." *Toxicology Reports*, 2021.
- 48.Ahmad, S. et al. "Pharmacokinetics of Nitrates and Clinical Implications." *Clinical Pharmacokinetics*, 2022.
- 49.Gupta, D. et al. "Pharmacogenomics in Cardiovascular Therapy." *Drug Metabolism Reviews*, 2023.
- 50.Ivanov, M. & Petrov, N. "Neurohumoral Regulation in Hypertension." *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021.

V. Internet manbalari

- 51.<https://www.who.int/cardiovascular-diseases>
- 52.<https://www.fda.gov/drugs>
- 53.<https://www.escardio.org>
- 54.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
- 55.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430882/>
- 56.<https://pharmacologyonline.sbu.ac.ir>
- 57.<https://www.drugs.com>
- 58.<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/heart-disease>
- 59.<https://emedicine.medscape.com>
60. <https://www.pharma.uz> (O‘zbekiston farmatsevtika axborot portali)