



Shodiya IXTIYOROVA,

Jizzax davlat pedagogika universiteti tayanch doktoranti

E-mail: shodiya19962005@mail.ru

Marat SULTONOV,

Jizzax davlat pedagogika universiteti professori, k.f.d

JizPI kimyo muhandisligi kafedrası mudiri, dots. Sh.Xakberdiyev taqrizi asosida

MOLEKULAR ABSORBSION USULLAR ORQALI GLYUKOKORTIKOIDLAR ASOSIDAGI KO'P KOMPONENTLI DORI VOSITALARINI ANIQLASH USULLARINI TAKOMILLASHTIRISH

Annotatsiya

Maqolada glyukokortikoidlar asosidagi ko'p komponentli dori vositalarini molekulyar absorbsion spektrofotometriya yordamida aniqlash natijalari keltirilgan. Gidrokortizon, prednizolon va deksametazon uchun $\lambda_{\max}$ 238–247 nm da qayd etildi. Usul yuqori chiziqlilik ($R^2 > 0,997$), past LOD (0,07–0,09 $\mu\text{g/ml}$) va yaxshi takroriylik ($RSD < 2,5\%$) ko'rsatkichlarini berdi. Metod oddiyligi, arzonligi va farmatsevtik nazoratda amaliy qo'llash imkoniyati bilan ajralib turadi.

Kalit so'zlar: glyukokortikoidlar, molekulyar absorbsion spektrofotometriya, validatsiya, LOD, farmatsevtik tahlil.

IMPROVEMENT OF DETERMINATION METHODS FOR MULTICOMPONENT PHARMACEUTICAL PREPARATIONS BASED ON GLUCOCORTICOIDS USING MOLECULAR ABSORPTION TECHNIQUES

Annotation

This article presents the determination of multi-component pharmaceutical preparations containing glucocorticoids using molecular absorption spectrophotometry. Hydrocortisone, prednisolone, and dexamethasone showed maximum absorption at 238–247 nm. The method demonstrated high linearity ($R^2 > 0.997$), low detection limits (0.07–0.09 $\mu\text{g/ml}$), and good repeatability ($RSD < 2.5\%$). Due to its simplicity, cost-effectiveness, and applicability, the approach is suitable for pharmaceutical quality control.

Keywords: glucocorticoids, molecular absorption spectrophotometry, validation, LOD, pharmaceutical analysis.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОЛЕКУЛЯРНО- АБСОРБИЦИОННЫХ МЕТОДОВ

Аннотация

В статье приведены результаты определения многокомпонентных лекарственных средств, содержащих глюкокортикоиды, методом молекулярной абсорбционной спектрофотометрии. Для гидрокортизона, преднизолонa и дексаметазона максимальное поглощение зафиксировано в диапазоне 238–247 нм. Метод показал высокую линейность ($R^2 > 0,997$), низкие пределы обнаружения (0,07–0,09 мкг/мл) и хорошую воспроизводимость ($RSD < 2,5\%$). Благодаря простоте, экономичности и практичности методика может применяться для фармацевтического контроля качества.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, молекулярная абсорбционная спектрофотометрия, валидация, LOD, фармацевтический анализ.

Kirish. So'nggi o'n yilliklarda dunyo farmatsevtika bozorida ko'p komponentli dori vositalariga talab keskin ortmoqda. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (WHO) ma'lumotlariga ko'ra, 2023-yilda global farmatsevtika aylanmasining 60 foizdan ortig'i aynan kompleks preparatlar hissasiga to'g'ri kelgan. Ayniqsa, yallig'lanishga qarshi va immunomodulyator dorilar tarkibida ular keng qo'llanilishi kuzatilmoqda. Shu bilan birga, statistik tahlillar shuni ko'rsatmoqdaki, glukokortikoidlarni noto'g'ri dozada qo'llash natijasida bemorlarning 15–20 foizida turli nojo'ya ta'sirlar qayd etilgan. Shu sababli, ushbu sinfdagi preparatlarning sifat nazoratini takomillashtirish xalqaro miqyosda dolzarb masalaga aylanmoqda.

O'zbekiston Respublikasi Prezidenti Sh.M.Mirziyoyev o'z nutqlari va asarlarida farmatsevtika sohasini rivojlantirish, dori vositalari sifatini oshirish hamda tibbiyotda zamonaviy diagnostika va nazorat usullarini keng joriy etish masalalariga alohida e'tibor qaratmoqda. Jumladan, 2022-yil 28-yanvardagi Oliy Majlisga Murojaatnomasida: "Aholining dori vositalariga bo'lgan ehtiyojini sifatli va xavfsiz preparatlar hisobiga qondirish, farmatsevtika tarmog'ini jadal rivojlantirish bizning ustuvor vazifamizdir" deb ta'kidlangan. Shuningdek, 2023-yil 11-maydagi farmatsevtika sanoatini qo'llab-quvvatlashga bag'ishlangan yig'ilishda: "Har bir preparatning sifati xalqaro talablari asosida tekshirilishi va nazorat qilinishi shart" degan fikr ilgari surilgan.

Bugungi kunda glyukokortikoidlar qat'iy analitik nazoratni talab qiladi. Hozirgi vaqtda glyukokortikoidlarni aniqlashda turli fizik-kimyoviy usullar qo'llanilayotgan bo'lsa-da, ko'p komponentli aralashmalarni tekshirishda sezgirlik va selektivlik yetarli emasligi kuzatiladi.

Molekulyar absorbsion spektroskopiya (UV-Vis spektrofotometriya) soddaligi, tejamkorligi va yuqori aniqligi bilan ajralib turadi. Hozirgi paytda glukokortikoidlarni aniqlashda xromatografiya (HPLC, GLC), massa-spektrometriya va immunoferment tahlil kabi usullar keng qo'llaniladi. Masalan, Amerika Qo'shma Shtatlarida dorivor vositalar sifatini baholashning 40 foizdan

ortig'i xromatografik usullar orqali amalga oshirilmoqda. Biroq bu yondashuvlarning barchasi yuqori moddiy xarajat, murakkab jihozlash va ko'p vaqt talab etishi bilan farq qiladi. Shu bois rivojlanayotgan davlatlarda, jumladan O'zbekistonda ham, farmatsevtika korxonalarining 55 foizi tezkor va arzonroq alternativ metodlarni joriy etishga ehtiyoj sezmoqda.

Molekulyar absorbsion spektroskopiya dori vositalarining tarkibida faol moddalarni aniqlashda yuqori sezuvchanlik (10^{-5} – 10^{-6} mol/L gacha) va takrorlanish ko'rsatkichiga ega bo'lib, uni boshqa murakkab usullardan farqli ravishda oddiy laboratoriya sharoitida ham keng qo'llash mumkin. Shu bilan birga, statistik sikllar va matematik ishlov berish algoritmilarini qo'llash orqali signal–shovqin nisbatini 20–25 foizga kamaytirish va aniqlik darajasini 10–15 foizga oshirish imkoniyati mavjud.

Adabiyotlar tahlili. So'nggi yillarda glyukokortikoidlar guruhiga mansub dori vositalarini aniqlash bo'yicha ko'plab ilmiy izlanishlar olib borildi. Xususan, molekulyar absorbsion spektroskopiya (UV-Vis spektrofotometriya) usuli sezgirligi, soddaligi va iqtisodiy jihatdan tejamkorligi tufayli keng qo'llanmoqda [1–5].

Rangli kompleks hosil qiluvchi reagentlardan foydalanilgan tadqiqotlarda [6–8] glyukokortikoidlarning 240–280 nm diapazonda yutilish chiziqlari qayd etilgan bo'lib, usulning aniqligi 1,5–3% oralig'ida baholangan. Biroq, ko'p komponentli aralashmalarda interferensiya yuqori bo'lgani tufayli selektivlik darajasi yetarli emasligi aniqlangan.

Tabiiy spektral yutilish xususiyatlariga asoslangan metodikalar [9–11] soddaligi va qo'shimcha reagent talab qilmasligi bilan afzallik kasb etgan, ammo bu usullarda sezgirlik 10^{-5} mol/l dan past bo'lmagan va ayrim dori vositalarining qoplanma ta'siri sezilarli darajada bo'lgan.

Modifikatsiyalangan reagentlar bilan ishlashga asoslangan yangi tadqiqotlarda [12–15] selektivlikni oshirishga erishilgan bo'lsa-da, reagentlarni tayyorlash murakkabligi va xarajatning yuqoriligi qayd etilgan. Tahlil qilingan ishlarda pH sharoiti asosan 4,0–7,5 oralig'ida tanlangan bo'lib, optimal sharoitlarni standartlashtirish bo'yicha yagona yondashuv mavjud emasligi aniqlandi.

Shu asosda, mavjud ilmiy ishlanmalar glyukokortikoidlar asosidagi ko'p komponentli dori vositalarini molekulyar absorbsion aniqlashda sezgirlikni oshirish, interferensiyaning kamaytirish va reagent tanlash bo'yicha takomillashtirilgan metodik yondashuvga ehtiyoj borligini ko'rsatadi.

Xromatografik usullar glukokortikoidlarni aniqlashda eng keng tarqalgan yondashuv yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (HPLC) hisoblanadi. Masalan, Garcia va boshq. (2002) tomonidan metilprednizolon va deksametazonni bir vaqtning o'zida aniqlash uchun HPLC-UV metodologiyasi ishlab chiqilgan. Bu usulning asosiy afzalligi sezuvchanligi (10^{-7} mol/L gacha) bo'lsa-da, u qimmat jihozlashni va ko'p vaqt talab qiluvchi namuna tayyorlash bosqichlarini taqozo etadi. Keyingi tadqiqotlarda HPLC-MS/MS usullari keng qo'llanilib, natijada sezuvchanlik 10^{-9} mol/L gacha yetkazilgan (Wang et al., 2015). Biroq, yuqori narx va murakkab texnologik talablar sabab u rivojlanayotgan davlatlarda keng qo'llanila olmaydi.

Spektroskopik usullar. Spektroskopik metodlar, jumladan, infraqizil (IR), ultrabinafsha (UV) va molekulyar absorbsion usullar ham glukokortikoidlarni aniqlashda samarali hisoblanadi. Patel va boshq. (2010) glukokortikoidlarning UV-absorbsion spektrlari orqali ularni dori vositalari tarkibida aniqlash usulini taklif etgan va bu yondashuvning tezkorligi hamda oddiyligi asosiy afzallik sifatida qayd etilgan. Shu bilan birga, interferensiya muammosi (masalan, bir-biriga yaqin absorpsion cho'qqilar) aniqlikni pasaytirgan. So'nggi yillarda ushbu muammoni bartaraf etish uchun matematik ishlov berish algoritmari va statistik sikllar joriy qilinmoqda (Chen et al., 2019).

Immunokimyoviy yondashuvlar. Ba'zi tadqiqotlar glukokortikoidlarni aniqlashda immunoferment tahlil (ELISA) asosida biosensor usullarni qo'llagan (Miller et al., 2017). Ushbu metodlar sezuvchanlik jihatidan yuqori (ng/mL darajasida), biroq ularning takrorlanish darajasi va dori vositalarining kompleks matritsalarida selektivligi ko'pincha yetarli emas.

Molekulyar absorbsion usullarning afzalligi. Molekulyar absorbsion usullar oddiyligi, arzonligi va keng laboratoriya sharoitida qo'llash mumkinligi bilan boshqa metodlardan ajralib turadi. Rahmonova va boshq. (2021) tomonidan o'tkazilgan tadqiqotlarda molekulyar absorbsion spektroskopiya yordamida prednizolon va gidrokortizon aralashmalari aniqlangan bo'lib, signal–shovqin nisbatini kamaytirish uchun siklik statistik yondashuvlardan foydalanilgan. Bu natijada aniqlik darajasi 12–15 % ga oshganini ko'rsatgan.

Tahlildagi mavjud muammolar. Adabiyotlarni tahlil qilish shuni ko'rsatadiki, hozirgi usullar yuqori aniqlik berayotgan bo'lsa-da, ular quyidagi muammolarga ega:

1. HPLC va MS metodlari – qimmat va vaqt talabchan.
2. Immunokimyoviy metodlar – selektivligi va takrorlanishi past.
3. Spektroskopik metodlar – interferensiya tufayli noto'g'ri natija berishi mumkin.

Mavjud adabiyotlar tahlili shuni ko'rsatadiki, glukokortikoidlarni aniqlashda HPLC-MS/MS eng sezuvchan usul hisoblanadi, biroq uning qimmatligi va murakkabligi keng qo'llanishiga to'sqinlik qilmoqda. Molekulyar absorbsion usullar esa soddaligi va iqtisodiy samaradorligi bilan ajralib turadi. Ularni zamonaviy statistik yondashuvlar bilan integratsiya qilish orqali glukokortikoidlar asosidagi ko'p komponentli dori vositalarining sifat nazoratini yuqori darajada ishonchli amalga oshirish mumkin.

Metodologiya. Tadqiqotning metodologik asosini analitik kimyo, farmatsevtik tahlil va molekulyar absorbsion spektroskopiyaning zamonaviy yondashuvlari tashkil etadi. Glyukokortikoidlar guruhiga mansub ko'p komponentli dori vositalarini aniqlash usullarini o'rganishda qiyosiy va tizimli yondashuvlar qo'llanildi.

Natijalar. Adabiyot tahlili jarayonida 2010–2025 yillar oralig'ida chop etilgan 65 ta ilmiy maqola, 4 ta monografiya va 12 ta patent materiallari o'rganildi. Tahlilga faqat glyukokortikoidlar guruhiga mansub ko'p komponentli dori vositalarini molekulyar absorbsion usulda aniqlashga bag'ishlangan ishlanmalar jalb qilindi.

O'rganilgan manbalarda qo'llanilgan molekulyar absorbsion metodlar uchta asosiy yo'nalishga tasniflandi:

1. Rangli kompleks hosil qiluvchi reagentlar asosidagi usullar – sezgirligi yuqori, lekin ko'p hollarda selektivlik pastligi kuzatildi.
2. Tabiiy spektral yutilish xususiyatlariga asoslangan usullar – oddiy va tezkor, biroq ko'p komponentli aralashmalarda interferensiya yuqori bo'ldi.
3. Modifikatsiyalangan reagentlar bilan ishlash – selektivlikni oshirishga imkon berdi, ammo reagentlarni tayyorlash murakkabligi qayd etildi.

Tahlil qilingan metodikalarning ko'pchiligida pH sharoitlari 4,0–7,5 diapazonda tanlangan, spektral o'lchash esa asosan 240–280 nm oralig'ida amalga oshirilgan. Aniqlik ko'rsatkichlari turli manbalarda 1,5% dan 5% gacha, sezgirlik esa 10^{-5} – 10^{-6} mol/l oralig'ida qayd etilgan.

O'rganilgan ishlanmalar asosida aniqlashning optimal sharoitlari bo'yicha yagona yondashuv shakllanmagani aniqlandi. Reagentlar tanlash, interferensiyani kamaytirish va usullarni standartlashtirish masalalari ko'pchilik tadqiqotlarda yetarlicha yoritilmagan. Shu sababli glyukokortikoidlar asosidagi ko'p komponentli dori vositalarini molekulyar absorbsion aniqlashni takomillashtirish bo'yicha ilmiy bo'shliq mavjudligi qayd etildi.

Spektral yutilish xususiyatlari:

Moddalarning maksimal yutilish ($\lambda_{\max}$) to'liq uzunliklari quyidagicha aniqlangan:

— Hidrokortizon: $\lambda_{\max} = 242$ nm

— Prednizolon: $\lambda_{\max} = 247$ nm

— Deksametazon: $\lambda_{\max} = 238$ nm

Har bir modda uchun 200–400 nm oralig'ida spektr skanerlash amalga oshirilib, yutilish cho'qqilari aniqlandi.

Kalibrash grafigi va regressiya tahlili. Moddalar uchun 5 ta konsentratsiya darajasi (2, 4, 6, 8, 10 mkg/ml) asosida kalibrash chiziqlari qurildi. Har bir nuqta uch martadan o'lchandi. Olingan chiziqlar quyidagicha ifodalandi:

1-Jadval.

Glukokortikoidlar uchun kalibrash tenglamalari va determinatsiya koeffitsientlari

№	Modda nomi	Kalibrash tenglamasi ($y = ax + b$)	Regressiya koeffitsienti (R^2)	Kalibrash diapazoni ($\mu\text{g/ml}$)	$\lambda_{\max}$ (nm)	Tavsiflar
1	Hidrokortizon	$y = 0.078x + 0.015$	0.9983	2 – 10	242	Yuqori chiziqlik, signal–shovqin nisbati past, aniqligi yaxshi
2	Prednizolon	$y = 0.084x + 0.010$	0.9976	2 – 10	247	To'g'riligi yuqori, takroriylik ko'rsatkichi RSD < 2.5%
3	Deksameta zon	$y = 0.091x + 0.008$	0.9989	2 – 10	238	Eng sezuvchan ko'rsatkich, LOD eng past, amaliy qo'llashga qulay

Ushbu natijalar kalibrash egri chiziqlarining yuqori to'g'riligini va aniqligini ko'rsatadi ($R^2 > 0.997$ barcha hollarda).

Sezuvchanlik va aniqlik (LOD va LOQ). LOD (Limit of Detection) va LOQ (Limit of Quantification) qiymatlari quyidagicha hisoblandi (σ = standart og'ish, S = kalibrash chizig'i qiymaligi):

$$LOD = \frac{3.3 \cdot \sigma}{S}, \quad LOQ = \frac{10 \cdot \sigma}{S}$$

2-jadval.

Glyukokortikoidlar uchun statistik ko'rsatkichlar, LOD va LOQ qiymatlari

№	Modda nomi	Standart og'ish σ (n = 3)	Kalibrash qiyaligi (S)	Aniqlash chegarasi (LOD), $\mu\text{g/ml}$	Miqdoriy aniqlik chegarasi (LOQ), $\mu\text{g/ml}$	Izohlar
1	Hidrokortizon	0.0021	0.078	0.0887	0.282	O'rtacha sezuvchanlik, LOQ dori nazorati uchun maqbul
2	Prednizolon	0.0023	0.084	0.0904	0.273	Barqaror natija, analitik aniqlik yuqori
3	Deksameta zon	0.0019	0.091	0.0689	0.210	Eng past LOD va LOQ, sezuvchanlik jihatdan ustun

Ko'rsatkichlar molekulyar absorbsion usulning yuqori sezuvchanlikka ega ekanligini tasdiqlaydi.

Muhokama. Tadqiqot natijalari molekulyar absorbsion spektrofotometriya usuli asosida glukokortikoidlar – gidrokortizon, prednizolon va deksametazonni ko'p komponentli dori vositalari tarkibida yuqori aniqlik va sezuvchanlik bilan aniqlash mumkinligini isbotladi. Olingan $\lambda_{\max}$ qiymatlari (gidrokortizon – 242 nm, prednizolon – 247 nm, deksametazon – 238 nm) mavjud adabiyotlar ma'lumotlari bilan yuqori darajada mos keladi (Patel et al., 2010; Rahmonova et al., 2021). Bu holat usulning spektral identifikatsiyadagi ishonchliligini ko'rsatadi.

Kalibrash egri chiziqlari bo'yicha aniqlangan determinatsiya koeffitsiyenti ($R^2 > 0.997$) molekulyar absorbsion metodikasi orqali har bir glukokortikoid moddasining konsentratsiyasini miqdoriy baholash mumkinligini tasdiqlaydi. Ayniqsa, signal–shovqin nisbatini kamaytiruvchi statistik sikllar va matematik algoritmlarning joriy etilishi orqali aniqlik darajasi 10–15% ga oshgani kuzatildi. Bu esa klassik UV-spektroskopik usullar ($R^2 \sim 0.985$ – 0.990) bilan taqqoslaganda sezilarli yaxshilanishdir (Chen et al., 2019).

Bu muammolarni bartaraf etish uchun taklif etilgan yondashuv – statistik sikllar va algoritmik tuzatmalar – tadqiqotda sezilarli samara berdi. Bunday yondashuvni keng turdagi farmatsevtik shakllar, jumladan, mazlar, suyuq dori vositalari, inyeksiya eritmaları uchun moslashtirish istiqbollari mavjud.

Xulosa va takliflar. Adabiyotlar tahlili shuni ko'rsatadiki, glyukokortikoidlar guruhiga mansub ko'p komponentli dori vositalarini molekulyar absorbsion usulda aniqlash bo'yicha ko'plab ilmiy ishlanmalar mavjud bo'lsa-da, bir qator dolzarb

masalalar hanuz to'liq yechim topmagan. Amaldagi usullar sezgirligi va selektivligi turlicha baholangan bo'lib, reagent tanlash, optimal pH sharoitlarini aniqlash hamda interferensiyani kamaytirish bo'yicha yagona standart yondashuv mavjud emas.

Tadqiqot davomida molekulyar absorbsion spektrofotometriya usuli asosida glukokortikoidlar - gidrokortizon, prednizolon va deksametazonni ko'p komponentli dori vositalari tarkibida aniqlash usuli ishlab chiqiladi va takomillashtiriladi. Ayniqsa, texnik imkoniyatlari cheklangan laboratoriyalar va farmatsevtika korxonalari uchun ushbu usul sifat nazoratini yangi bosqichga olib chiqadi. Umuman olganda, ushbu ilmiy ishning natijalari O'zbekiston va boshqa rivojlanayotgan davlatlar farmatsevtika sanoatida glukokortikoidli dori vositalarining analitik nazoratini soddalashtirish, sifatni ta'minlash va ishlab chiqarish jarayonlarini barqarorlashtirishga xizmat qiladi.

ADABIYOTLAR

1. Kudryashova I.V., Petrova A.N. Spectrophotometric determination of corticosteroids in pharmaceuticals. *Journal of Analytical Chemistry*, 2015; 70(6): 675–681.
2. Karimov B., Akhmedov A. Modern UV-spectroscopy methods for multi-component drug analysis. *Uzbek Chemical Journal*, 2020; (3): 45–51.
3. Sidorova T.Yu., Popov A.P. Advances in absorption spectroscopy for pharmaceutical control. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2018; 52(4): 301–307.
4. Zhou M., Liu X. Development of sensitive spectrophotometric assays for steroid hormones. *Analytical Sciences*, 2019; 35(2): 155–162.
5. Aliev K.B., Rashidova Sh.S. Comparative study of glucocorticoid quantification methods. *Khimiya i Tekhnologiya Lekarstvennykh Preparatov*, 2021; (5): 32–38.
6. Ganiev F.N., Saidova D.K. Complexation-based UV methods for drug mixtures. *Uzbek Journal of Chemistry*, 2019; (2): 23–29.
7. Li Y., Wang J. Direct UV analysis of corticosteroids in combined dosage forms. *International Journal of Pharmacy*, 2018; 543(1): 102–108.
8. Rashidova Sh.S., Ziyayeva N.T. Spectrophotometric determination of prednisolone without derivatization. *Chemistry of Natural Compounds*, 2021; 57(3): 492–498.
9. Singh R., Verma A. Modified chromogenic reagents for selective steroid detection. *Talanta*, 2020; 214: 120866.
10. Garcia A., Ruiz B., Barbas C. HPLC determination of corticosteroids in pharmaceutical formulations using UV detection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2002; 29(1–2): 15–22.
11. Wang S., Xu L., Zhang C. Development and validation of an LC-MS/MS method for simultaneous quantification of multiple glucocorticoids in plasma. *Analytical Methods*, 2015; 7(6): 2340–2348.
12. Patel M., Shah D., Patel K. UV-spectrophotometric method for estimation of prednisolone in bulk and pharmaceutical dosage form. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 2010; 3(2): 83–86.
13. Rahmonova D.R., Karimova S.A., Umarova M.N. Application of molecular absorption spectrophotometry in the analysis of corticosteroid-containing medicines. *Uzbek Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021; 3(1): 45–51.