

**MEDICINE  
PROBLEMS**

**.uz**

**ISSN 3030-3133**

**TIBBIYOT FANLARINING  
DOLZARB MASALALARI**

**TOPICAL ISSUES OF MEDICAL  
SCIENCES**



**Nº 5 (2)**

**2024**



САЙТ: <https://medicineproblems.uz>  
ISSN: 3030-3133

**MEDICINEPROBLEMS.UZ**  
**TIBBIYOT FANLARINING DOLZARB**  
**MASALALARI**  
*№ 5 (2)-2024*

**TOPICAL ISSUES OF MEDICAL SCIENCES**

**TOSHKENT-2024**

## **BOSH MUHARRIR:**

ISANOVA SHOIRA TULQINOVNA- Tibbiyot fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD), Samarqand davlat tibbiyot universiteti

## **TAHRIR HAY'ATI:**

### *TIBBIYOT FANLARI*

Safarov Zafar Fayzullayevich –tibbiyot fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD), Toshkent pediatriya tibbiyot instituti;

Xakimov Murod Shavkatovich –tibbiyot fanlari doktori, professor, Toshkent tibbiyot akademiyasi;

Mavlanov Alimbay – tibbiyot fanlari doktori, professor, Toshkent tibbiyot akademiyasi;

Ergashev Nasriddin Shamsiddinovich - tibbiyot fanlari doktori, professor, Toshkent pediatriya instituti;

Abdullayeva Nargiza Nurmamatovna - tibbiyot fanlari doktori, professor, Samarqand davlat tibbiyot universiteti;

Djurabekova Aziza Taxirovna - tibbiyot fanlari doktori, professor, Samarqand davlat tibbiyot universiteti;

Xaydarova Dildora Kadirovna - tibbiyot fanlari doktori, professor, Toshkent tibbiyot akademiyasi;

Ruziboyev Sanjar Abdusalomovich- tibbiyot fanlari doktori, dotsent, Samarqand davlat tibbiyot universiteti;

Sattarov Oybek Toxirovich- tibbiyot fanlari doktori, dotsent, Toshkent tibbiyot akademiyasi;

Niyozov Shuxrat Tashmirovich - tibbiyot fanlari doktori, dotsent, Samarqand davlat tibbiyot universiteti;

Tavasharov Bahodir Nazarovich – tibbiyot fanlari nomzodi, Toshkent tibbiyot akademiyasi;

Xalmetova Feruza Iskandarovna – tibbiyot fanlari nomzodi, Toshkent tibbiyot akademiyasi;

G'aybiyev Akmaljon Axmadjonovich - tibbiyot fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD), dotsent, Samarqand davlat tibbiyot universiteti;

Qo'ziyev Otabek Juraqulovich – tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent, Toshkent pediatriya tibbiyot instituti;

Ergasheva Munisa Yakubovna - tibbiyot fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD), dotsent, Samarqand davlat tibbiyot universiteti;

Ollanova Shaxnoza Sirlibayevna – tibbiyot fanlari nomzodi, Samarqand davlat tibbiyot universiteti;

Safarov Zafar Fayzullayevich – tibbiyot fanlari nomzodi, Toshkent pediatriya tibbiyot instituti;

Xayitov Ilxom Bahodirovich – tibbiyot fanlari nomzodi, Toshkent tibbiyot akademiyasi;

Alimov Suxrob Usmonovich- tibbiyot fanlari nomzodi, Toshkent tibbiyot akademiyasi;

Fozilov Uktam Abdurazzokovich - tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent, Buxoro davlat tibbiyot instituti;

Raximov Oybek Umarovich – tibbiyot fanlari nomzodi, Toshkent pediatriya instituti;

Sattarov Inayat Saparbayevich – tibbiyot fanlari nomzodi, Toshkent tibbiyot akademiyasi;

Abidov O'tkir O'ktamovich – tibbiyot fanlari nomzodi, Buxoro davlat tibbiyot instituti;

Amonova Zaxro Qaxramon qizi - tibbiyot fanlari nomzodi, Samarqand davlat tibbiyot universiteti.

### *FARMATSEVTIKA FANLARI*

Zulfikariyeva Dilnoza Alisherovna - farmatsevtika fanlari doktori (DSc), professor, Toshkent farmatsevtika instituti;

Toshpo'latova Azizaxon Dilshodovna - farmatsevtika fanlari doktori (DSc), professor, Toshkent farmatsevtika instituti;

Xusainova Rayxona Ashrafovna - farmatsevtika fanlari doktori (DSc), dotsent, Toshkent farmatsevtika instituti;

Maksudova Firuza Xurshidovna farmatsevtika fanlari doktori (DSc), dotsent, Toshkent farmatsevtika instituti;

Ziyamuxamedova Munojot Mirgiyasovna - farmatsevtika fanlari doktori, Toshkent farmatsevtika instituti, dotsent v.b.;

Rizayeva Nilufar Muxutdinovna – farmatsevtika fanlari nomzodi, dotsent Toshkent farmatsevtika instituti;

---

**TIBBIYOT FANLARINING DOLZARB**

**MASALALARI** elektron jurnali 02.03.2023-yilda 132099-sonli guvohnoma bilan davlat ro'yxatidan o'tkazilgan.

**Muassis:** "SCIENCEPROBLEMS TEAM" mas'uliyati cheklangan jamiyati.

**TAHRIRIYAT MANZILI:**

Toshkent shahri, Yakkasaroy tumani, Kichik Beshyog'och ko'chasi, 70/10-uy. Elektron manzil: [scienceproblems.uz@gmail.com](mailto:scienceproblems.uz@gmail.com)

Telegram kanal:

[https://t.me/Scienceproblemsteam\\_uz](https://t.me/Scienceproblemsteam_uz)

## MUNDARIJA

*Jabbarov Ozimbay, Tursunova Laylo*

QANDLI DIABET BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA PERIODONTIT KECHISHINING O'ZIGA  
XOSLIGI .....7-12

*Холтураева Гулноза, Ганиева Хилола, Убайдуллаев Қудратилла*

«ОРОКС» ДОРИ ВОСИТАСИ ТАРКИБИДАГИ СОРБИТОЛ, НАТРИЙ ЦИТРАТ ДИГИДРАТ ВА  
ХЛОРИДЛАР МИҚДОРИНИ АНИҚЛАШНИНГ БИР БОСҚИЧЛИ ЮССХ УСУЛИНИ ИШЛАБ  
ЧИҚИШ ВА ВАЛИДАЦИЯЛАШ ..... 13-28

## CONTENT

|                                                                                                                                                                                                                                                     |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <i>Jabbarov Ozimbay, Tursunova Laylo</i><br>DISORDER OF LIPID METABOLISM IN CHRONIC KIDNEY DISEASE .....                                                                                                                                            | 7-12  |
| <i>Kholturaeva Gulnoza, Ganieva Hilola, Ubaydullaev Kudratilla</i><br>DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A SIMULTANEOUS HPLC METHOD FOR DETERMINING<br>THE QUANTITY OF SORBITOL, SODIUM CITRATE DIHYDRATE AND CHLORIDES IN THE<br>MEDICINE «OROKS» ..... | 13-28 |

**Received:** 15 November 2024  
**Accepted:** 1 December 2024  
**Published:** 15 December 2024

*Article / Original Paper*

## **DISORDER OF LIPID METABOLISM IN CHRONIC KIDNEY DISEASE**

**Jabbarov Ozimbay Otaxanovich**

Tashkent medical academy, DSc, professor

**Tursunova Laylo Dilshatovna**

Tashkent medical academy, PhD, associate professor

E-mail: [Sheyla\\_86@mail.ru](mailto:Sheyla_86@mail.ru)

**Abstract:** Chronic kidney disease is a proven risk factor for the development and progression of lipid metabolism disorders. These disorders are based on an increase in the blood plasma content of cholesterol, triglycerides, low—density lipoproteins and a decrease in the level of high-density lipoproteins, apoproteins of the A family (ApoA-I and ApoA-II). There is a decrease in the activity of enzymes: lipoprotein lipase, hepatic triglyceride lipase, lecithin-cholesterol-acetyltransferase.

**Key words:** Periodontitis, diabetes, hyperglycemia, inflammation, oral microflora, immune response, glycemic control, periodontal care, vascular changes.

## **QANDLI DIABET BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA PERIODONTIT KECHISHINING O'ZIGA XOSLIGI**

**Jabbarov Ozimbay Otaxanovich**

Toshkent tibbiyot akademiyasi, DSc, Professor

**Tursunova Laylo Dilshatovna**

Toshkent tibbiyot akademiyasi, PhD, tayanch doktorant

**Annotatsiya.** Surunkali buyrak kasalligi lipid almashinuvi buzilishining rivojlanishi va rivojlanishi uchun tasdiqlangan xavf omilidir. Ushbu buzilishlar qon plazmasi tarkibidagi xolesterin, triglitseridlar, past zichlikdagi lipoproteinlar miqdorining oshishi va yuqori zichlikdagi lipoproteinlar, A oilasining apoproteinlari (ApoA-I va ApoA-II) darajasining pasayishiga asoslangan. Fermentlarning faolligi pasayadi: lipoprotein lipaza, jigar triglitserid lipazasi, lesitin-xolesterin-asetiltransferaza.

**Kalit so'zlar:** surunkali buyrak kasalligi, xolesterin, triglitseridlar, past zichlikdagi lipoproteinlar, yuqori zichlikdagi lipoproteinlar, lipoproteinlipaza.

DOI: <https://doi.org/10.47390/3030-3133V5I4Y2024N01>

Chronic kidney disease (CKD) is a violation of homeostasis caused by an irreversible decrease in the mass of active kidney nephrons, which occurs in all progressive kidney diseases and is manifested by a multi—symptom complex reflecting the participation in this process of almost all organs and systems of the patient. CKD is defined as damage to the kidneys or a decrease in their function for 3 months or more, regardless of the diagnosis. Such a time limit (the criterion of "persistence") was chosen as a temporary parameter for determining CKD because in these terms, acute variants of the development of renal dysfunction, as a rule, end in

recovery. Chronic kidney disease is an important medical and social problem of our time, the prevalence of which reaches 5-11% in the general population [4, 14]. A number of factors have a significant impact on the development and progression of chronic kidney dysfunction in a particular population, which include: an increase in the age of the population, the incidence of certain infections, alcohol and smoking, environmental conditions, climate, dietary traditions, genetic characteristics of the population, etc. About 40% of adults have an increased risk of developing CKD, including a significant number of patients with hypertension, metabolic syndrome and diabetes mellitus, which leads to a sharp decrease in quality of life, high mortality, as well as the need to use expensive methods of end—stage replacement therapy - dialysis and kidney transplantation. The rapidly increasing number of patients with end-stage renal insufficiency (ESRD) requires a constant increase in the cost of dialysis and kidney transplantation. Despite the fact that only a small proportion of patients with CKD require renal replacement therapy (RRT), the costs of RRT are very significant and become burdensome even for countries with highly developed economies. CKD is a generalizing term and an independent diagnosis. In addition to the variety of etiological factors characteristic of CKD, most chronic kidney diseases have a single mechanism of progression, and morphological changes in the kidneys in renal insufficiency are of the same type. Ultimately, they are reduced to the predominance of fibroplastic processes with the replacement of functioning nephrons by connective tissue and renal wrinkling, which leads to the death of nephrons. Therefore, CKD is currently a global public concern.

Modern international recommendations suggest classifying CKD into five stages, taking into account the glomerular filtration rate (GFR) [12] (Table. 1), since GFR has an independent diagnostic and prognostic value. In addition, the new recommendations suggest the separation of stage 3 CKD into stages 3a and 3b due to the fact that the renal prognosis is not the same in groups of people with stage 3 CKD with GFR from 59 to 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and from 44 to 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

**Table 1*****Classification of CKD stages by GFR level***

| <b>Stage</b> | <b>Characteristics of renal function</b> | <b>GFR level (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b> |
|--------------|------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>C1</b>    | High or optimal                          | > 90                                         |
| <b>C2</b>    | Slightly reduced                         | 60–89                                        |
| <b>C3a</b>   | Moderately reduced                       | 45–59                                        |
| <b>C3b</b>   | Significantly reduced                    | 30–44                                        |
| <b>C4</b>    | Sharply reduced                          | 15–29                                        |
| <b>C5</b>    | Terminal renal failure                   | <15                                          |

The GFR index at the level of 90 ml/min is accepted as the lower limit of the norm. The GFR value < 60 ml/min was chosen due to the corresponding death of more than 50% of nephrons.

### **Disorder lipid metabolism in CKD**

In patients diagnosed with CKD, one of the risk factors for this disease is the development and progression of lipid metabolism disorders [5, 10, 17]. According to numerous clinical studies, hyperlipidemia ranks first among metabolic disorders in CKD [18,19].

The assumption of the relationship between lipid accumulation and kidney disease was first made back in 1860 by Rudolf Virchow [22], who in his lectures at the Institute of Pathology in Berlin noted "fatty degeneration of the renal epithelium as a stage of Bright's disease" (the historical designation of glomerulonephritis, described in the XIX century by the British scientist Richard Bright, one of the fathers-the founders of nephrology) [8,9].

In 1982, an article by J. Moorhead et al. was first published in the Lancet journal [15], in which the authors proposed the hypothesis of lipid nephrotoxicity, which served as an incentive for further research of lipids in kidney disease. This was the first publication to introduce the notion that compensatory synthesis of liver lipoproteins in response to urinary albumin excretion can lead to progressive kidney disease and that the pathogenesis of atherosclerosis and glomerulosclerosis in kidney damage may have a common pathway. In this process, persistent albuminuria stimulates excess lipoprotein synthesis in the liver, thereby disrupting the lipid synthesis cycle. It has been suggested that many of the diseases of the glomerular and tubulointerstitial apparatus are associated with atherosclerosis (the term "glomerular atherosclerosis" is proposed), including dyslipidemia. Since then, numerous clinical and laboratory studies have confirmed the hypothesis that hyperlipidemia is the result of compensatory synthesis of liver lipoproteins in response to urinary albumin excretion and contributes to the progression of atherosclerosis and glomerulosclerosis [6].

Hyperlipidemia can have its effect on the progression of renal damage in several ways.

1. By developing intrarenal atherosclerosis. 2. Through the toxic effect of lipids on the structures of the nephron.

The main mechanisms of CKD progression associated with lipid metabolism differ depending on the stage of the process. At the same time, there are some common developmental features, which are based on elevated levels of cholesterol (HC), triglycerides (TG), low-density lipoproteins (LDL) and low levels of high-density lipoproteins (HDL) in blood plasma [1,21]. It has been shown that in nephrological patients dyslipidemia leads to damage to the endothelium of glomerular capillaries and deposition of lipids in mesangial cells, which bind and oxidize LDL, stimulating the proliferation of mesangium and the development of glomerulosclerosis [20]. Hyperlipidemia increases the activation of mesangial cells with LDL receptors, which leads to stimulation of cell proliferation and increased synthesis of macrophages, chemotaxis factors, extracellular matrix components, plasminogen activator-1, reactive oxygen species, etc.[11,13,16].

At the same time, LP deposited in the basement membrane of cells bind glycosaminoglycans and thereby increase the permeability of the membrane to proteins. As a result of this process, lipoproteins (LP) filtered in the glomeruli settle in the tubules of the kidneys, which initiates tubulointerstitial processes and sclerosis. In the future, an increased content of lipids leads to their capture by the epithelium of the tubules and deposit inside the

cells. The deposition of lipids in mesangiocytes and tubular epithelium gives the cells a characteristic foamy appearance. This leads to their dystrophy and atrophy with the accumulation of lipid material in the intercellular space [2] (Fig. 1).

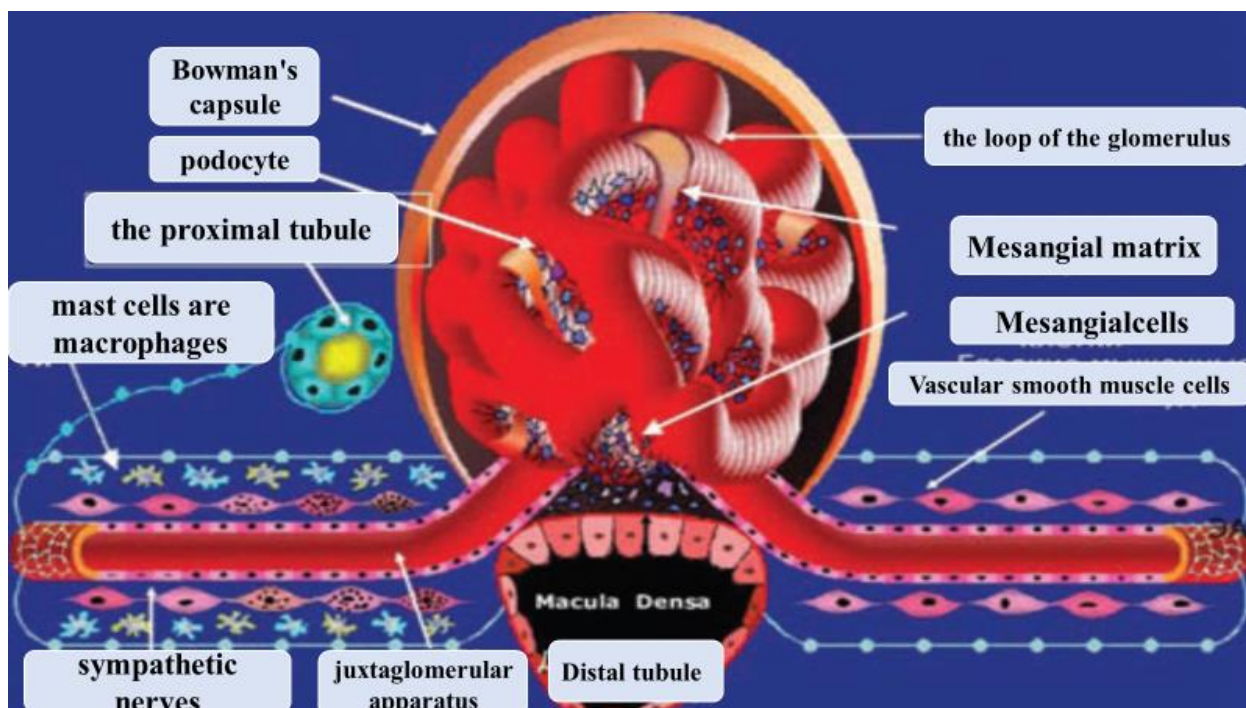


Figure 1. A — normal nephron;

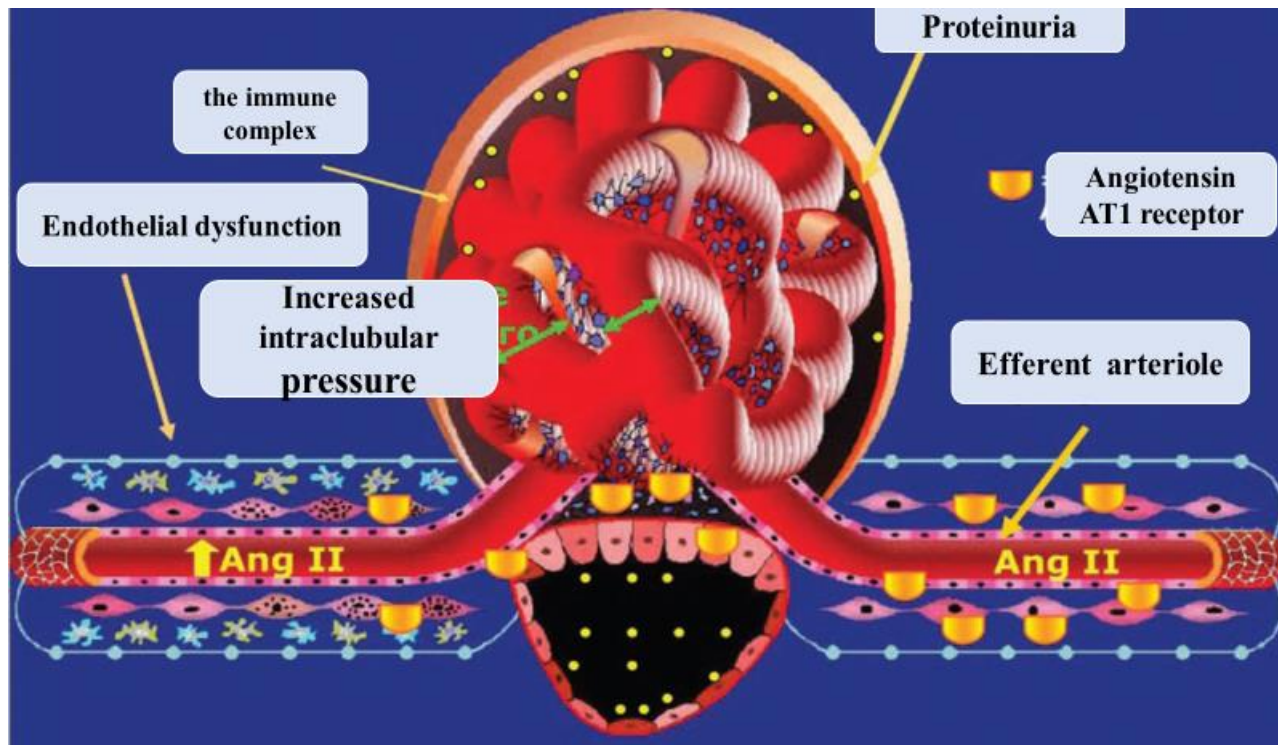
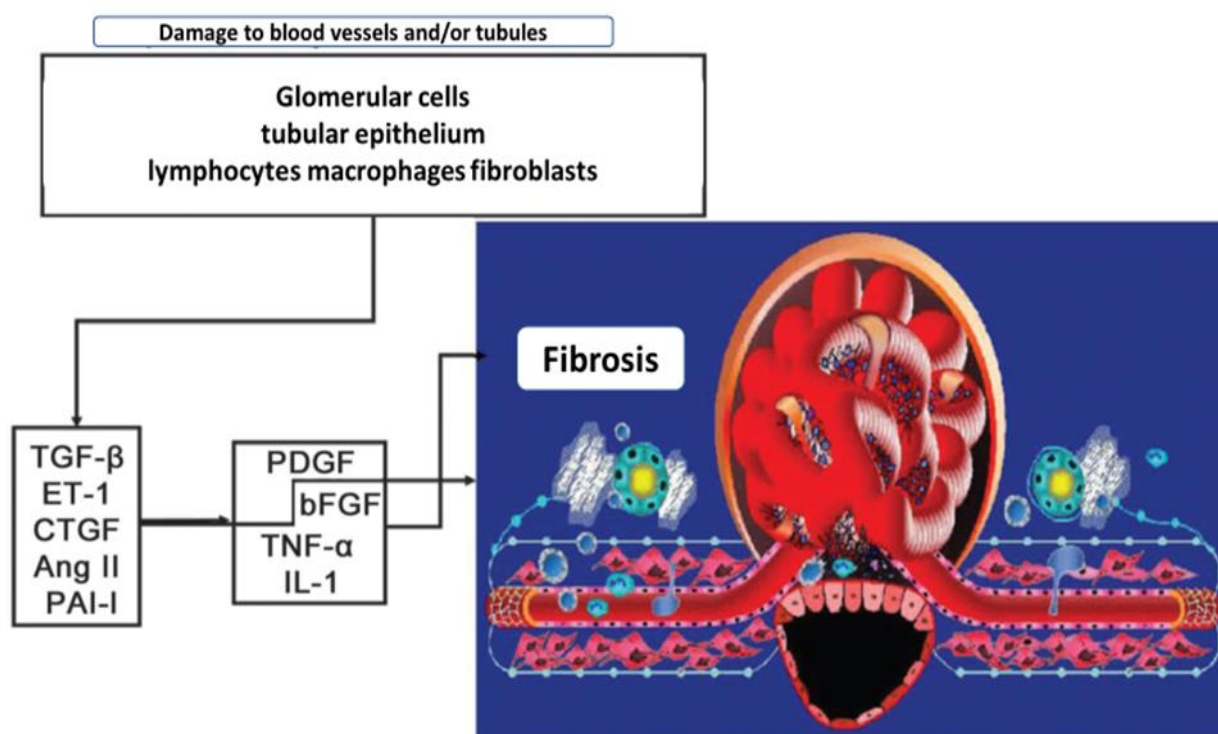


Figure 1. B — activation of mesangial cells in hyperlipidemia. Occlusion of glomerular capillaries by lipid deposits and foam cells reduces glomerular filtration. This leads to an increase in systemic blood pressure, intracapsular pressure in intact nephrons and contributes to glomerulosclerosis

The morphological substrate of CKD is glomerulosclerosis, characterized independently of the primary pathology of the kidneys by mesangium sclerosis, expansion of the extracellular matrix, which includes laminin, fibronectin, heparan sulfate proteoglycan, type IV collagen and interstitial collagen (normally absent in the glomeruli). An increase in the extracellular matrix replacing functionally active tissue is a complex process involving various growth factors, cytokines and heat shock proteins. It was found that in most patients with GFR of about 25 ml/min and below, terminal chronic renal failure occurs regardless of the nature of the disease. There is an adaptive response of intrarenal hemodynamics to the loss of mass of active nephrons. This is manifested in a decrease in resistance in the afferent and efferent arterioles of functioning nephrons, leading to an increase in the rate of intracubular plasma flow, that is, to hyperperfusion of the glomeruli and an increase in hydraulic pressure in their capillaries. As a result, hyperfiltration occurs, and subsequently glomerulosclerosis. Tubular epithelial dysfunction is closely related to the development of tubulo-interstitial fibrosis (Fig. 2).



**Figure 2. Damage to renal tissue and the development of fibrosis**

The tubular epithelium is capable of synthesizing a wide range of cytokines and growth factors. In response to damage or overload, it enhances the expression of adhesion molecules, the synthesis of endothelin and other cytokines that contribute to tubulointerstitial inflammation and sclerosis. Any damage to the vessel wall stimulates platelet aggregation with the release of thromboxane, a powerful vasoconstrictor that plays an integral role in the development of hypertension. Hyperlipidemia stimulates increased platelet reactivity and aggregation, the combination of which with arterial hypertension is accompanied by even more pronounced glomerular changes.

Activation of lipid peroxidation in the membranes of endothelial cell structures leads to a loss of their functional activity and is one of the mechanisms for the development of kidney diseases, which determines the degree of intoxication in CKD [3]. At the stage of severe CKD, lipoproteins undergo modification and become oxidized LDL (ox-LDL). LDL-C contributes to

the adhesion of monocytes to the endothelium of glomerular capillaries and affects the cells of the tubular epithelium [7]. They bind to receptors in the mesangium and, through a number of cellular and molecular mechanisms, enhance inflammatory and fibrogenic processes in it. The cytotoxic effect of LDL-C is manifested in the induction of podocyte apoptosis with loss of nephrin and damage to the glomerular barrier.

Thus, dyslipidemia is closely related to the progression of CKD. Its effect is due to both atherosclerotic damage to the renal vessels and the direct nephrotoxic effect of lipids. Lipid-lowering therapy in patients with CKD has the main goal of preventing the development and progression of CKD itself.

### Адабиётлар/Литература/References

1. Chen S.C., Hung C.C., Kuo M.C. et al. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease // PLoS One. — 2013. — № 8(2). — E55643.
2. Colina I.B. Hyperlipidemia in patients with chronic kidney disease: features and approaches to treatment // The attending physician. — 2012. — № 1. — P. 63-70.
3. Colina I.B., Stavrovskaya U., Shilov E.M. Dyslipidemia, and chronic progressive renal disease // Ter. archive. — 2004. — № 76(9). — P. 75-8.
4. El Nahas A.M., Bello A.K. Chronic kidney disease: The global challenge // Lancet. — 2005. — № 365. — P. 331-40.
5. Gröne E.F., Gröne H.J. Does hyperlipidemia injure the kidney? Nature clinical practice // Nephrology. — 2008. — № 4(8). — P. 424-5.
6. Grone H.J., Walli A., Grone E., Niedmann P., Thiery J., Seidel D., Helmchen U. Induction of glomerulosclerosis by dietary lipids. A functional and morphologic study in the rat // Lab. Invest. — 1989. — № 60. — P. 433-46.
7. Jabbarov, O. O. "Disorders Function of the Heart and Kidney in Diabetes Mellitus." (2023).
8. Jabbarov, O. O., A. A. Imamov, N. K. Khuzhaniyazova, L. D. Tursunova, and O. Atakhanova Sh. "Pathogenetic Factors Development of Diabetic Nephropathy." (2023).
9. Jay V. Richard Bright: physician extraordinaire // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2000. — № 124. — P. 1262-1263.
10. Keane W.F. Lipids and the kidney // Kidney International. — 1994. — № 46(3). — P. 910-20.
11. Keane W.F., O'Donnell M.P., Kasiske B.L. Oxidative modification of low-density lipoproteins by mesangial cells // Journal of the American Society of Nephrology. — 1993. — № 4. — P. 187-94.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney Int. — 2013. — 3(Suppl.). — P. 1-150.
13. Kume S., Uzu T., Araki S. et al. Role of altered renal lipid metabolism in the development of renal injury induced by a high-fat diet // Journal of the American Society of Nephrology. — 2007. — № 18. — P. 2715-23.
14. Levey A.S., Atkins R., Coresh J. et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives — A position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes // Kidney Int. — 2007. — № 72. — P. 247-59.

Received: 15 November 2024  
Accepted: 1 December 2024  
Published: 15 December 2024

*Article / Original Paper*

**DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A SIMULTANEOUS HPLC METHOD FOR DETERMINING THE QUANTITY OF SORBITOL, SODIUM CITRATE DIHYDRATE AND CHLORIDES IN THE MEDICINE «OROKS»**

**Kholturaeva Gulnoza Mirkamilovna**

PhD researcher,  
Tashkent pharmaceutical institute  
E-mail: [s.gulin87@mail.ru](mailto:s.gulin87@mail.ru)

**Ganieva Hilola Gayratovna**

Assistant professor, DSc,  
Tashkent pharmaceutical institute  
E-mail: [regulatoryuzb@gmail.com](mailto:regulatoryuzb@gmail.com)

**Ubaydullaev Kudratilla Asadullaevich**

Professor, PhD,  
Tashkent pharmaceutical institute

**Abstract:** In this study, the amounts of sorbitol, sodium citrate dihydrate, and chlorides in the rehydration solutions were determined using a rapid, simultaneous high-performance liquid chromatography (HPLC) method. To ensure efficient separation of the active substances contained in «Oroks», a 0,1% orthophosphoric acid solution, a ShimPack SCR-102 (H) column, 8,0 mm x 300 mm, 7 µm, and a UV detector were used as the mobile phase. With this column, the separation of the drugs contained in the test solution was achieved in approximately 20 minutes. The maximum retention time for chlorides was 9,16 minutes, for sodium citrate dihydrate - about 11,26 minutes, and for sorbitol - 12,96 minutes. Retention times are provided as a guide only and may vary slightly depending on the characteristics of the system and column. It is also necessary to maintain the flow rate up to 0,3 ml/min until the condition of the chromatographic column and the thermostat reach the same standard. Before performing the next analysis, it is necessary to ensure that the flow rate in the pump is maintained at 0,3 ml/min. The proposed methods were verified for compliance with ICH requirements and evaluated using the latest software for the assessment of environmental friendliness Analytical GREENness Indicator (AGREE). The developed method for the simultaneous determination and quantification of sorbitol, sodium citrate dihydrate and chlorides was found to be accurate, linear, precision, specific and environmentally friendly.

**Key words:** «Oroks», HPLC, sorbitol, sodium citrate dihydrate, chloride ions, simultaneous method, validation, specificity, linearity, precision, accuracy, robustness.

**«ОРОКС» ДОРИ ВОСИТАСИ ТАРКИБИДАГИ СОРБИТОЛ, НАТРИЙ ЦИТРАТ ДИГИДРАТ ВА ХЛОРИДЛАР МИҚДОРИНИ АНИҚЛАШНИНГ БИР БОСҚИЧЛИ ЮССХ УСУЛИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ ВА ВАЛИДАЦИЯЛАШ**

**Холтураева Гулноза Миркамиловна**

Тошкент фармацевтика институти  
таянч докторанти (PhD)

**Ганиева Хилола Гайратовна**

Тошкент фармацевтика институти  
доцент, фарм.ф.д.,(DSc)

**Убайдуллаев Кудратилла Асадуллаевич**

Тошкент фармацевтика институти  
профессор, к.ф.н

**Аннотация.** Ушбу тадқиқот ишида, регидратацион эритмалар таркибидаги сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларни миқдорини бир вақтда юқори самарали суюқлик хроматографияси (ЮССХ) тезкор усули ёрдамида аниқлашга эришилди. «Орокс» дори воситаси таркибидаги фаол моддаларини самарали ажралишини таъминлашда қўзғалувчан фаза сифатида 0,1% ортофосфат кислота эритмаси, колонка ShimPack SCR-102 (H), 8,0 мм х 300 мм, 7µм ва УБ детекторидан фойдаланилди. Ушбу колонка ёрдамида тахминан 20 дақиқа давомида текширилувчи эритма таркибидаги дори моддаларини ажралишига эришилди. Хлоридлар 9,16, натрий цитрат дигидрат учун чўққининг ушланиш вақти 11,26 дақиқа атрофида, сорбитол учун 12,96 дақиқани ташкил этди. Ушланиш вақтлари асосан маълумот сифатида берилган бўлиб, системаларнинг ва колонкаларнинг ўзгариши билан биров фарқланиши мумкин. Шунингдек, хроматографик колонка ва термостат ҳолати бир меъёрга келгунича оқим тезлигини 0,3 мл/дақ гача ушлаб туриш зарур. Навбатдаги таҳлилларни ўтказишдан аввал насосдаги оқим тезлигини 0,3 мл/дақ ушлаб туришини таъминлаш лозим. Таклиф этилган усуллар ICH талаблари асосида валидацияланди ва яшилликни баҳолаш дастури, яъни энг сўнгги Analytical GREENness кўрсаткичи (AGREE) ёрдамида баҳоланди. Сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларни бир вақтда аниқлаш ва миқдорини аниқлаш учун ишлаб чиқилган усул аниқ, чизиқли, қайтарилувчан ва хусусий эканлиги ва атроф муҳитга ҳавфсизлиги исботланди.

**Калит сўзлар:** Орокс, ЮССХ, сорбитол, натрий цитрат дигидрат, хлоридлар, яшиллик даражаси, валидация, хусусийлик, чизиқлилик, қайтарилувчанлик, тўғрилиқ, барқарорлик.

DOI: <https://doi.org/10.47390/3030-3133V5I4Y2024N02>

**Долзарблиги.**

Сўнгги йилларда фармацевтика бозори турли ҳил кимёвий тузилишга ва дори шаклларида эга жуда кенг ассортимент билан тўлиб бормоқда, бу эса сифатини назорат қилишда мавжуд таҳлил усуллариини такомиллаштириш ва янги усулларни ишлаб чиқишни, шунингдек, уларни валидациялаш ва стандартлашни талаб этади. Мураккаб таркибли дори воситалари таркиби турли миқдорда ва кимёвий, физик-кимёвий хоссалари бир биридан фарқ қиладиган асосий таъсир этувчи дори моддаларидан иборат. Мураккаб таркибли дори воситалари таркибидаги ҳар бир компонентни таҳлил қилиш усулини танлашда ва ишлаб чиқишда уларнинг бир системада ўзаро таъсирини ҳисобга олиш зарур.

Ҳозирги кунда, диареяни ва унинг оқибатида юзага келадиган сувсизланиш ҳолатларини даволаш ва олдини олиш мақсадида энг самарали ва ҳавфсиз даволаш усулларида бири бу перорал регидратацион муолажа тури ҳисобланади. 1979 йилда ЖССТ томонидан перорал регидратацион муолажа диареяни даволаш усули сифатида тавсия этилган [1; 20-26-б]. Узоқ йиллардан буён ОРТ лар кукун дори шаклида қадоланиб ишлаб чиқарилиб келинган. Ҳозирги кунда эса тайёр ичиш учун мўлжалланган эритмалар кўринишида ишлаб чиқарила бошланди. Турли шароитларда, турли инсонлар томонидан истеъмоли учун тайёрланган, турли ҳавф ва хатарларни келтириб чиқарувчи омиллар ҳисобга олинса, тайёр эритмаларни ишлаб чиқарилишини кенгайтириш мақсадга мувофиқ. Бу эса ўз навбатида мутахассислардан мураккаб таркибли диареяда қўлланиладиган перорал регидратацион эритмалар таркибидаги асосий таъсир этувчи моддаларни сифатини назорат қилиш, янги муқобил таҳлил усуллариини ишлаб чиқиш, мавжудларини такомиллаштириш ва валидациялаш каби вазифаларни бажаришни талаб этади.

Ушбу тадқиқотнинг мақсади қутбилик ва гидрофобикликнинг кенг оралиғига эга сорбентларда, турли элюация режимларида ЮССХдан фойдаланган ҳолда мураккаб таркибли, турли функционал гуруҳли дори воситасини таҳлил қилишнинг янги усуллари ишлаб чиқиш, услубий ва метрологик таъминотини такомиллаштиришдан иборат.

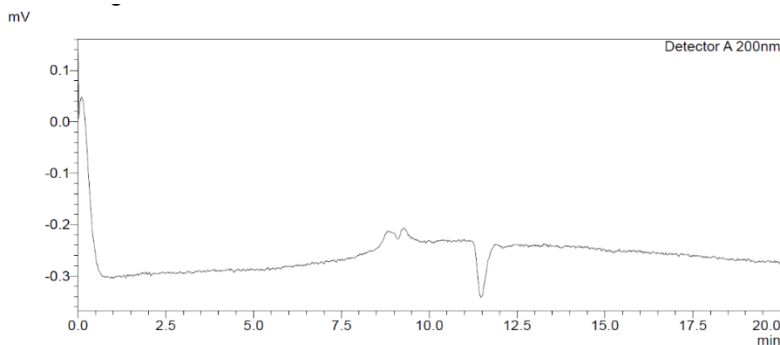
Дори воситалари таҳлилда қўлланилган хроматографик усулларнинг шароитини яроқлилигини исботлаш мақсадида, таҳлил услубларига «Хроматографик системаларининг яроқлилигини текшириш» тестини ҳам киритишни таъминлаш зарур. Дори воситаларининг таҳлил услубларига хроматографик системаларнинг яроқлилигининг қуйидаги шартлари киритилади: чўққиларининг ажралиш коэффиценти 3,0 дан кам бўлмаслиги керак; ушбу моддалар таҳлиliga мўлжалланган хроматографик колонканинг самарадорлигини белгилаш учун назарий тарелкалар сони 2000 дан кам бўлмаслиги; нисбий стандарт четланиш (RSD) 2% дан ошмаслиги керак; фаол моддаларнинг чўққиларининг симметрия коэффиценти 0,8-1,8 оралиғида бўлиши зарур [2, 3; 55-57-6]. Таклиф этилган усул ICH талаблари асосида валидацияланди [4].

#### **Усуллар ва материаллар.**

Юқори самарали суюқлик хроматография усули ёрдамида «Орокс» дори воситаси таркибидаги сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларни миқдорини бир босқичда аниқлаш мақсадида таҳлил учун зарур бўлган эритма намуналари тайёрланди.

#### *Қўзғалувчан фазани тайёрлаш.*

1,0 г ортофосфат кислотаси 1000 мл инъекция учун сув билан эритилди. Тешикчалар ўлчами 0,45 мкмли нейлонли фильтр орқали филтрланди.

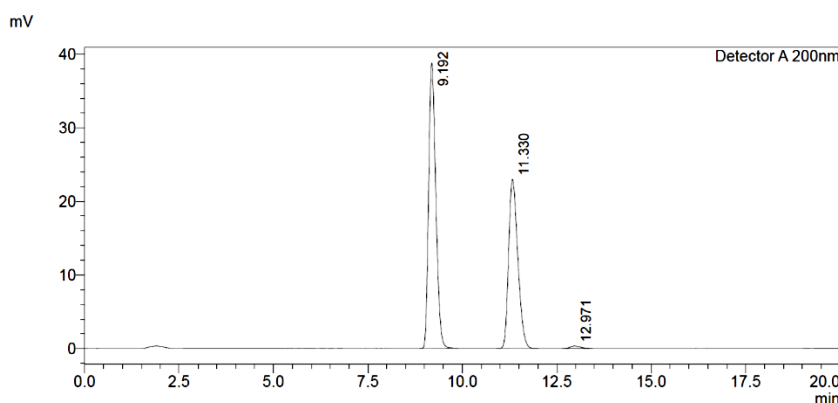


**1-расм. Қўзғалувчан фаза (бланк)**

*Сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлорид ИСН эритмаларини тайёрлаш.*

0,290 г натрий цитрат дигидрат, 0,3775 г натрий хлорид и 0,050 г сорбитол ишчи стандартлари тортиб олинди ва 100 мл ўлчов колбасига солинди. Унинг устига 70 мл сув солиб тўлиқ эриб кетгунча аралаштирилди. Белгисигача сув билан етказилди. Юқорида тайёрланган эритмадан 20 мл олиб 100 мл инъекция учун сувда суюлтирилди. 0,22 мкм нейлон фильтр орқали филтрланди ва дастлабки 5 мл биринчи қисми ташлаб юборилди.

Олинган натижалар хроматограммаси 2-расмда келтирилган.



**2-расм. Сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлорид ионидан иборат ишчи стандарт намунанинг хроматограммаси**

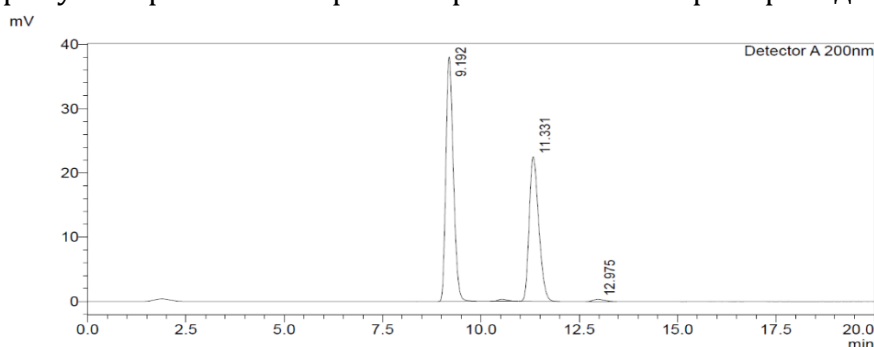
*Текширилувчи эритма тайёрлаш.*

Эхтиёткорлик билан 20 мл эритма намунаси, ҳажми 100 мл ли ўлчов колбасига солинди, сув билан белгисигача етказилди ва яхшилаб аралаштирилди. 0,22 мкм нейлонли филтър орқали филтърланди ва дастлабки 5 мл филтрат ташлаб юборилди.

ЮССХ усули ёрдамида, «LC-20, Shimadzu» хроматограф ускунасида дори воситаси таркибидаги сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлорид ионлари миқдорини аниқлаш қуйидаги хроматографик шароитда олиб борилди:

|                   |                                                                                         |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Колонка:          | ShimPack SCR-102 (H), 8,0 мм x 300 мм, 7 μм                                             |
| Қўзғалувчан фаза: | 0,1% ортофосфат кислота эритмаси                                                        |
| Тўлқин узунлиги:  | 200 нм (УФ детектор)                                                                    |
| Колонка ҳарорати: | 40°C                                                                                    |
| Оқим тезлиги:     | 0,6 мл/дақ                                                                              |
| Юбориш ҳажми:     | 10 мкл                                                                                  |
| Таҳлил вақти:     | 20 дақиқа                                                                               |
| Ушланиш вақти     | Сорбитол-12,96 дақиқа, натрий цитрат дигидрат-11,26 дақиқа, хлорид ионлари 9,16 дақиқа. |

Текширилувчи эритманинг хроматограмма натижалари 3-расмда келтирилган.



**3-расм. «Орокс» дори воситасини текширилувчи эритмасининг хроматограммаси.**

Юқоридаги шароитда текширилаётган дори моддаларини ушланиш вақтлари хлоридлар-9,16 дақиқа, натрий цитрат дигидрат-11,26 дақиқа, сорбитол-12,96 дақиқани ташкил этди. Бу эса хроматографик таҳлилни қисқа вақт ичида дори моддаларнинг тегишли чўққиларини тўлиқ ажралишига эришилди.

Дори воситаси таркибидаги *хлоридлар* миқдори (X) чўққи майдони асосида қуйидаги формула ёрдамида ҳисобланди:

$$X = \frac{A_2 * m * 20 * 100 * P * 0,6067}{A_1 * 100 * 100 * 20 * 100} \quad (1)$$

Бунда

A<sub>2</sub>-текширилувчи эритма хроматограммасидаги хлориднинг чўққи майдони;

A<sub>1</sub>-СН эритмаси хроматограммасидаги хлориднинг чўққи майдони;

P-хлорид иони сақлаган СН даги хлориднинг миқдори (%);

m-таҳлил учун олинган стандарт намунанинг аниқ тортими (г);

Дори воситаси таркибидаги *сорбитол* миқдори (X) чўққи майдони асосида қуйидаги формула ёрдамида ҳисобланди:

$$X = \frac{B_2 * m * 20 * 100 * P}{B_1 * 100 * 100 * 20 * 100} \quad (2)$$

Бунда

B<sub>2</sub>-текширилувчи эритма хроматограммасидаги сорбитолнинг чўққи майдони;

B<sub>1</sub>-СН эритмаси хроматограммасидаги сорбитолнинг чўққи майдони;

P-стандарт намуна эритмасидаги сорбитолнинг миқдори (%);

m-таҳлил учун олинган стандарт намунанинг аниқ тортими (г);

Дори воситаси таркибидаги *натрий цитрат дигидрат* миқдори (X) чўққи майдони асосида қуйидаги формула ёрдамида ҳисобланди:

$$X = \frac{C_2 * m * 20 * 100 * P}{C_1 * 100 * 100 * 20 * 100} \quad (3)$$

Бунда

C<sub>2</sub>-текширилувчи эритма хроматограммасидаги натрий цитрат дигидратнинг чўққи майдони;

C<sub>1</sub>-СН эритмаси хроматограммасидаги натрий цитрат дигидратнинг чўққи майдони;

P-стандарт намуна эритмасидаги натрий цитрат дигидрат миқдори (%);

m-таҳлил учун олинган стандарт намунанинг аниқ тортими (г);

ЮССХ усули ёрдамида олиб борилган тадқиқот натижалари асосида усулнинг метрологик тавсифлари 1-жадвалларда келтирилди. 5 марта ўлчашлар натижалари бўйича усулнинг аниқлиги Стъюдент критерийси ёрдамида баҳоланди.

1-жадвал

**«Орокс» дори воситаси таркибидаги сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларни миқдорини баҳолаш усулининг метрологик тавсифи (P=95%; t(p,f)=2,78)**

| <b>«Орокс» дори воситаси таркибидаги моддаларнинг МХ да кўрсатилган миқдори</b> | 0,1 мг/мл                | 2,9 мг/мл                              | 2,29 мг/мл                |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------|---------------------------|
| Намуналар номи                                                                  | Сорбитол миқдори (мг/мл) | Натрия цитрат дигидрат миқдори (мг/мл) | Хлоридлар миқдори (мг/мл) |
| 1                                                                               | 0,096                    | 2,93                                   | 2,53                      |
| 2                                                                               | 0,095                    | 2,92                                   | 2,52                      |
| 3                                                                               | 0,097                    | 2,92                                   | 2,50                      |
| 4                                                                               | 0,095                    | 2,92                                   | 2,49                      |
| 5                                                                               | 0,098                    | 2,92                                   | 2,49                      |

|                              |       |      |      |
|------------------------------|-------|------|------|
| Ўртача қиймат                | 0,096 | 2,92 | 2,50 |
| Нисбий стандарт четланиш (%) | 1,4   | 0,1  | 0,9  |

Юқоридаги 1-жадвалда келтирилган натижалар, ЮССХ усули ёрдамида «Орокс» дори воситаси таркибидаги сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларнинг ўртача миқдори мос равишда 0,096 мг/мл, 2,92 мг/мл, 2,21 мг/мл ни ташкил этди. Дори воситаси таркибидаги асосий таъсир этувчи моддаларни аниқлаш усулининг ўртача нисбий ҳатолиги 1,4 %, 0,1 %, 0,9 % эканлиги аниқланди.

#### Натижалар ва муҳокама.

«Орокс» дори воситаси таркибидаги асосий таъсир этувчи моддалар сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларни миқдорини ЮССХ усулида таҳлил қилиш ва стандартлаш мақсадида ишлаб чиқилган янги услубнинг яроқлилигини, тўғрилигини текшириш учун валидация жараёнининг хусусийлик, қайтарилувчанлик, тўғрилик, чизиқлилиқ, ишончлилиқ, қўзғалувчан фаза ва эритувчиларнинг барқарорлиги каби кўрсаткичлари ёрдамида валидация жараёнлари ўтказилди.

Услубнинг хусусийлиги плацебо ва назорат эритмаларини ЮССХ қўзғалувчан фазага юбориб хроматограммаларни ёзиб олиш йўли билан баҳоланди. «Орокс» дори воситасини таҳлилида сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларни ушланиш вақтларида плацебо хроматограммаси билан солиштирилганда чўққилар пайдо бўлмади. Демак, услуб хусусийлиги бўйича мувафиқлик мезонлари талабларига жавоб берди.

Қайтарилувчанлик «Орокс» дори воситасининг турли серияли, партияли намуналаридан иборат 6 та намунага тегишли методология асосида таҳлил ўтказилади. Текширилаётган моддаларни таҳлил усулининг нисбий стандарт четланиши 2,0% дан ошмаслиги аниқланди.

Усулнинг қайтарилувчанлиги учун олинган натижалар 2-жадвалда келтирилди.

2-жадвал

#### «Орокс» дори воситаси таркибидаги сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларни миқдорини аниқлашнинг ЮССХ усулининг қайтарилувчанлик натижалари

| Серия рақами     | 02060323                |                                          |                          |
|------------------|-------------------------|------------------------------------------|--------------------------|
| Берилган миқдори | 0,1 мг/мл               | 2,9 мг/мл                                | 2,293 мг/мл              |
| Намуна           | Сорбитол<br>миқдори (%) | Натрий цитрат<br>дигидрат<br>миқдори (%) | Хлоридлар миқдори<br>(%) |
| ТН-1             | 95,6                    | 100,9                                    | 97,1                     |
| ТН -2            | 95,2                    | 100,8                                    | 96,7                     |
| ТН -3            | 96,7                    | 100,7                                    | 95,8                     |
| ТН -4            | 94,7                    | 100,7                                    | 95,7                     |
| ТН -5            | 98,4                    | 100,7                                    | 95,7                     |
| ТН -6            | 95,9                    | 100,7                                    | 95,7                     |

|                              |      |       |      |
|------------------------------|------|-------|------|
| Ўртача қиймат                | 96,1 | 100.0 | 96,1 |
| Нисбий стандарт четланиш (%) | 1.4  | 0.1   | 0.6  |

«Орокс» дори воситасининг таркибидаги дори моддаларининг турли серияли, партияли намуналаридан иборат 6 та намуналар таҳлил усулининг нисбий стандарт четланиши қийматлари 1,4%, 0,1% ва 0,6% ни ташкил этди. Демак, тавсия этилаётган усул қатарилувчан ҳисобланади.

Қатарилувчанлик учун олинган натижалар 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал

**«Орокс» дори воситаси таркибидаги сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларни миқдорини аниқлашнинг ЮССХ усулининг оралиқ қайтариловчанлик натижалари**

| Берилган миқдори                    | 0,1 мг/мл                |                          | 2,9 мг/мл                          |                      | 2,293 мг/мл              |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|
| Таҳлилчи                            | Таҳлилчи-1               | Таҳлилчи-2               | Таҳлилчи-1                         | Таҳлилчи-2           | Таҳлилчи-1               | Таҳлилчи-2               |
| Кун                                 | Кун-1                    | Кун-2                    | Кун-1                              | Кун-2                | Кун-1                    | Кун-2                    |
| Ускуна                              | ID 094                   | ID 095                   | ID 094                             | ID 095               | ID 094                   | ID 095                   |
| Колонка №                           | 11J0038<br>121025<br>L00 | 11J0038<br>121025L<br>00 | 11J003812<br>1025L00               | 11J00381<br>21025L00 | 11J0038<br>121025L<br>00 | 11J0038<br>121025L<br>00 |
| Намуна                              | Сорбитол миқдори (%)     |                          | Натрий цитрат дигидрат миқдори (%) |                      | Хлоридлар миқдори (%)    |                          |
| ТН-1                                | 95,6                     | 98,2                     | 100,9                              | 96,9                 | 97,1                     | 98,1                     |
| ТН -2                               | 95,2                     | 97,3                     | 100,8                              | 101,0                | 96,7                     | 98,8                     |
| ТН -3                               | 96,7                     | 98,1                     | 100,7                              | 101,7                | 95,8                     | 99,4                     |
| ТН -4                               | 94,7                     | 95,1                     | 100,7                              | 100,4                | 95,7                     | 99,8                     |
| ТН -5                               | 98,4                     | 98,1                     | 100,7                              | 99,0                 | 95,7                     | 99,4                     |
| ТН -6                               | 95,9                     | 98,2                     | 100,7                              | 99,5                 | 95,7                     | 99,1                     |
| Ўртача қиймат                       | 96,1                     | 97,5                     | 100.0                              | 99,8                 | 96,1                     | 99,1                     |
| Нисбий стандарт четланиш (%)        | 1.4                      | 1,3                      | 0.1                                | 1,7                  | 0.6                      | 0.6                      |
| Умумий ўртача қиймат (%)            | 96.8                     |                          | 100.3                              |                      | 97.6                     |                          |
| Умумий нисбий стандарт четланиш (%) | 1.47                     |                          | 1.26                               |                      | 1.70                     |                          |

Усулнинг нисбий стандарт четланиш сорбитол учун 1,3%, натрий цитрат дигидрат учун 1,7% ва хлоридлар учун 0,6% эканлиги аниқланди. Усулнинг умумий нисбий стандарт четланиши сорбитол учун 1,47%, натрий цитрат дигидрат учун 1,26% ва хлоридлар учун 1,70% га тенглиги аниқланди. Демак, ЮССХ усули ёрдамида «Орокс»

дори воситаси таркибидаги таъсир этувчи дори моддаларининг миқдорини аниқлаш ва стандартлаш учун ишончли усул ҳисобланади.

Усулнинг тўғрилиги текширилаётган моддаларни турли хил босиқчларда ажралишини ҳисоблаш йўли билан аниқланди. Текширилувчи ишчи эритмасини уч ҳил концентрацияда уч маротаба эритиш йўли билан тайёрланди ва ажралиш унуми (%) ҳисобланди.

Намуна тайёрлашда «Орокс» дори воситаси таркибидаги асосий таъсир этувчи моддаларнинг алоҳида ва ўртача ажралиб чиқиши 97,0% дан 103,0% оралиғида бўлиши зарур. Ҳар бир босиқчда ажралиб чиқиш фоиз миқдори учун нисбий стандарт четланиш ва намуна тайёрлашнинг умумий аниқлиги 2,0% дан ошмаслиги керак.

«Орокс» дори воситаси таркибидаги дори моддаларни аниқлаш усулининг тўғрилиги учун олинган натижалар қуйида 4-жадвалда келтирилган.

4-жадвал

**«Орокс» дори воситаси таркибидаги сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларни миқдорини аниқлашнинг ЮССХ усулининг тўғрилик натижалари**

| Намуна, % | Қўшилган миқдори (мг/мл) |          |           | Топилган миқдори (мг/мл) |          |           | Ўртача унум (%) |          |           | Нисбий стандарт четланиш (%) |          |           |
|-----------|--------------------------|----------|-----------|--------------------------|----------|-----------|-----------------|----------|-----------|------------------------------|----------|-----------|
|           | натрий цитрат            | сорбитол | хлоридлар | натрий цитрат            | сорбитол | хлоридлар | натрий цитрат   | сорбитол | хлоридлар | натрий цитрат                | сорбитол | хлоридлар |
| 80        | 46,44                    | 8,32     | 35,88     | 46,207                   | 8,47     | 35,45     | 99,5            | 102,0    | 98,6      | 0,1                          | 0,3      | 0,2       |
|           | 46,44                    | 8,32     | 35,88     | 46,207                   | 8,52     | 35,37     |                 |          |           |                              |          |           |
|           | 46,44                    | 8,32     | 35,88     | 46,182                   | 8,49     | 35,34     |                 |          |           |                              |          |           |
| 90        | 52,25                    | 9,39     | 40,25     | 51,879                   | 9,51     | 39,34     | 99,3            | 101,8    | 97,6      | 0,0                          | 0,7      | 0,2       |
|           | 52,25                    | 9,39     | 40,25     | 51,893                   | 9,53     | 39,38     |                 |          |           |                              |          |           |
|           | 52,25                    | 9,39     | 40,25     | 51,894                   | 9,63     | 39,22     |                 |          |           |                              |          |           |
| 100       | 58,06                    | 10,35    | 44,62     | 57,679                   | 10,64    | 43,33     | 99,4            | 102,7    | 97,1      | 0,1                          | 0,2      | 0,1       |
|           | 58,06                    | 10,35    | 44,62     | 57,691                   | 10,62    | 43,31     |                 |          |           |                              |          |           |
|           | 58,06                    | 10,35    | 44,62     | 57,728                   | 10,65    | 43,29     |                 |          |           |                              |          |           |
| 110       | 63,86                    | 11,47    | 48,76     | 63,495                   | 11,64    | 47,37     | 99,4            | 101,7    | 97,3      | 0,0                          | 1,0      | 0,1       |
|           | 63,86                    | 11,47    | 48,76     | 63,504                   | 11,79    | 47,41     |                 |          |           |                              |          |           |
|           | 63,86                    | 11,47    | 48,76     | 63,503                   | 11,56    | 47,50     |                 |          |           |                              |          |           |
| 120       | 69,67                    | 12,33    | 51,98     | 68,879                   | 12,66    | 51,70     | 98,8            | 101,4    | 99,7      | 0,1                          | 1,2      | 0,3       |
|           | 69,67                    | 12,33    | 51,98     | 68,859                   | 12,46    | 51,77     |                 |          |           |                              |          |           |

|                                      |       |       |       |       |       |       |       |  |  |  |  |  |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|--|--|--|--|
|                                      | 69,67 | 12,33 | 51,98 | 68,83 | 12,39 | 52,02 |       |  |  |  |  |  |
| Умумий нисбий стандарт четланиш, (%) |       |       |       |       |       |       | 0,2   |  |  |  |  |  |
|                                      |       |       |       |       |       |       | 0,8   |  |  |  |  |  |
|                                      |       |       |       |       |       |       | 1,1   |  |  |  |  |  |
| Умумий ўртача қиймат, (%)            |       |       |       |       |       |       | 99,3  |  |  |  |  |  |
|                                      |       |       |       |       |       |       | 101,9 |  |  |  |  |  |
|                                      |       |       |       |       |       |       | 98,1  |  |  |  |  |  |

Тайёрланган намуна таркибида сорбитолнинг ўртача ва индивидуал ажралиш миқдори 101,4-102,7%, натрий цитрат дигидрат 98,8-99,5% ва хлоридлар 97,1-99,7% оралиғини ташкил этди.

Шундай қилиб, турли концентрация даражасидаги сорбитолдан иборат эритмалардан 80, 90, 100, 110 ва 120% глюкозанинг миқдорий ажралишининг нисбий стандарт четланиши мос равишда 0,3; 0,7; 0,2; 1,0 ва 1,2 ни, умумий жами нисбий стандарт четланишлар 0,8% ни ташкил этди. Натрий цитрат сақлаган 80, 90, 100, 110 ва 120% эритмалари учун мос равишда 0,1; 0,0; 0,1; 0,0 ва 0,1 ни, умумий жами нисбий стандарт четланиш 0,2% ни ташкил этди. Хлоридлар сақлаган 80, 90, 100, 110 ва 120% эритмалари учун мос равишда 0,2; 0,2; 0,1; 0,1 ва 0,3 ни, умумий жами нисбий стандарт четланиш 1,1% ни ташкил этди.

Чизиқлилигини аниқлаш. «Орокс» дори воситасини 80-120% концентрацияли текширилувчи намуна эритмалари тайёрлаб олинди ва ЮССХ системасига таҳлил учун юборилди. Корреляция коэффиценти 0,998 дан кам бўлмаслиги, 100% га нисбатан у-кесишмасининг қиймати  $\pm 5,0\%$  дан ошмаслиги керак. Ордината ўқи билан регрессия коэффиценти, оғиш бурчаги ва кесишган нуқталари кўрсатилиши зарур.

Чизиқлилиқ натижалари қуйидаги 5-жадвалда келтирилган.

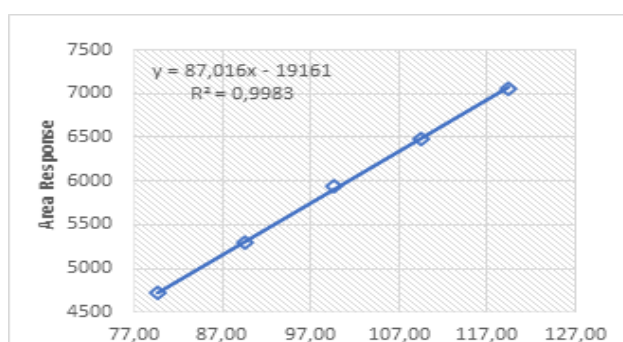
Чизиқлилиқ чизмалари қуйидаги 4-6-расмларда келтирилган.

5-жадвал

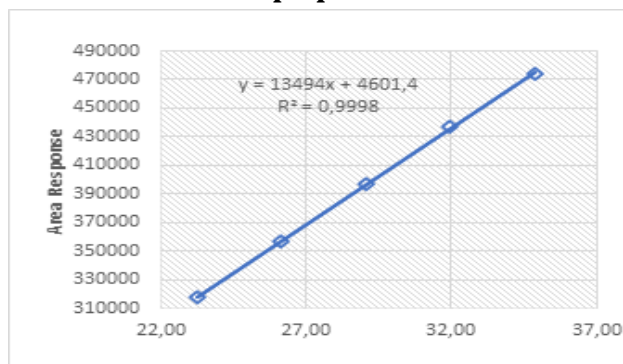
**«Орокс» дори воситаси таркибидаги сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларни миқдорини аниқлашнинг ЮССХ усулининг чизиқлилиқ натижалари**

| №           | Чизиқлилиқ даражаси (%) | Концентрация, ppm |                        |        | Сорбитолнинг чўққи майдони |                        |        |
|-------------|-------------------------|-------------------|------------------------|--------|----------------------------|------------------------|--------|
|             |                         | сорбитол          | натрий цитрат дигидрат | хлорид | сорбитол                   | натрий цитрат дигидрат | хлорид |
| 1.          | 80%                     | 79,67             | 23,24                  | 37,03  | 4722                       | 318013                 | 378881 |
| 2.          | 90%                     | 89,62             | 26,15                  | 41,40  | 5304                       | 357052                 | 421796 |
| 3.          | 100%                    | 99,58             | 29,05                  | 46,00  | 5935                       | 396966                 | 464107 |
| 4.          | 110%                    | 109,54            | 31,95                  | 50,60  | 6490                       | 436991                 | 509291 |
| 5.          | 120%                    | 119,50            | 34,86                  | 55,20  | 7060                       | 474050                 | 554246 |
| Оғиш чизиғи |                         |                   |                        |        | 58,8662                    |                        |        |
|             |                         |                   |                        |        | 13494,42                   |                        |        |
|             |                         |                   |                        |        | 9622,51                    |                        |        |

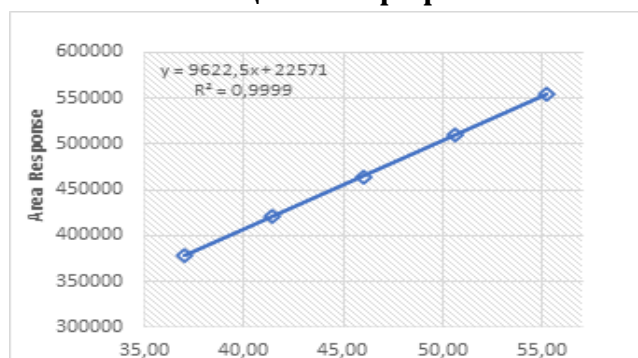
|                                                             |          |
|-------------------------------------------------------------|----------|
| Корреляция коэффиценти (R)                                  | 0,9998   |
|                                                             | 0,9999   |
|                                                             | 0,9999   |
| Регрессия коэффиценти (R <sup>2</sup> )                     | 0,9996   |
|                                                             | 0,9998   |
|                                                             | 0,9999   |
| y- қамрови (y- intercept)                                   | 40,2022  |
|                                                             | 4601,40  |
|                                                             | 22571,18 |
| 100% даражадаги % y- қамрови (% y- intercept at 100% level) | 0,7      |
|                                                             | 1,2      |
|                                                             | 4,9      |



4-расм. Сорбитол миқдорини чўққи майдонига нисбатан чизиқлилик графиги



5-расм. Натрий цитрат дигидрат миқдорини чўққи майдонига нисбатан чизиқлилик графиги



6-расм. Хлор ионлари миқдорини чўққи майдонига нисбатан чизиқлилик графиги

Корреляция коэффиценти сорбитол учун 0,9998, натрий цитрат дигидрат учун 0,9995 ва хлоридлар учун 0,9999 га тенглиги аниқланди. Маълум бўлишича, 100% даражадаги у-кесишмасининг қиймати сорбитол учун 0,7%, натрий цитрат дигидрат учун 1,2% ва хлоридлар учун 4,9% ни ташкил этди. Сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридлар учун оғиш регрессия коэффиценти ва  $Y$  ўқини кесиб ўтувчи нуқталар кўрсатиб ўтилган. Шундай қилиб, чизиқлилиқ натижалари мувофиқлик мезони талабларига жавоб беради. Демак, «Орокс» дори воситаси таркибидаги дори моддаларини аниқлашда тавсия этилган услуб чизиқлилиги бўйича талабга жавоб берди ва 80-120% оралиқда чизиқли деб топилди.

Бизнинг навбатдаги тадқиқотимиз аналитик таҳлиллар диапазонини текширишдан иборат бўлди. Бу текширилувчи намунадаги (ТН) аниқланилаётган модданинг юқори ва қуйи чегараларини аниқлайди, юқорида аналитик усулнинг қайтарилувчанлигига, тўғрилигига ва чизиқлилигига мослиги ҳақида батафсил маълумотлар келтирилган эди. Аниқлаш чегаралари чизиқлилиқ, қайтарилувчанлик ва тўғрилиқ кўрсаткичларининг натижалари асосида 80%-120% концентрациялар дори воситаси таркибидаги сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларни аниқлаш чегараси сифатида қабул қилинди.

Текширилувчи намуна эритмасининг барқарорлигини 25°C ҳароратда сақланган ИСН ва ТН ларни ўлчаш орқали олиб борилди. Янги тайёрланган ИСН ва сақланган ИСН лар учун натижаларнинг ўхшашлик коэффиценти 0,95-1,05 оралиғида бўлиши керак. Янги тайёрланган ТН ва сақланган ТН орасидаги фарқлар сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридлар учун  $\pm 3,0\%$  дан ошмаслиги керак.

Натижалар 6 ва 7- жадвалларда келтирилган.

6-жадвал

#### ИСН эритмасининг 25 °C ҳароратда барқарорлик натижалари

| Вақт оралиғи<br>(соат) | Ўхшашлик омили<br>(сорбитол) |                  | Ўхшашлик омили<br>(натрий цитрат<br>дигидрат) |                  | Ўхшашлик омили<br>(хлоридлар) |                  |
|------------------------|------------------------------|------------------|-----------------------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|
|                        | Майдон                       | Фарқ (%)         | Майдон                                        | Фарқ (%)         | Майдон                        | Фарқ (%)         |
| Янги тайёрланган       | 5900                         | Тақдим этилмайди | 399528                                        | Тақдим этилмайди | 494967                        | Тақдим этилмайди |
| 24 соат сақланган      | 5935                         | 0,99             | 397596                                        | 1,00             | 490866                        | 1,01             |

Юқоридаги жадвал маълумотларига кўра янги тайёрланган ва 24 соат сақланган эритмаларнинг ўхшашлик коэффицентлари сорбитол учун 0,99%, натрий цитрат дигидрат учун 1% ва хлоридлар учун 1,01% қийматларни ташкил этди.

7-жадвал

#### Текширилувчи намунанинг (ТН) 25 °C ҳароратда барқарорлик натижалар

| Вақт<br>оралиғи<br>(соат) | Сорбитол миқдори,<br>(%) |      |                     |                     | Натрий цитрат<br>дигидрат миқдори,<br>(%) |        |                     |                     | Хлоридлар миқдори, (%) |        |                     |                     |
|---------------------------|--------------------------|------|---------------------|---------------------|-------------------------------------------|--------|---------------------|---------------------|------------------------|--------|---------------------|---------------------|
|                           | ТН-1                     | ТН-2 | Фарқ (%)            |                     | ТН-1                                      | ТН-2   | Фарқ (%)            |                     | ТН-1                   | ТН-2   | Фарқ (%)            |                     |
|                           |                          |      | ТН-1                | ТН-2                |                                           |        | ТН-1                | ТН-2                |                        |        | ТН-1                | ТН-2                |
| Янги<br>тайёрлан<br>ган   | 5379                     | 5374 | Тақдим<br>этилмайди | Тақдим<br>этилмайди | 401917                                    | 402511 | Тақдим<br>этилмайди | Тақдим<br>этилмайди | 490004                 | 475745 | Тақдим<br>этилмайди | Тақдим<br>этилмайди |
| 24 соат<br>сақланга<br>н  | 5462                     | 5350 | 0,98                | 1,0                 | 397762                                    | 401694 | 1,01                | 1,00                | 470464                 | 470054 | 1,04                | 1,01                |

Янги тайёрланган текширилувчи эритма ва 24 соат сақланган текширилувчи эритмалар таҳлили орасидаги фарқлар (%) сорбитол учун 0,98 ва 1,00, натрий цитрат дигидрат 1,01 ва 1,00 ва хлоридлар учун 1,04 ва 1,01 ни ташкил этди. Шундай қилиб, стандарт эритмалар 25°C ҳароратда 24 соатгача турғун, сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридлар сақлаган ишчи намуна эритмалари турғун эмаслиги аниқланди.

Қўзғалувчан фазанинг турғунлигини текшириш мақсадида янги тайёрланган қўзғалувчан фаза 24 соат давомида хона ҳароратида сақланди ва янги тайёрланган эритмалардан олинган натижаларни солиштириш орқали таҳлил олиб борилди. Чўққи симметриясининг коэффиценти (tailing factor) 0,8-1,8 оралиғида бўлиши зарур. ИСН чўққи майдони учун нисбий стандарт четланиш 2,0% дан ошмаслиги керак. Қўзғалувчан фаза тиниқ бўлиши, лойқаланиш ва хиралашиш кузатилмаслиги керак.

8-жадвалда қўзғалувчан фазанинг турғунлигини текшириш учун олиб борилган тадқиқот натижалари келтирилган.

8-жадвал

**Қўзғалувчан фазанинг барқарорлик натижалари**

| Системанинг<br>яроқлилиқ<br>мезонлари                                   | Мувофиқлик<br>мезони                    | Дастлабки натижалар       |                           |        | 24 соатдан сўнг<br>олинган натижалар |                           |        |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------|--------------------------------------|---------------------------|--------|
|                                                                         |                                         | Сорбитол                  | Натрий цитрат<br>дигидрат | Хлорид | Сорбитол                             | Натрий цитрат<br>дигидрат | Хлорид |
| Чўққи<br>симметриясининг<br>коэффициенти<br>(tailing factor)            | 0,8–1,8<br>оралиғида<br>бўлиши<br>керак | 1,207                     | 1,302                     | 1,243  | 1,235                                | 1,289                     | 1,239  |
| Биринчи стандарт<br>эритма<br>юборилганда<br>назарий тарелкалар<br>сони | 2000 дан кам<br>бўлмаслиги<br>керак     | 11645                     | 10280                     | 10819  | 11335                                | 10344                     | 10860  |
| Нисбий стандарт<br>четланиш                                             | 2,0 % дан<br>ошмаслиги<br>керак         | 0,71                      | 0,17                      | 0,30   | 1,15                                 | 0,24                      | 0,27   |
| Қўзғалувчан фаза тиниқ бўлиши ва<br>лойқалиқ кузатилмаслиги зарур       |                                         | Лойқаланиш<br>кузатилмади |                           |        | Лойқаланиш<br>кузатилмади            |                           |        |

8-жадвалда келтирилган натижаларга асосланиб, усул қўзғалувчан фазани барқарорлиги учун барча мувофиқлик мезонларига мос келганлигини кўриш мумкин. Бунда, қўзғалувчан фаза хона ҳароратида 24 соатгача барқарор деб ҳисоблаш мумкин.

Усулнинг ишончлилигини уч хил шароитда: оддий шароит, оқим тезлигини ўзгартириш (оқим тезлиги 0,55мл/дақ ва 0,65 мл/дақ), колонка ҳароратини ўзгартириш (45°C ва 55°C) билан стандарт эритмалар тайёрланди ва ЮССХ системасига киритилди. Мувофиқлик мезонлари бўйича юқорида келтирилган хроматографик системанинг яроқлилиги талабларига мослиги бўйича баҳоланди.

Усулнинг ишончлилиги бўйича олинган натижалар қуйидаги 9-жадвалда келтирилган.

9-жадвал

**«Орокс» дори воситаси таркибидаги сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларни миқдорини аниқлашнинг ЮССХ усулининг ишончлилиги натижалари**

| Кўрсаткичлар                      | Чўққи симметриясининг коэффиценти (tailing factor) |               |           | Назарий тарелкалар сони |                        |           | Нисбий стандарт четланиш |               |           |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------|---------------|-----------|-------------------------|------------------------|-----------|--------------------------|---------------|-----------|
|                                   | Сорбитол                                           | Натрий цитрат | Хлоридлар | Сорбитол                | Натрий цитрат дигидрат | Хлоридлар | Сорбитол                 | Натрий цитрат | Хлоридлар |
| Оддий шароитда (хусусийлик)       | 1,252                                              | 1,303         | 1,245     | 11118                   | 10298                  | 10817     | 0,71                     | 0,17          | 0,30      |
| Паст оқим тезлигида (0,55 мл/дақ) | 1.291                                              | 1.312         | 1.240     | 11520                   | 10166                  | 10671     | 1.05                     | 2.97          | 0.79      |
| Юқори оқим тезлигида (0,65мл/дақ) | 1.261                                              | 1.302         | 1.269     | 11300                   | 10045                  | 10729     | 0.90                     | 0.20          | 0.43      |
| Паст ҳарорат (45°C)               | 1.291                                              | 1.335         | 1.277     | 10856                   | 9626                   | 10650     | 1.56                     | 0.11          | 1.08      |
| Юқори ҳарорат (55°C)              | 1.300                                              | 1.296         | 1.231     | 11605                   | 10524                  | 10882     | 1.56                     | 0.30          | 0.14      |

9-жадвалга келтирилган маълумотларга кўра, стандарт эритмаларнинг илк бор юборилгандаги чўққи симметрияси коэффиценти қийматлари, сорбитол учун 1,252 дан 1,300 гача, натрий цитрат дигидрат учун 1,296 дан 1,335 гача ва хлоридлар учун 1,231 дан 1,277 гача эканлиги аниқланди. Чўққиларнинг назарий тарелкалар сони сорбитол учун 10856 дан 11605 гача, натрий цитрат дигидрат учун 9626 дан 10298 гача ва хлоридлар учун 10650 дан 10882 гача эканлиги аниқланди. Беш марта юборилган стандарт эритмалар таркибидаги моддаларнинг чўққи майдонлари учун нисбий стандарт четланиш қиймалари сорбитол учун 0,71% дан 1,56% гача, натрий цитрат дигидрат учун 0,11% дан 2,97% гача ва хлоридлар учун 0,30% дан 1,08% гача эканлиги аниқланди.

Фармацевтика саноатининг атроф-муҳитга таъсири нафақат АФМ ишлаб чиқарувчилар, балки фармацевтика маҳсулотларини таҳлил қилиш учун ҳавфли эритувчилардан фойдаланадиган сифат назорати бўлими каби муҳим лабораториялар томонидан ҳам кўп миқорда ҳавфли чиқиндилар чиқариб юборилади. Ҳозирги концепцияда асосий эътибор ҳавфли кимёвий моддалардан воз кечиш ва намуналарни таҳлил қилишда уларни экологик тоза муқобиллар билан алмаштириши керак [5]. Баҳолашнинг AGREE усули нисбатан фойдали бўлиб, миқдорий жиҳатдан ва аналитик

жараёнларни «яшил» лигини баҳолашни кўпроқ кўрсатиб бера олади. Бу очиқ кодли дастурий таъминот бўлиб, 12 GAC («яшил» аналитик кимё) тамойилларини ўз ичига олади. У 12 та GAC тамойилларининг ҳар бирини 0 дан 1 гача бўлган шкала бўйича балл берадиган математик функция билан ифодалайди. Ҳам индивидуал, ҳам умумий баллар рангли кодли пиктограмма сифатида кўрсатилиши мумкин [6; 10076-10082-6].



**7-расм. Ишлаб чиқилган ЮССХ усулини AGREE дастури ёрдамида яшиллигини баҳолаш пиктограммаси**

(AGREE) метрика дастуридан фойдаланиб, усулнинг «яшил»лик даражаси 0,67 ни ташкил этгани ва сифат назоратида қўллаш мумкинлиги тавсия этилди.

#### **Ҳулосалар.**

Илк бор регидратацион эритмалар таркибидаги сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларни миқдорини бир вақтда юқори самарали суюқлик хроматографияси (ЮССХ) тезкор усули ёрдамида аниқлашга эришилди. Юқорида келтирилган дори моддаларини самарали ажралишини таъминлашда қўзғалувчан фаза сифатида 0,1% ортофосфат кислота эритмаси, колонка ShimPack SCR-102 (H), 8,0 мм х 300 мм, 7µм ва УБ детекторидан фойдаланилди. Ушбу колонка ёрдамида тахминан 20 дақиқа давомида текширилувчи эритма таркибидаги дори моддаларини ажралишига эришилди. Хлоридлар 9,16, натрий цитрат дигидрат учун чўққининг ушланиш вақти 11,26 дақиқа атрофида, сорбитол учун 12,96 дақиқани ташкил этди. Ушланиш вақтлари асосан маълумот сифатида берилган бўлиб, системаларнинг ва колонкаларнинг ўзгариши билан бироз фарқланиши мумкин. Шунингдек, хроматографик колонка ва термостат ҳолати бир меъёрга келгунича оқим тезлигини 0,3 мл/дақ гача ушлаб туриш зарур. Таҳлилларни давомида насосдаги оқим тезлиги 0,3 мл/дақ ушлаб турилиши таъминланди.

Таклиф этилган усуллар ICH талаблари асосида валидацияланди ва «яшил»ликни баҳолаш дастури, яъни энг сўнгги Analytical GREEnness кўрсаткичи (AGREE) ёрдамида баҳоланди. Сорбитол, натрий цитрат дигидрат ва хлоридларни бир вақтда аниқлаш ва миқдорини аниқлаш учун ишлаб чиқилган усул аниқ, чизиқли, қайтарилувчан ва хусусий эканлиги ва атроф муҳитга ҳавфсизлиги аниқланди.

*Mualliflar «OKS MASSAGET» MChJ ga dori vositalari sifatini nazorat qilish usullarini ishlab chiqish bo'yicha ilmiy tadqiqoti doirasida olib borilayotgan izlanishlarni qo'llab-quvvatlagani uchun o'z minnatdorchiligini bildiradi*

#### **Адабиётлар/Литература/References:**

1. Учайкин В.Ф., Новокшенов А.А. Клиническая эффективность применения гипоосмолярного перорального раствора с Lactobacillus GG для регидратации при кишечных инфекциях у детей. //Детские инфекции, 2012. -№1. -С.20-26.
2. The United States Pharmacopeia, USP32-NF-27, 2009.
3. Ўзбекистон Республикаси давлат фармакопеяси. 2021, 1-жилд. -Б.55-57.

4. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of analytical procedures: Text and Methodology. Q2(R1). Geneva, 2005.
5. KanakaP.K., Abimanyu S., HemanthK. Ch., Seetharaman R. Environmental impact of greenness assessment tools in liquid chromatography – A review. [Microchemical Journal](#). 2021, [Volume 170](#), 106685, <https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.106685>.
6. Francisco P.P., Wojciech W., Marek T. AGREE – Analytical greenness metric approach and software. *Analytical Chemistry*. 2020, 92, 10076-10082.

# **MEDICINEPROBLEMS.UZ- TIBBIYOT FANLARINING DOLZARB MASALALARI**

***№ 5 (2)-2024***

**TOPICAL ISSUES OF MEDICAL SCIENCES**

**TIBBIYOT FANLARINING DOLZARB  
MASALALARI** elektron jurnali  
02.03.2023 yilda 132099-sonli guvohnoma  
bilan davlat ro'yxatidan o'tkazilgan.  
**Muassis:** "SCIENCEPROBLEMS TEAM"  
mas'uliyati cheklangan jamiyati.

**ТАҲРИРИЯТ МАҲЗИЛИ:**  
Toshkent shahri, Yakkasaroy tumani,  
Kichik Beshyog'och ko'chasi, 70/10-uy.  
Elektron manzil:  
[scienceproblems.uz@gmail.com](mailto:scienceproblems.uz@gmail.com)  
Telegram kanal:  
[https://t.me/Scienceproblemsteam\\_uz](https://t.me/Scienceproblemsteam_uz)