



FARMATSEVTIKA JURNALI
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
PHARMACEUTICAL JOURNAL



2
2018

Таянч иборалар: Доривор ўсимликлар метаболоми, 2-ўлчамли юқори самарали юпқа қатлам хроматографияси, тасвирларнинг компьютер процессинги, QuantityOne, Melanie.

Тошкент фармацевтика институти
Ўз Р ФА Геномика ва биоинформатика маркази

02.02.2018 й.
қабул қилинди

УДК 543.4

З.Д. Бобоев, С.А. Фазлиев, А.Т. Шарипов, С.Н. Аминов

«ЙОД-β-ЦД» СУБСТАНЦИЯСИ МИҚДОРИЙ ТАҲЛИЛ УСУЛИ ВАЛИДАЦИЯСИ

«Йод-β-ЦД» субстанциясининг миқдорий таҳлили учун таклиф этилган спектрофотометрик усул хусусийлик, танланганлик, чизиқлилик, мослик, тўғрилиқ ва аниқлиқ каби валидацион кўрсаткичлари бўйича валидацияланди.

Таянч иборалар: «Йод-β-ЦД», валидация, спектрофотометрия, экстракция.

Дори воситаларининг миқдорий таҳлил усуллари фармацевтик таҳлилда жуда катта аҳамият касб этади. Таклиф этилаётган усул барча жиҳатларни билан бошқа усуллардан афзал бўлиши керак. Бунда миқдорий таҳлил усули оддий, қулай, арзон, сезгир, самарали бўлиши ва албатта тўғрилиқ, қайталанувчанлик, сезгирлик, хусусийлик, аниқлик, чизиқлилик каби валидацион кўрсаткичлар бўйича ижобий натижаларга эга бўлиши лозим. Йод-β-циклодекстрин субстанцияси Тошкент фармацевтика институти Анорганик, аналитик, физик ва коллоид кимё кафедрасида, йод танқислигини олдини олиш мақсадида ишлаб чиқилган бўлиб [1], субстанция таркибидаги фаол фармацевтик ингредиент – йоднинг миқдорини аниқлашнинг таҳлил усулини ишлаб чиқиш долзарб муаммо ҳисобланарди. Изланишлар натижасида арзон, оддий, қулай, сезгир ва аниқ усул – спектрофотометрик таҳлил усули таклиф этилди [2].

Валидация ҳар бир аналитик усулнинг ажралмас қисми ҳисобланади ва ушбу усулнинг қанчалик тўғрилиги ва қўллашга яроқлилигини кўрсатувчи объектив омилдир. Шу сабабли Йод-β-циклодекстрин субстанцияси таркибидаги йод миқдорини аниқлашнинг спектрофотометрик усулини валидациялашни мақсад қилиб олдик.

Тажриба қисм.

Субстанция таркибидаги йод миқдорини аниқлаш қуйидаги услуб бўйича олиб борилди:

а) Субстанция эритмасини тайёрлаш: 10 мг (аниқ торгим) препарат 25 мл ли ўлчов колбасига солиниб устига 10,00 мл хлороформ ва 5,00 мл концентранган сульфат кислота эритмаси қўшилди. Олинган эритма 5 дақиқа давомида яхшилаб чайкатилди. Бунда хлороформли қатлам бинафша рангга кирди. Сўнгра хлороформли қатлам ажраткич воронка орқали ажратиб олинди. Бу жараён яна бир марта такрорланди. Хлороформли экстрактлар бирлаштирилди ва қалинлиги 10 мм бўлган қюветада, 511 нм

тўлқин узунлигида спектрофотометрда оптик зичлиги ўлчанди.

б) Стандарт намуна эритмасини тайёрлаш: 25 мг (аниқ торгим) йод 25 мл ли ўлчов колбасига солиниб, хлороформда эритилди ва белгисигача етказилди. Олинган эритмадан 2,00 мл олиниб 10 мл ли ўлчов колбасига солиниб, белгисигача хлороформ билан етказилди.

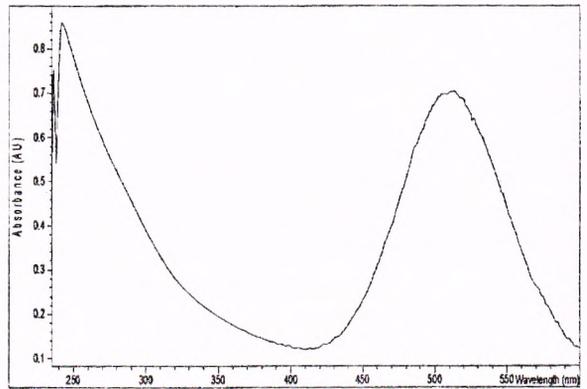
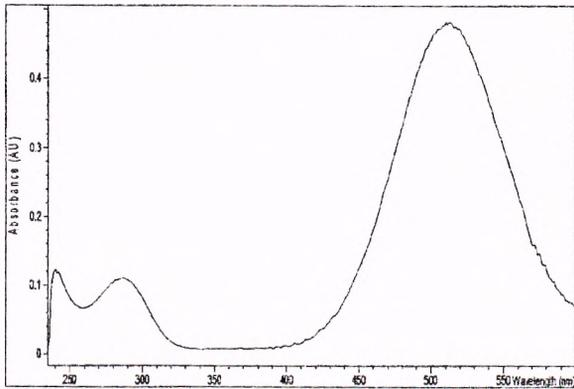
Тажрибалар Тошкент фармацевтика институти Анорганик, аналитик, физик ва коллоид кимё кафедрасидаги “UV 5100” спектрофотометрида (200–1200 нм интервалидаги тўлқин узунлигига мос келувчи нур ютилишини қайд этади) ва Дори воситалари сифатини назорат қилиш илмий маркази лабораториясидаги “Agilent 8453 UV/VIS” спектрофотометрида (текшириш сертификати №0900593, яроқлик муддати 21.06.2018 гача), 190–1100 нм интервалидаги тўлқин узунлигига мос келувчи нур ютилишини қайд этади. Солиштирма эритувчи сифатида хлороформ (анализ учун тоза) ишлатилди.

Субстанция таркибидаги йоднинг масса улуши (%) қуйидаги формула ёрдамида ҳисобланди:

$$X = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 20 \cdot 2 \cdot P \cdot 100}{D_0 \cdot a_1 \cdot 25 \cdot 10} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 16}{D_0 \cdot a_1}$$

Бунда: D_1 – субстанция хлороформли эритмасининг оптик зичлиги; D_0 – стандарт намуна эритмасининг оптик зичлиги; a_1 – субстанция массаси, мг; a_0 – стандарт намуна массаси, мг; P – стандарт намунадаги йоднинг улуши.

Усулнинг хусусийлигини текшириш мақсадида стандарт намуна (1) ва аниқланувчи модда (2) эритмаларининг 240-600 нм тўлқин узунлиги интервалидаги спектрлари олиниб, ўзаро солиштирилди [3]. Иккала спектрларда ҳам 511 нм тўлқин узунлигида бир хил ютилиш максимуми қайд этилди (1-расм). Олинган ўзаро ўхшаш спектрлар усулнинг тўлақонли специфик эканлигини билдиради.



1-расм. Стандарт намуна (1) ва аниқланувчи модда (2) эритмаларининг спектрлари

Усулнинг танланганлиги гувоҳ эритманинг аниқлашдаги таъсирини ҳисоблаш орқали кўрсатилди. Ўтказилган тажрибалар ёрдамида гувоҳ эритманинг оптик зичлиги $D_{\text{плацебо}} = 0,0006$, аниқланувчи модданинг номинал концентрацияли эритмасининг оптик зичлиги эса $D_x = 0,58642$ эканлиги аниқланди. Плацебонинг умумий оптик зичликка таъсири:

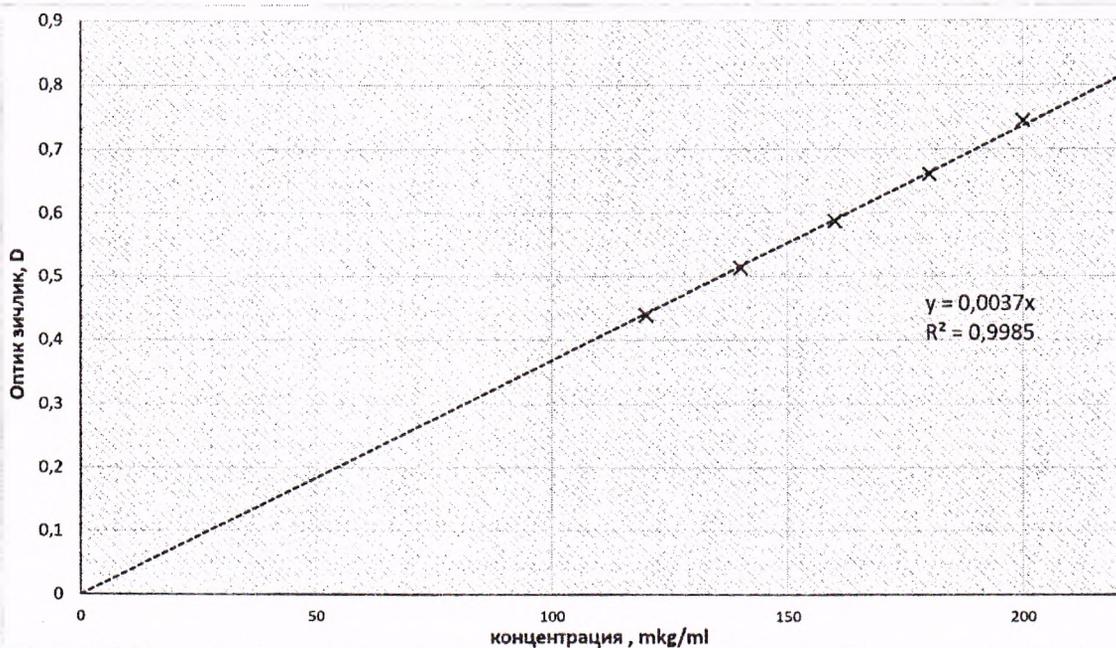
$$\Delta_{\text{плацебо}} = (0,0006/0,58642) \cdot 100\% = 0,1023\%$$

Усулнинг чизиқлилигини аниқлаш учун йоднинг 120 мкг/мл дан 200 мкг/мл гача бўлган хлороформли эритмалари тайёрланди ва уларнинг 511 нм тўлқин узунлигидаги оптик зичликлари УБ-спектрофотометрда ўлчанди (1-жадвал).

1-жадвал

№	Йод концентрацияси, (мкг/мл)	Оптик зичлик
1	200	0,74384
2	180	0,66029
3	160	0,58642
4	140	0,51239
5	120	0,43891

Берилган интервал учун аналитик сигнал (511 нм тўлқин узунлигидаги оптик зичлик) ва модда концентрацияси орасидаги чизиқли боғлиқлик график ёрдамида кўрсатилди (2-расм).



2-расм. Усулнинг чизиқлилигини текшириш учун чизилган график

Расмдан кўриниб турибдики, йоднинг эритмадаги концентрацияси 120 мкг/мл дан 200 мкг/мл гача ошиши билан унинг оптик зичлиги ҳам пропорционал равишда ортиб бормокда. Яъни Бугер-Ламберт-Бер конунига бўйсунушидан далолат беради.

Усулнинг мослигини текшириш учун юқорида келтириб ўтилган спектрофотометрларда

бир-биридан мустакил кимёгарлар томонидин тажрибалар олиб борилди [4,6]. Олинган қийматлардан (2-жадвал) кўриниб турибдики, таҳлил натижалари бир-бирига жуда яқин ва ҳар бир алоҳида олинган тажрибада топилган йоднинг масса улуши ҳам ўртача қийматларга нисбатан ишончли интервалда жойлашган.

2-жадвал

Усулнинг мослигини текшириш учун олиб борилган тажрибалар натижалари

Тажрибалар	ДВСИМ лабораториясида (Agilent 1200) 06.10.2017			ААФК кимё кафедрасида (UV 5100) 30.09.2017		
	Субстанция тортими, мг	Оптик зичлик	Субстанция таркибидаги йоднингмасса улуши, %	Субстанция тортими, мг	Оптик зичлик	Субстанция таркибидаги йоднингмасса улуши, %
1	9,7	0,51239	37,08	10,2	0,5130	36,89
2	9,8	0,51212	36,79	9,8	0,5134	36,71
3	9,6	0,51228	36,92	10	0,5129	37,09
4	9,9	0,51256	37,12	9,7	0,5127	36,71
5	9,8	0,51247	37,22	10,1	0,5132	36,82
Ўртача:	9,76	0,51236	37,03	9,96	0,5130	36,84

Усулнинг тўғрилиги 12 та бир хил массадаги субстанция тортимларига аниқ миқдордаги калий йодиднинг субстанциядаги йодга нисбатан 20-80 % гача стандарт намуналарини қўшиш ва

олинган эритмалар таҳлил натижаларини назарий ҳисобланган қийматлар билан солиштириш оркали текширилди (3-жадвал).

3-жадвал

Усул тўғрилигини текшириш натижалари

№	Субстанция намунасидаги йод массаси, мг	Қўшилган KI таркибидаги йод массаси, мг	Назарий ҳисобланган қиймат, мг	Тажриба натijasи, мг	Унум, X %
1	3,7000	0,7400	4,4400	4,3370	97,68
2		0,7400	4,4400	4,3924	98,93
3		0,7400	4,4400	4,4563	100,37
4		1,4800	5,1800	5,0769	98,01
5		1,4800	5,1800	5,1028	98,51
6		1,4800	5,1800	5,1360	99,16
7		2,2200	5,9200	5,8713	99,18
8		2,2200	5,9200	5,9946	101,26
9		2,2200	5,9200	5,9455	100,43
10		2,9600	6,6600	6,6480	98,82
11		2,9600	6,6600	6,4842	97,36
12		2,9600	6,6600	6,6260	99,49

3-жадвалдан кўриниб турибдики, назарийга нисбатан тажрибанинг қайтарилиш унуми 99,10% ни ташкил этди. Жадвал маълумотларидан аниқки тажриба натижалари назарий ҳисобланган қийматларга жуда яқин ҳамда ўртача унум талабга жавоб беради.

Усулнинг аниқлиги 3 хил намунадаги субстанцияларда олти мартадан таҳлил ўтказилиб аниқланди (4-жадвал).

4-жадвалдан кўриниб турибдики, тажрибанинг ўртача нисбий стандарт четланиш қиймати 0,46 ни ташкил қилди [5]. Бу қиймат субстан-

Усулнинг аниқлигини текшириш натижалари

Тажрибалар	“Йод-β-ЦД” субстанциясидаги йоднинг миқдори		
	Наъмуна 1 22.01.17	Наъмуна 2 16.05.17	Наъмуна 3 28.08.17
1	36,35	36,13	37,76
2	36,82	36,78	37,94
3	36,95	37,12	37,19
4	37,33	36,74	36,87
5	37,21	36,18	37,28
6	36,04	37,09	36,71
Ўртача киймаг	37,24	36,47	36,66
Ўртача нисбий стандарт четланиш, RSD%	0,49	0,40	0,50

ция таркибидаги йод миқдорини аниқлашнинг спектрофотометрик усули юқори даражада аниқликка эга эканлигини кўрсатади.

Хулоса. “Йод-β-ЦД” субстанциясининг миқдорий тахлили учун тақлиф этилган спектрофотометрик усул хусусийлик, танланганлик,

чизиклилик, мослик, тўғрилиқ ва аниқлилик каби валидацион кўрсаткичлари бўйича валидацияланди. Тажриба натижаларига асосан усул коникарли валидацион кўрсаткичларга эга эканлиги аниқланди.

Адабиётлар:

1. Ф.Д.Салихов, С.Н.Аминов. Разработка состава и технологии получения капсул йод β циклодекстрина // Фармацевтический журнал. 2014. - №3. - С. 69-73.
2. А.Т. Шарипов, З.Д. Бобоев, С.А. Фазлиев, С.Н. Аминов. Йод-β-циклодекстрин субстанциясини стандартлаш // Фармацевтика журнали. 2017. - №2. - С. 59-63.
3. Siladitya Behera, Subhajit Ghanty, Fahad Ahmad, Saayak Santra, and Sritoma Banerjee. UV-Visible Spectrophotometric Method Development and Validation of Assay of Paracetamol Tablet Formulation // Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques. 2012. - Volume 3. - Issue 6. - DOI: 10.4172/2155-9872.1000151.
4. Бабьяк. А. В. Спектрофотометрическое определение лизиноприла дигидрата // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки: сб. науч. тр. - Владикавказ. - 2012. - С.150-152.
5. Sohail Hassan, Erum Zaheer, Iyad Naeem Muhammad, Amir Hassan, Mohsin Ali and Masooda Qadri. Determination of Chemical Stability of Various Famotidine Dosage Forms by UV-Visible Spectrophotometric Method and Data Analysis by R-GUI Stability Software // Journal of Basic & Applied Sciences. - 2015. - №11. - P. 232-239.
6. L. Hong, D. Han, M.X. Li, P. Zhang, C.G. Liu. Development and validation of an ultraviolet-visible spectrophotometric method for determination of phenylethyl resorcinol in new topical nanoemulsions // International Journal of Cosmetic science. - Volume 39. - Issue 3. - June 2017. - P. 337-343.

З.Д. Бобоев, С.А. Фазлиев, А.Т. Шарипов, С.Н. Аминов

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУБСТАНЦИИ «ЙОД-β-ЦД»

Предложенный метод количественного анализа субстанции «Йод-β-ЦД» валидировали по таким показателям как специфичность, селективность, линейность, воспроизводимость, правильность и точность.

Ключевые слова: «Йод-β-ЦД», валидация, спектрофотометрия, экстракция.

Z.D. Boboev, S.A. Fazliyev, A.T. Sharipov, S.N. Aminov

VALIDATION OF THE QUANTITY ANALYSIS METHOD OF “IODINE-β-CD” SUBSTANCE

The proposed method of quantitative analysis of the substance “Iodine-β-CD” validated by parameters such as, specificity, selectivity, linearity, repeatability, accuracy and precision.

Key words: "Iodine- β -CD", validation, spectrophotometry, extraction.

Тошкент фармацевтика
институт

23.02.2018 й.
кабул килинди

УДК 615.014

М.М.Мирзаева, К.А. Убайдуллаев

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА АНАЛИЗА ФЛУОРОКУРАРИНА БРОМИДА

*В медицинской практике препараты, полученные на основе барвинка прямостоящего (*Vinca erecta*), применяются как гипотензивные, курареподобные и противоопухолевые средства.*

В данном сообщении приводятся результаты исследования по определению валидационные параметры методики по линейности, повторяемости, воспроизводимости и правильности.

Ключевые слова: разработка, валидация, спектрофотометрический метод, ВЭЖХ, спектр поглощения, линейность, повторяемость, воспроизводимость, правильность.

Флуорокурарин бромид является бромметилатом винканина – алкалоида курареподобного действия, выделенного из надземной части барвинка прямостоящего (*Vinca erecta*).

Нами разработан спектрофотометрический метод количественного анализа и проверена валидация методики.

Разработана методика количественного анализа флуорокурарина, с применением спектрофотометрического метода и изучены параметры валидационной характеристики.

Субстанция флуорокурарина бромид и его стандартный образец. В качестве стандартного образца использовали очищенный образец бромметилата винканина с количественной характеристикой - 99,8%. Чистота стандартного образца установлена высокоэффективной тонкослойной хроматографией (ВЭТХ) и высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ).

УФ-спектрометр Agilent Technologies Cary 60 UVVis, США.

Высокоэффективный жидкостный хроматограф Shimadzu. LCMS 2020 PDH/MSReport.

УФ-спектры сняты в водном растворе, 0,01 м растворе хлористоводородной и 0,01 м растворе едкого натра, $X_{\max} = 365$ нм.

Для ВТСХ использовали пластинки со силикагелем (Merck) 5x5 см, толщина слоя сорбента 100 мкм, с размером частиц 5-6 мкм.

Система растворителей:

1. хлороформ-метанол 9:1
2. хлороформ-метанол-аммиак 9:1:0,2
3. бутанол-уксусная кислота-вода 10:5:2

Детекция

1. Реактив Драгендорфа
2. 1% раствор эозината натрия с последую-

щим просвечиванием на УФ-лампе. $\lambda = 254$ нм.

Условия ВЭЖХ: Колонка Shim –packVP – ODSISO 150x2; 3,5 μ

Подвижная фаза: А = 0,1; В = АССН

Скорость потока 0,250 мл/мин

0,0510 г флуорокурарин бромид помешали в мерную колбу на 50 мл, растворяли в 20 мл очищенной воды при слабом нагреванием на водяной бане, охлаждали и объем раствора доводили до метки тем же растворителем до метки (раствор А). 1 мл раствора А помешали в мерную колбу вместимостью на 100 мл и объем мерной колбы доводили водой очищенной до метки (раствор Б). Оптическую плотность раствора Б определяли на спектрометре в кювете с толщиной на 10 см при 365 нм. В качестве раствора сравнения использовали очищенную воду.

Одновременно в тех же условиях определяли оптическую плотность стандартного раствора флуорокурарина бромид.

Содержание флуорокурарина (X) в субстанции в процентах рассчитывали по формуле

$$X = \frac{D \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot a \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{D \cdot a_0 \cdot 100}{D_0 \cdot a}$$

Валидация методики проводилась по параметрам линейности, повторяемости и правильности. Линейности определяли на 7 уровнях концентрации от теоретического содержания флуорокурарина бромид в исследуемом растворе. Растворы готовили в концентрациях 50, 75, 100, 125, 150, 175% соответственно. Критерием оценки линейности является коэффициент корреляции. Нижний предел этой величины 0,99. Вычисление коэффициента корреляции проводили с помощью программы *Microsoft Excel 2010* (рис.2).