

# ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

Факультети Техникологик кимyo  
кафедраси Qayta tayyorlash йўналиши \_\_\_\_\_ гуруҳи \_\_\_\_\_  
Тасдиқлайман Таджим  
Кафедра мудирини Тоҳир М.А  
2011 йил «26» сентябр

## БИТИРУВ МАЛАКАВИЙ ИШИ БЎЙИЧА ТОПШИРИК

Талаба Тимур Миродил Улиғбекovich  
(фамилияси, исми, шарифи)

1. Битирув ишининг мавзуси Зориклон дори дозитининг кимyo - техникологик тахлил ишлаб чиқиш  
2011 й. «26» сентябр кафедра мажлисида маъқулланган.

2. Битирув иши топшириш муддати 31 - may 2012 yil

3. Битирув ишни бажаришга доир бошлангич маълумотлар Зориклон дори дозитининг tibbiyotda qollanilishi va uning tarixida o'tir zaharlanish holatlari haqida ma'lumotlar to'plash

4. Ҳисоблаш-тушунтириш ёзувларининг таркиби (ишлаб чиқиладиган масалалар рўйхати) 1. Зурда затлиги xromatografiya usulida zoriklon дори дозитини тахлил жараҳонлари ёзданиш  
2. Spektrofotometrik usulda zoriklonni yuqori nur yutish ko'rsatkichini aniqlash.  
3. Miqdoriy taхil usulini ёзданиш.

5. Чизма ишлар рўйхати (чизмалар номи-аниқ кўрсатилади) \_\_\_\_\_  
1. Зурда затлиги xromatografiya usulida olingan natijalar chizmasi.  
2. Spektrofotometrik usulda yuqori nur yutish ko'rsatkichini aniqlash chizmasi  
3. Miqdoriy taхil natijalarini metrologik hisobot natijalari

6. Битирув иши бўйича маслаҳатчи(лар):

№	Бўлим мавзуси	Маслаҳатчи ўқитувчи ф.и.ш.	Имзо, сана	
			топширик берилди	топширик бажарилди
1	Kimyo to'kikologik amaliyotda zopiklon doi jositaxini tadbiq etish.	dotzent Muslimov M.K	mart 2012	may 2012

7. Битирув ишини бажариш режаси

№	Битирув иши босқичларининг номи	Бажариш муддати (сана)	Текширувдан ўтганлик белгиси
1.	Zopiklon doi jositaxini g'el lanishi to'kikologik ahamiyati	oktyabr - dekabr 2011 yil	Tajir
2.	Zopiklon doi jositaxini tahlil usullarini o'rganish	dekabr - mart 2012 yil	Tajir
3.	Zopiklon doi jositaxini doriy tahlil usullarini ishlab chiqish.	mart - aprel 2012 yil	Tajir
4.	Ishlab chiqilgan tahlil usullarini kimyo to'kikologik izlanishda qollanish	aprel may 2012 yil	Tajir

Битирув иши раҳбари professor Tajir M.A  
(фамилияси, исми, шарифи)

Tajir  
(имзо)

Топшириқни бажаришга олдим Yunusov Murodil  
(фамилияси, исми, шарифи)

Yunusov  
(имзо)

Топшириқ берилган сана 2012/1 йил

3.1.2 Munda ri ja maddalar yuq  
ga qatlam x rama togra fi ya usuli da

I. Kirish..... 3

ii. Adabiyotlar sharhi..... 6

2.1. Uyqu da sedativ dori jantalarini  
xagida tushuncha..... 6

2.2. Zopiklon dori maddasining far-  
makologik da toksikologik axamiyati... 11

2.3. Zopiklon dori maddasining fizik-  
kimyoviy xassalari..... 18

2.4. Zopiklon dori maddasining mavjud  
taxlil usullari..... 20

iii. Amaliy qi tm..... 35

3.1. Zopiklon dori maddasining yuqqa  
qatlam x rama togra fi ya usuli da taxli li ni  
o rga ni sh..... 35

3.1.1. Zopiklon dori maddasini yuqqa  
qatlam x rama togra fi ya usuli taxli li  
u h un o chm d i reakti v da o rga ni k  
e i t m d i lar sistemasi ni tanlash.....  
..... 37

3.1.2 Zopiklon dori moddasini yup-  
qa qatlam xromatografiya usulida  
göllaniladigan reaksiylarni sezgic-  
lik darajasini aniqlash..... 41

3.2 Zopiklon dori moddasini  
spektrofotometrik usulida tax-  
lilini o'rganish..... 43

3.2.1 Zopiklon dori moddasining  
spektral xususiyatini o'rganish  
..... 43

3.2.2 Zopiklon dori dosi taxirining  
solish tizma nur yutish koeffi-  
tsientini va miqdorini aniqlash..... 45

3.3 Miqdoriy taxlilni amalga  
oshirish va metrologik statistik  
hisobotini amalga oshirish..... 49

iv Xulosa..... 53

v Adabiyotlar ro'yxati..... 55

## 1. Kirish.

Özбекиston Respublikasi aholisini salomatligini saqlash, mustahkamlash va himoya qilish borarida sog'liqni saqlash Vazirligi tomonidan davolash-profilaktika muassasalari va dori-xoralar ishini yanada yaxshilashga qaratilgan chora-tadbirlar amalga oshirilmoqda. Xozirgi kunda aholiga zamonaviy tibbiy yordam ko'rsatish, yuqori sifatli, kam to'xik ta'sirga ega bo'lgan dori vositalarni yaratish va yetkazib berish sog'liqni saqlash xodimlari oldida turgan muhim vazifalardan xisoblanadi. Hozirgi kunda xorijiy mamlakatlardan kiritilayotgan dori vositalarini nazorat qilish va sifatli dori vositalarini kiritishini oldini olishda farmatsevtika nazorat asosiy omillardan xisoblanadi.

Hozirgi kunda farmatsevtika faoliyatini rivojlantirish va xalq baxdovonligini oshirish, shu bilan birga dori taqviyiliginini inobatga olgan holda respublikamizda bundan kungacha turli xil yangidan-yangi dori moddalari paydo bo'la boshladi. Bular, tabiiy yoximintetik moddalar bo'lib, ularni foydali tomonlari tibbiyotda ikki xil usul bilan aniqlanadi.

a) Dori dor moddalarni „Dori vositalari“ va tibbiy texnika sifatini nazorat qilish va

standartlash bo'lib boshqarmasi" tomonidan  
chiqarilgan meyoriy texnik xujjatlar talabi-  
ga to'liq javob berishi va sifatini baxo-  
lash asosida.

b) Terapevtik kursovatlari, ularni farma-  
kologik, toksikologik va klinik tetulizirlari  
asosida.

Respublikamizda tibbiyot amaliyoti da qo'llanilayotgan dori doritalarining ma'lum qismini biologik fadliyi kam va nojōya ta'siriga ega ekanligi, ularning taxlil usullarini takomillash tirishni taqozo etadi.

Yurtimizda zamonaviy uygu dori doritazi sifatida Dopiklon saqlagan ko'plab dori doritalari keng qo'llanilib kelmogda. Lekin ko'ringi umda chet el davlatlarida va bizning yurtimizda ham bu dori doritalarining nojōya ta'sirlari va zaxariligi kuzatilmogda.

Jugonidagilardan kelib chiqqan xolda bitirish masha'viy ishda bu dori doritazi saqali zaxarlanishlar yoni boshqa nojōya holatlar kuzatilganda, biologik obektidan ajratib chiqqan aralashma ajralmalarda kerak boladigan taxlil usullarini o'rganishni asosiy maqsad qilib chindi.

Qo'yingan maqsadni amalga oshirish.



## II Adabiyotlar sharhi

2.1. Uklatur di va sedativ dori do-  
sitelari xaqida tushuncha

Uyqu dori dozitelari - lotincha -  
da "hypnotica" manasini amlatib gip-  
notik dori dozitari manasini beradi.  
Bu qum x dori dozitelari piroaktiv  
bilib uyqu kelishini yanlashitirish  
da uni yetarlicha daron etishini  
taminlash, qolaversa onestaziyan anal-  
ga oshirish uchun ishlatiladi.

Qadi - da jahsh uyquni taminlash  
maqsadida adamlarda u yoki bu  
maxsulotlarini da toza moddalarni  
uklatur di x bati da sinab konilgan.  
Eramizdan oldingi 2000 yillar oldin  
osunylar belladonna uyquni yaxshi-  
latida dori x bati da boydalanishgan.  
Misrliklar eramizdan oldingi 1550-yil-  
da opiyini qollagan.

Aucha oldin etanolni spirtli ichim-  
liklarning tormozlovchi tarizini bilishgan.  
qitqa qabul qilish dadomida nerv siste-  
marini qozgaltirib uni tormozlanishiga  
olib kelishi aniqlangan. spirtli ichim-  
liklarning uyquni dozada hind tabibi  
Charaka eramizdan oldingi 1000 yildin

umumiy anesteziya dorisi sifatida qo'llanilgan. [3,9]

XIX asrda Germaniyada opiy, durman gashik, akonit, mandragor va boshqa narxotik va toksik moddalarning biogklori analitik matidan ingulyat'ion narxoz kashf etilgan.

Hozirda bu maqsadda turli farmatsetik grux trankvilizatorlar, sedativ doritalar, ko'pgina antiq'stamin doritalar oksibutirat natiy, ulobelin kabi dor' doritalar qo'llaniladi. Ko'pgina dor' doritalari lyuminal, barbamil, Deromal, nitrozeepam va boshqalar u yoki bu qonizari uygu darajasini ta'minlashda qo'zg'ali sh darajasini pasaytiradi.

Daxor ko'g'li qni saqlash Daxirli'gi ekspert lari quidagilarni takidlab tashdi'qlaydi: besovtalik - kuchli hayajonga b'lgan normal reaktiv va haddan tashqari besovtalik holatlarda medikamentoz terapiyani boshlash kerak, yam normal xajot faaliyati buzilgan xolatda usog Dagt qabul q'lish samarali emas, bundan qochish kerak. Qisqa muddat foydalanish dor'ga qaramlikni shakllanishi xavfini kamaytiradi. Elementar nuxo ka mani sababi, uygu islik

sa bezostalikni keltirib chiqaradigan, qalajirga, bemorlari medikamentoz terapiyani kamchiligi xaqida xabardor qilish ayrim xolatda bemorga dori doritalarini buyurilishiga tayanmaslikka yordam beradi.

Fiziologik uyqu borganim normal xazot faoliyati hisoblanadi. Normal uyqu katta yoshdagilar uchun o'rtacha miqdori kichiki uyqu 7-8 soatni tashkil qiladi. Turli sharoitlar va endogen faktorlar ta'sirida uyqusizlik va uyqu buzilish xolatlari kuzatiladi. Bu xolat insonniya deyiladi. [24]

Farmakoterapiya - insonniyani davolashida bemorlar uchun eng samarali tadbirlar hisoblanib birladi. Qadimdan insonniyani boshqarib o'tirishda turli xil dori moddalar ishlatilgan. Dagt o'tishi bilan ular takomillashdi. Uxlantiruvchi ta'sirga ega bo'lgan dori doritalarini olishga va yuqori darajada rivojlanishga xx asrning 50 yillar oxirida gammaaminomay kislotaning aroniy fiziologik mediator yamii rorozlar chii sifatidagi rolini aniqlash or ta'sirini ko'rsatdi. xx-asrning 60 yillarida sedativ va uyqu dori dorita-

lar sifatida benzodiazepinlar ixtilati-  
la kashladi. Ularning effekti GAMK  
retseptorlarga bōlgan taʼiri bilan  
bōgʻliq bu bōgʻlanish organi „benzo-  
diazepinlar“ nomi olindi. Keyinchalik,  
benzodiazepinlarga nisbatan kōproq  
selektiv usqu taʼiriga ega bōlgan  
preparatlar ixtilab chiqarildi. Bunday  
preparatlarga xopiklon kiradi, u GAMK  
retseptori ligandi xitoblanadi, bu  
retseptor ligandi MNS dagi slotli  
membrana kanali bilan bōgʻlan-  
gan.

Oxirgi daqtda dori dorixonalari nomen-  
klaturasidan karbamil, barbamil,  
tsiklobarbital, barbital-natriy, eta-  
minal-natriy rōyxatdan chiqarilgan  
kloralgidrat va klorbutanal gidratni  
usqu doritani sifatida korsatma berish  
tōxtatildi. Birinchilardan aroniy etiborni  
qaratgan nojōya taʼirli usqu preparati  
talidomid, kontergan deb nomlangan.

Ɔzining teratogenli yani yangi tuzil-  
gan choqaloqlarda nojironlikni olib  
keladigan taʼiriga ega. 1970-yillar-  
ning boshida Gʻarbiy Yevropada onalar-  
da xomiledorlik davrida usqu preparati  
sifatida qōllaganda asosan qōl-oyog-



2.2 Zopiklon dori maddasining farmakologik va toksikologik ahamiyati.

Zopiklon triklolpirazonlar umumiy guruhiga kiradi. AQSh da 1987 - yilda „Sepracor“ nomida sanofi Aventis firmasida ishlab chiqarilgan. 2005 yil 4 aprelde „Zopiclone“ nomi ostida dori darajasi nomenklaturasi rəy xatiga kiritilgan.

Zopiklon ragʻlovchi preparatlarni Kanada - Rhodane va Zimovane, Buyuk - Britaniya - Zimovane, Avstraliya, Yangi Zelandiya - Imovane, Irlandiya - Zilere, Zimoclone, Zimovane, Zopitan, Zorelone, Janubiy Afrika - Alchera, Imovane, Zopimed, Zopidane, Ukrainada - Sennat va Xakero nomlar ostida ishlab chiqarilmoqda.

Zopiklon uyquni buzilishlarini davolash uchun korsatilgan. Ush jumladan uyqu kelishini qaytarishni, tungi uyqoqchiliklar va erta uygʻonish, oʻtkinchi darjali va uzoq muddatli uyqusizliklar kabi buzilishlar va tungi astmadagi bronxial spazmlarni simptomatik dozalarni bir marta lik qabul qilish bilan birgalikda uyquni tiklovchi buzilishlarini davolashda ishlatiladi. [22]

Zopiklonni tavsiya qilingan dozasi

1 tablet ka uchun 0,0075 gr unga  
uygunda biroz sagt oldin, tuzgum uyqu-  
sizligi borgan bemorlarda doza 2 tab-  
letkagacha oshirilishi mumkin. Keksya  
yoshdagi bemorlarda sa jigar faaliya-  
ti buzilganida kamaytirilgan dozalarda  
1/2 tablet kadan 3,75 mg boshlash kerak.  
Preparatni samarasi sa o'zgartirilishiga  
qarab keyinchalik doza oshirilishi mum-  
kun. Davolash kursi 4 haftadan  
oshmasligi kerak.

Zopiklon uxlatuvchi, sedativ benzo-  
diazepin retseptor agonisti xisoblanadi.  
U GABA retseptorlarining mediatorga  
borgan sezgirligini oshiradi bu sito-  
plazmatik membrnadagi neyron ka-  
nallarini xlor ionlarining keladigan  
toklari uchun ochilish chastotasini  
oshirishga bogliq. Natijada GABA  
ta'irini sekunlarlab kuchayishi  
sodir boladi sa MNS ning turli qim-  
larida neyronlararo aloqa toxtaydi.

Zopiklon uyquga ketish davrini qis-  
qartiradi, uyqum normal fiziolo-  
gik strukturasini saqlagan sa bunda tez  
uyqu ulushini kamaytirilmagan xolda  
tundagi uyqorishlar miqdorini kamayti-  
radi. [37, 41]

Ishga qabul qilinganda medsidruk yollaridan tōliq tōriladi. Uyqu 30 minut davomida keladi va 6-8 soat davom etadi. Plazmadagi maksimal konsentratsiyasi 75,9 mg/ml ni tashkil qiladi. Don plazmasi oqsili bilan 45% atrofida bog'lanadi. Qabul qilingandan keyin maksimal konsentratsiyaga erishish vaqti 1-3 soat.

Zisto gematik tōriqlar orqali yaxshi o'tadi, gemato ensefalik tōriqni qo'shib va asolar, tōg'malar bog'lab targa-ladi, shu jumladan bosh miyaga ham, placentar barerdan xam o'tadi, ko'nekt intiqa singib o'tadi bunda ko'nekt inti tarkibida qon plazmasiga qara-ganda 2 marta kam konsentratsiya saq-laydi. Nigarda nefad ko'nektida N-desmetil umumiy va faol N-oksid ko'nektidagi zopiklon metabolitlari o'chil bōladi. U uydir, sōlak va ko'nekt inti orqali tashqariga chiqariladi. Preparat-ning 7% dan kamini buyrak orqali o'z-garmagan shaklda tashqariga chiqariladi.

Takroriy qabul qilish preparat va uni metabolitlarini umumiyatsiyasi bilan birga kechmaydi. O'zga buyrak yetishmovchili-gida preparatni chiqarilishi sekinlashishi

мумkin. Tigar yetish mavchiligi da 11 soatgacha chöziladi.

Tadrija qilingan dozalarda preparat yaxshi öxlash tiriladi. Zopiklon bilan davolanishda eng köp uchraydigan vojô ya tarixlar quidagilar.

- ovgat xazm qilish yollari tomonidan
- ağızda achichlik yoki metall maxarini sezish, kôngil ayinishi, qusish
- MNS tomonidan arabinglik, ongni chalakashishi, kayfiyatni yôgligi, xotirani parayishi, serusgulik, lajlik, taligish, both oğniği, both aylanishi, mustkul bôshishi va hokazo. [18]
- kandan ham xellarda ebakemi, teri toshmani uönimshidagi allergik reaksiyalar.

Preparatga bôlgan yugonı serindhanlik yagqol nafas yetish mavchiligi, 15 yoshgacha bôlgan, yosh xamiledorlik ayriqsa I va III - uchoyliqida laktatsiya dagtida preparatni qöllash mumkin emas.

Doi doritariga bôlgan örganish, tolerantlik sehinlik bilan rivojlanadi. Preparatni qöllashni öxige xarigi qöllashni kestkin tóxtatish, behor qilish samarasini chaqirmaydi. Preparat qabul qilayotgan bemerlar yugonı diqqatni talab qiluvchi potential xafli faaliyat turlari-

dan saqlanishlari kerak.

Zopiklon bilan bir vaqtda analgetiklar, neuroleptiklar, boshqa uyqu dori preparatlari epileptiyaga qarshi dori vositalari ayrim antigistamin dori moddalarini va depriimerlovchi piracetrop vositalarini ishlatish ta'biy qilinmaydi. Ular dori vositasiga ta'sir kuchini oshirishi mumkin. Zopiklon miasteniyada qo'llangan holda, mushak kuchini kuchayishi munosabati bilan qat'iy neurologik nazorat qilish kerak.

Köpgina davlatlarda bu dori vositasidan zararlanish va boshqa najo'ya ko'latlar kuzatilmog'da. [31, 32]

Ajshda bu dori vositasi ustida köpgina end kinoyodiy tekshiruvlar o'tkazilgan. Zopiklon kalamush, sitchon va kemiruvchi hayvonlarda organib chiqilganda kancerogen va mutagen ta'siri aniqlangan. Shuni ta'kidlash kerakki tana massasining 1 kgga 100 mg dan yuborilganda, eksperimental doza malum miqdorda odamlar uchun terapevtik dozadan yuqori moddaning kancerogen ta'siri zopiklondan to'xtatilmay faydalanilsa ridajlanadi. Immuniteti past bo'lgan bemorlarda o'sma ko'lligini keltirib chiqargani sababli, zopiklonni chiqar o'rganish va tekshiruv-

larini olib borish talab etiladi. [36,39]

Malumotlarga ko'ra, end tekshiruv ashyolaridan olingan qipnotik dorilar yani narkotiklar rivojlanayotgan o'sma va juda kuchli zaxarliik kasfini oshirgan. 1570 epidemiologik tekshiruv o'tkazilganda da qipnotik narkotik dorilar o'lim sonini oshishiga olib kelgan, eng muhim o'sma xolat laci o'lim xolatini ko'payishiga olib kelgan. Quidagi kelib chiqishi b'ayicha o'sma xolatlari kuzatilgan. miya, o'pka, ichak, ko'krak, siydik pufagi va neoplazm. Undan tashqari benzodiazepinlar agonistlari odamlarda tinchlikdan o'smariga sabab bo'lishi aniqlangan.

ARH da zopiklonni ishlat chiqarish litkuziyasini rad etilganligi malum qilingan. Qadalerda end kimyoviy tekshiruvlar taxlii ko'rsatadi ki zopiklon, zolp-lon va zolpidem immun sistemaga salbiy ta'vir etib yuqumli kasalliklarni tarqalish meyorini oshishiga sabab bo'ladi. Immunitetni pasayib ketishi o'z navbatida non benzodiazepinlarni ishlatuvchilarda o'smani rivojlantirish meyorini oshiradi. Zopiklon juda kuchli o'ziga tortadigan xususiyatga ega ekanligi aniqlangan. Umi no-tog'ri yuqori darada qabul qilganda narko-

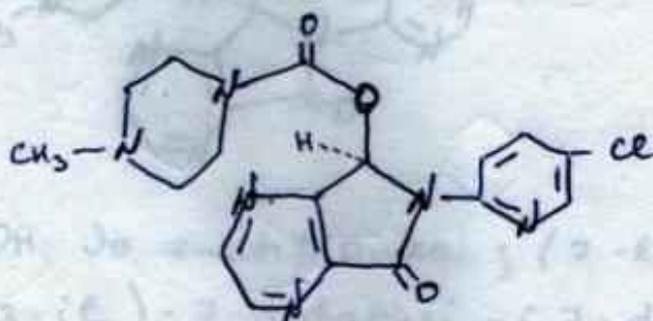


2.3 Topiklon dori dositasining fizik kimyoviy xossalari.

Kalqaro kimyoviy nomi: Topiclone.  
(1S,2S)-6-(5-xloropiridin-2-il)-7-okso-6,7-digidro-5H-pirrolo[3,4-b]pirazin-5-il-4-metil-piperazin-1-karboksilat)

Farmakoterapevtik guruh: ATC N05C  
Uyqu va sedativ preparatlar.

Kimyoviy formulasi.



Brutto formulasi:  $C_{17}H_{17}ClN_6O_3$

Molekulyar massasi: 388,8

Sinonimlari: Imodan, Rhodane, Topidan, Dimodane, Relakson va hokazo.

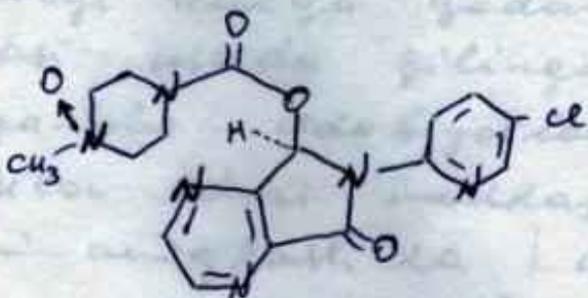
Topiklon dori dositasining fizik-kimyoviy xossalari: oq yoki biroz sarqimtir kukun bo'lib, sudda amalda erimaydi, metilxloridda oson eriydi, atsetonda yaxshi eriydi, spirtda amalda erimaydi. Muqtilirilgan mineral kislotalarda eriydi.

Suyuqlanish xarorati  $177^{\circ}C$  ga teng  
Topiklon dori moddasining nur burishi

$-0,05^\circ$  ,  $+0,05^\circ$  ga teng.

Zopiklon dori moddasining enantiomeri b'lib, uning quidagi brikmalari uchraydi.

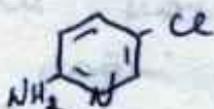
A. (SRS)-6-(5-xloropiridin-2-il)-7-okso-6,7-digidro-5-H-pirrollo [3,4-b] pirazin-5-il-4-metil-piperazin-1-karboxilat-4-oksid (zopiklon oksid). [47]



B. R-OH Ja enantiomeri ; (7-RS)-6-(5-xloropiridin-2-il)-7-gidroksi-6,7-digidro-5-H-pirrollo [3,4-b] pirazin-5-OH

C. R-H ; 6-(5-xloropiridin-2-il)-6,7-digidro-5-H-pirrollo [3,4-b] pirazin-5-OH

Zopiklon ishqoriy muxitda gidroliz qilinganda 2-amino-5-xlorpiridin ksil qiladi.



-2-amino-5-xlorpiridin.

2.4. Zopiklon dori moddasining

bu mavjud taxlil usullari.

Hozirgi kunda zopiklon dori moddasining sifat va miqdoriy taxlil usullarini o'rganib chiqish va takomil lashtirish ilgari rivojlanib bormog'da.

Hozirgi kunga qadar zopiklon dori moddasi ustida qilingan taxlillar bir qancha adabiyotlarda keltirilgan.

Zopiklon dori moddasi sifati va miqdori aniqlashda ko'pincha quyidagi usullardan foydalaniladi.

1. Yupqa qatlam xromatografiyasi usuli

Bu usulni amalga oshirishda erituvchi sifatida metilen klorid va sifonda sifatida trietilamin va atseton - etilatsetat (1:25:25) nisbatdagi erituvchilar sistemasi olinadi.

Xromatografik plastinka sifatida silikagelli plastinkadan foydalaniladi.

Plastinka 264 nm to'lqin uzunligida UB nuqida ko'rilganda och yashil rangdagi do'g'ni ko'rish mumkin.

2. Spektrometrik usul

Bu usulda erituvchi 0,1 M klorid k-ta olinadi. Tekshiriluvchi eritmaning UB-yutish spektri 220 nm dan 350 nm gacha, 303 nm to'lqin uzunligida maksimumga

yetishi mumkin.

### 3. Potenziometrik usul

Bu usul yordamida xopiklonni miqdori aniqlanadi. 0,300 g maydalangan moddaga 10 ml suvli sirkas kislota va 40 ml sirkas anhidrid bilan aralashtiriladi. (Ertmani 0,1 M perxlorit kislota) va 40 ml sirkas anhidrid bilan aralashtiriladi. Ertmani 0,1 M perxlorit kislota bilan ekvi valent miqtada potensiometrlik usulda titrlanadi.

1 ml 0,1 M perxlorit kislota eritmani 38,88 mg  $C_{17}H_{17}ClN_6O_3$  ga to'g'ri keladi.

4. Xromato-mass-spektroskopiya usulini qollash orqali peshob tarkibidagi xopiklon miqdori va uning asosiy metabolitlarini, ular uchun umumiy gidroliz ma'lumoti bilan 6-(5-xlor-2-piridinil)-7-gidroksi-6,7-digidro-5,4-pirrol [3,4-b] piazin-5-onning sifatini va miqdori ni aniqlash ishlab chiqilgan. Ushbu yuqori sezgirlikka va etarli bilan xarakterlanadi. Toliq tartibda ko'chirilgan ionlarning ma'lum bilan oxirgi konsentratniyan 45-450 a e mass intervalda 70 ng/ml ni tashkil etadi, selektiv ion monitoring rejimi - 40 ng/ml gacha. [26]

Tekshiriluvchi modda va uning metabolitlari saqlagan odam peshobi 1,3 va 6 oy da-

Jonida saqlanadi. Bu xolatda maddani terapevtik dozani qabul qilingan bōlishi kerak. Shundagina taxlil usuli amalga oshiriladi.

5. Suyuqlik xromatografiya usuli.

Suyuqlik xromatografiya usuli UB-detektorli suyuq xromatografda quidagi sharoitda otkiriladi:

- 250 x 4,6 mm o'lchamli „Kromasil C18“ kalonkasi. U 5 mikm zorra kattaligidagi xromatografiya uchun silikogel okdardetritsilil bilan taldirilgan.

- Qo'zg'atuvchi faza: (tezligi) 8,1 g/l natriy lauril sulfat va 1,23 g/l suvsiz natriy digid-rofosfat, tuturilchi eritma aralashmasi 10% fosfor kislotasi va atsetonitril (62:38) eritmasi bilan pH=3,5 gacha olib kelingan;

- Qo'zg'atuvchi faza tezligi - 1,5 ml/min;

- 303 nm tolqin uzunligida detektorlash;

- kalonka xarorati - 30°C;

- modda choqqisi chiqish vaqti 27 minutdan kam 31 minutgacha bōlishi kerak.

6. Undan tashqari yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi, gaz xromatografiyasi, kapillyar elektroforez usullarida aniqlanuvchi modda va uning metabolitlari miqdori biologik ob'ektlarda aniqlash usullari ishlab chiqilgan. Jonatni miqdorini aniqlashda yana yangi usullardan ekstraksiyon-

fotometrik usuldan foydalaniladi.

Yupqa qatlam xromatografiya usuli.

Bu usul o'zining yuqori sezgirliigi va aniqliigi bilan keyingi yillarda farmatsevtik taxlillarda dori moddalarning chunligini aniqlashda keng qo'llanilmog'da.

Arosan, alkaloidlarni, barbituratlarni, Vitaminlar va boshqa tarkibida azot saqlovchi aros xossasiga ega birlagan organik birikmalarni aniqlashda ishlatiladi. [1, 3, 6]

Ayniqsa yupqa qatlamli xromatografiya usuli dori moddalarni biologik muvofiqliklardan ajratib olib, og'ir moddalardan tozalash va chunligini aniqlashda keng qo'llaniladi. [50, 51, 52]

Yupqa qatlamli xromatogramma usuli birinchi marta N.A. Izmaylov va M.N. Khayberg tomonidan dori dor o'simlikdan ekstraksiya qilib olingan alkaloidlarni ajratib olib maqsadida qo'llanilgan. [10, 28]

Ushbu muvofiqlik xromatografiyasining sorbentini yupqa qatlamdagi varianti bo'lib, qatlam qalinligi uning usidan birnecha o'n barobar kam xromatografiya jarayonida ixtirok etayotgan fazalar turiga qarab yupqa qatlam xromatografiya usuli quidagi turlarga bo'linaadi:

a) muvofiqlik - qattiq modda

b) muvazirlar - muvazirlar qatnash moddasi.

c) muvazirlar - gel.

Sorbent yuzasida moddani o'ta olish tomoniga qarab yuqqa qatlam xromatografiya usuli adsorbsion ajratish, ion almashirish, molekulyar elanish va affinitet turlariga b'linadi.

Adsorbsion xromatografiya moddalar qozgalmas fazada tanlanib adsorbsionlanish x'otibiga ajratib, bu usul xossalari tarkibi'dagi moljalar quramlari soni va turiga baqliq b'lgan moddalar taxli'ida qollaniladi.

Ion almashirish xromatografiyasida qozgalmas fazada sifatida ion almashirish imolanidan foydalanib, jorayon kolonkada, plastinkadan sorbentning yuqqa qatlamidan va qozgalmas fazada bajarilishi mumkin. Bunda eritmada b'linuvchi (ertma) ionlarning qozgalmas fazaning ionlarga b'lgan munosabati turli x'otibiga asoslangan. Ion almashirish imolanining faal markazi qatlam b'lsa, kationit deyilib, ionlarni ajratish uchun foydalaniladi.

Kopinchalik sulfogruplar saqlagan kuchli kislotali xossaga ega b'lgan KU-2, SYuB-3, JBB, karboksil guruh saqlagan, kuchli kislotali xossaga ega b'lgan KB-4, KB-UP-2,

1  
Kuchli asos xossaga ega bōlgan AB-17,  
AB-16, EDE-10 va kuchsiz asos xossaga ega  
bōlgan AN-2F, 4-0 ion almashirish sorbent-  
lari ishlatiladi.

Ion almashirish xromatografiyasi jarayon  
quidagi bosqichlardan iborat.

- sorbentni tayyorlash;
- kalonkani tayyorlash;
- xromatografiyalash va taxlil qilinayotgan  
moddani aniqlash;
- sorbentni regeneratsiyalash.

Molekulyar elanish xromatografiyasida  
gōzgalmas faza sifatida turli oʻlchamdagi  
tirgʻishi gellardan foydalaniladi. Xroma-  
tografiyaning bu turi yuqori molekuleli  
birkmalarni ajratib, ularning molekulyar  
massasini aniqlashda qoʻllaniladi.

Yupqa qatlam xromatografiyasi usulining  
suyugʻlik suyugʻlik qattiq modda turida gōz-  
galmas faza sifatida suyugʻlikdan foydala-  
niladi. Suyugʻlik kalonka xromatografiyasi  
ning adsorbtion varianti keng tarqalgan.

Affin xromatografiyasi usuli bir tomondan  
ajratuvchi modda bilan kimyoviy taʼsirlovchi-  
ga moʻlil bōlgan ikkinchi tomondan gōzgal-  
mas qattiq baza bilan birkkan moddalar  
orosida boradigan jarayoniga asoslangan.

Yupqa qatlamli xromatografiya oʻzining

birinchi qulayligi bilan, sergikligi taxlilning qisqa muddat ichida bajarilishi bilan boshqa usullardan farqlanadi. Bu usulda qo'zgalmas fazalarni ta'lashning muhim ahamiyatga ega bo'ladi. Masalan usulda qo'zgalmas erituvchilar yoki ularning aralashmalarini ishlatiladi. Qo'zgalmas fazalar o'z harakati jarayonida xromatografik plastinka ustiga qo'plangan. Yupqa qatlamli qo'zgalmas fazaga to'g'irlangan aralashmadagi komponentlarni va ularni xarakterlikda turli maqsadga taqsimlab joylashishiga yordam beradi. [36]

Yupqa qatlamli xromatografiya usulini usulda amalga oshirish mumkin. Bunda qo'zgalmas qattiq sorbent plastinkalarga birlashtirilgan va sorbent birlashtirilmagan plastinkalardan foydalaniladi.

Yupqa qatlamli xromatografiya usulida qo'zgalmas qattiq sorbent sifatida maxsus "xromatografiya uchun" tayyorlangan  $Al_2O_3$ , turli xil markadagi (KSK, K33, KSM, K33h) silikagel bilan  $Al_2O_3$  aralashmasi, MN-300 yoki MN-300 S nusxali tsellyuloza (gips bilan) kolamid, talk,  $CaSO_4$  ishlatiladi.

Yupqa qatlamli plastinka tayyorlash uchun 5g KSM markali silikagel (yoki  $Al_2O_3$ ), 0,2 g

CaSO<sub>4</sub> da 12 ml suvdan iborat aralashma  
chini xadonchada shisha tayoqcha bi-  
lan bir xil quyuglikdagi masse xonl bōl-  
guncha aralash-tiriladi. Tayyor masse usun-  
ligi da eni 13x18, 14x16, 8x15 mm keladigan  
shisha plastinka ustiga qōyib, maxsus  
qurilma yordamida qatlam qalinligi  
bir xil bōlgunga zadar tekshiriladi  
(200-500 mm). Xōng plastinkani gorizontal  
xolda quritgich shkafiga qōyib, 120°e  
xorovatda quritilib, tayyor plastinka  
eksikatorda saqlanadi.

Xramatog rafik kamera sifatida oqri  
shiflangan qopqoq bilan yopiladigan  
yassi shisha idishlar ishlatiladi. Unga  
5-7 mm qacha ayni taxlilga mos qōsqa  
ludchan erituvchi solinadi. Kamera sot-  
xini tōla tōyin tirish magradida, uning  
devoriga erituvchi bilan xōllangan filtr  
qōgōri birkitirib qōyiladi. Kamerani  
erituvchi buq'lar bilan tōyin tirish, ara-  
lashmani ayni komponent larga ti-fatli  
taqsimlanishiga yordam beradi. Yonq-  
likka juda sergir moddalarni taqsim-  
lashda kamera devorlari zora qaston  
qōgōri bilan orab qōyiladi.

Plastinkaga bir yollı kōp komponentli  
eritma namunasidan tōyin tirishdan oldin

uning pastki qismidan 1,5-2 m yuqoridan  
uzga yordamida start chiziği chiziladi.  
Söngra aniqlanadigan eritmadan to'ziğich  
yordamida start chiziği (gacha) to'ziğiladi.  
Moddalar miqdorini aniqlashda to'ziğich  
t'fatida mikrometrik shprits yoki mikropipet  
kalardan foydalaniladi, Eritma to'ziğilgan  
plastinkadan erituvchini buğlatib, keyin  
uni vertikal xolatda kameraga tushiriladi.  
Plastinkadagi sorbentning hollanilishi uchun  
uning start chiziği chizilgan pastki qismi  
0,5 m gacha kameradagi erituvchi ga tushir-  
ib qo'yiladi. [12]

Plastinkadagi sorbentning erituvchi, sorbent  
ustidagi xarakat jarayonida undagi mod-  
dalarni eritadi va ular bilan siljitib, start  
chiziğidan turli masofalarga taqsimlab  
yuboradi. X ramatografik plastinkada  
moddalarning to'la taqsimlanishi erituvchi-  
ning xushiyatiga qarab, taxminan 15-90  
minut davomida amalga oshadi, Erituvchi  
ning (sorbent) start chiziğidan yuqoriga  
qarab kütarilish fronti 10-15 m ga yetganda,  
moddalarning taqsimlanish jarayoni tu-  
gallanadi, söngra kameradan x ramatog-  
ramma plastinkasi chib qutiriladi. Va sor-  
bent qatlami da taqsimlangan yerlarini  
aniqlash uchun unga rang xonil qiluvchi

tegishli reaktiv etmaridan puchkaladi.  
xromatogrammadagi paydo b'lgan doġ-  
lar b'yiicha undagi xar gassi mod-  
daniing  $R_f$  qiymati topiladi. [11]

$R_f$  ni aniqlash uchun modda etmarini  
to'rtirilgan start chizig'idan xromatog-  
rammada xaril b'lgan doġ markazigacha  
b'lgan masofa (a) va start chizig'idan  
erituvchining front chizig'igacha b'lgan ma-  
sofa (b) o'lchovadi va keyinchalik  $R_f$  qi-  
ymati formula b'yiicha aniqlanadi.

$$R_f = \frac{a}{b}$$

Demak, yuqqa gatlarni xromatografi-  
yaning usuli do'ri moddalarni usul va  
miqdoriy taxlil qilishda keng qo'llaniladi.

Spektrofotometriya usuli. [6.29]

Bu usul monoxromatik nurlanishga  
asoslangan bo'lib, xaril b'lgan monoxro-  
matik nurlar etmadan o'tganda nur  
yutishga asoslangan Buzer-Lambert-Berlar  
ning birlashgan qonuniga b'ysunadi.  
Bu qonungga ko'ra etmarining optik zich-  
ligi uning gatlarni qalib'ligiga va mod-  
daniing konsentratligiga xanda to'lqin  
uzunligiga b'g'lig b'ladi.

$$d \cdot \frac{I_0}{I} = \alpha \cdot c \cdot b$$

$I_0$  - moddaga tushayotgan yorug'lik jadalli'gi.

$I$  - yorug'lik moddadan o'tgandan keyingi jadalli'gi.

$\kappa$  - konsentratsiyasi 1 ga teng bolgan eritmaning nur yutish koeffitsiyenti.

$c$  - moddaning konsentratsiyasi.

$b$  - moddaning qatlam qalinli'gi.

$\alpha \frac{I_0}{I}$  moddaning optik zichli'gi.

Demak, Nomalun eritmada'gi moddaning optik zichli'gin (D) bilgan holda  $\kappa$  kattalik qiymati asosida uning konsentratsiyasini aniqlash mumkin.

$$c = \frac{1}{\kappa \cdot b} \cdot D$$

Konsentratsiyani malum eritmada'gi moddaning optik zichli'gin bilgan holda  $\kappa$  ning nur yutish koeffitsiyenti quidagi formula bo'yicha aniqlanadi:

$$\kappa = \frac{1}{c \cdot b} D$$

Eritmalarning konsentratsiyasi (s) mol/l yoki 100 ml eritmada'gi moddaning grammassa x. ro'ida ifodalanaadi. Shunga ko'ra eritmalar ning molyar yoki solishtirma nur yutuvchanlik koeffitsiyentini x. ro'lab chiqarish mumkin.

Eritmaning konsentratsiyasi mol/l bilan ifodalansa, u holda  $\kappa$  ning qiymati molyar yutish koeffitsiyenti deb ataladi va uni  $\epsilon$  bilan belgilanadi. Bir molyarli eritmaning 1 sm (100 nm)

qatlarni qalinligidagi optik zichligi moddaniing miqyosini nurlanish ko'rsatkichi deyiladi.

$$D = E_{1\text{mm}}'' \cdot \frac{M}{10}$$

M - miqyosin massasi.

100 ml eritmada moddaniing miqdori gram massa x.robida ifodalansa, unda x - ko'rsatkich qiymati solishtirma nurlanish ko'rsatkichi deyiladi.  $\beta$  da  $E_{1\text{mm}}''$  bilan belgilanadi.

Shunday qilib, solishtirma nurlanish ko'rsatkichi deb, 100 ml da 1g modda saqlagan eritmaniing 1sm (10mm) qatlarni qalinligidagi optik zichligiga aytiladi. Ja uni quidagi formulalar bilan x.robalar chiqiladi.

$$E_{1\text{mm}}'' = \frac{D}{c \cdot b}$$

D - standart eritmaniing optik zichligi.

c - eritmaniing konsentratsiyasi.

b - qatlarni qalinligi (mm x.robida)

$E_{1\text{mm}}''$  va  $\epsilon$  ko'rsatkich qiymatlaridan optik zichligi o'lchab olingan eritmalaridagi moddalarniing konsentratsiyasini aniqlashda foydalaniladi. Eritmaniing optik zichligi turli to'lg'in uzunligi ipette soxasida aniqlanadi. [11, 12]

Yonqilik turli to'lg'in uzunligidagi elektromagnit nurlanish bo'lib, ularniing to'lg'in uzunligi nanometr yoki mikrometrlar bilan ifodalalanadi ( $1\text{nm} = 10^{-9}\text{m}$ )

200-400 nm ultrabinafsha spektri soxasi.

400-800 nm keng ko'rinadigan yomg'lik soxasi.

800-4400 nm (40 mikrometr) - infraqizil spektri soxasi deyiladi.

Spektrofotometriya usulining ultrabinafsha spektri soxasida ko'zga ko'rinmas rangli va ko'zga ko'rinmagan rangli eritmalaridagi moddalarning konsentratniyasini aniqlash uchun Beger-Lambert-Ber qonunlariga asoslangan holda quidagi usullardan foydalaniladi.

Tekshirilayotgan eritmadaqi moddaning spektrofotometrda o'lchab olingan optik zichligini maxsus tayyorlangan standart eritma namunasiining optik zichligi bilan solishtirishda keng qo'llaniladi va quidagicha ifodalanadi:

$$C_1 = \frac{D_1 \cdot C_0 \cdot V \cdot 100}{D_0 \cdot a}$$

~~aniq~~  $C_1$  - aniqlanuvchi eritmadaqi modda konsentratniyasi % xisobida.

$C_0$  - standart eritma konsentratniyasi, g/ml.

$D_1$  - aniqlanuvchi eritmaning optik zichligi.

$V$  - aniqlanuvchi moddaning suyultirilgan hajmi ml.

$a$  - aniqlashga olingan modda miqdori.

Eritmalarda moddalarning konsentratniyasini ularning molyar ( $E$ ) yoki solishtirma ( $E$ ) nur yutish ko'rsatkichi qiymatlarini asosida moddaning konsentratniyasi xisoblab chiqiladi.

$$C_1 = \frac{D}{E \cdot b} ; \quad C_2 = \frac{D}{E_{11m} \cdot b} ;$$





### 3.1.3 Amaliy qism

3.1.3.1 Topiklar dori moddalarini yuqqa qatlam xromatografiya usulida taxlilini o'rganish.

Xromatografiya - moddalarni ajratish, konsentrlash va taxlil qilish usullaridan biri bo'lib, ularni o'zaro aralashmagan, ikki faza qozgalmchi va qozgalmas fazalar orasida taqsimlanishi ga asoslangan usuldir.

Xromatografik usullardan quyidagi maqsadlarda foydalanish mumkin.

1. Tabiiy xomashyodan biologik butimlarni ajratib olish.
2. Durrakhab dori tarkibidagi tarkibidagi an'iqim komponentlarni ajratish va taxlil qilish.
3. Dori moddalarini chini'gini aniqlash.
4. Dori moddalar tarkibidagi yet aralashmalarni aniqlash.
5. Dori moddalarini saqlash jarayonida berishi mumkin bo'lgan o'zgarishlarni o'rganish.
6. Dori moddalarini miqdoriy taxlil qilish.

Turqun fazaning irti bilan tutashganda tarkibidagi moddalar o'z adsorbtsiyalanish va erish xususiyatiga mos ravishda turqun va harakatdan fazalar orasida taqziladi. Turqun faza bilan kuchli roq tonilashadi'gan modda xromatografik sistemaga

Böylab uchin xarakatlanadi.  
Turli xil moddalarni ajratish uchun  
turli faza sedh belmoganda quidagi  
uch xaladan biriga ega bolishi kerak.

1. Xarakatdan fazadagi moddalarni  
kimyoviy yuta olishi.

2. Go jak tuzilishiga ega bolishi.

3. Moddalarni ajrata olish.

Yupqa qatlami xromatografiya usuli  
formativ tik va kimyoviy preparatlar tax-  
lilida moddalarni ajratish va aniqlash,  
shuningdek yet moddalardan toraleth  
uchun qollaniladi.

Topiklonni yupqa qatlami xromatog-  
rafiya usulida taxil qilish uchun qui-  
dagi asbob va reaktivlardan foydalan-  
iladi.

1. Kamera

2. Mikroshpits yoki kapilyar naycha.

3. Silufol va kkk markali silikagel  
plastinkalari.

4. Erituvchilar sistemasi.

5. U B - lampasi

6. Oshindich reaktivlar

3.1.1 Zopiklon dori moddasini yuqqa qatlam xromatografiyasida taxlil uchun qo'llaniladigan reaktivlar va organik erituvchilar sistemasini tanlash.

Taxlil uchun qo'llaniladigan organik erituvchilar sistemasini to'g'ri tanlash mukim ahamiyatga ega. Yuqqa xromatografiya usulida moddalarni taxlil qilinganda ularning  $R_f$  qiymati 0,4-0,8 oralig'ida bo'lishi kerak va bunga organik erituvchilarni turli nisbatlarda qo'llab xitiladi.

Tajriba olib borishda turli xil sistemalar qo'llanildi. Ular xloroform, atseton, benzol, etilatsetat, dietilamin, etil spirti va ularning xor xil nisbatda olingan aralashmalari bo'lib, xammasi bo'lib 25 to dan ortiq sistema ishlatildi.

Xromatografiya o'tkazish tartibi.

0,23g zopiklon moddasidan olib, uni 10ml atsetonda eritiladi va 2 minut davomida aralashtiriladi va qog'ozli filtdan o'tkaziladi.

9x13<sub>sm</sub> o'lchamli xromatografik plastinkani start chiqishiga kapiljar naycha orqali 2 tomchi tekshiriluvchi eritmadan to'niqilib, plastinka 5 minut davomida xavo egimida quritiladi.

Song plastinkani turli erituvchilar solingan xromatografik kamerga solinadi. Erituv-

chi aralashmani start chiziği dan  
10mm ga kōte rilgun cha kamrada  
qoldiriladi tōng plastinka kam-  
radan chiqarilib xado oqimida  
islovi tōliq yōqolguncha quri-  
tiladi xromatografik plastinkada  
kōtarilib toplangan dōgni aniq-  
lash uchun yorituvchi reagent-  
lardan foydalaniladi. Bulardan  
UB tovlanish yordamida (och  
yashil rang), 10% natriy gidrokxid  
va UB tovlanishda (binafsha rang),  
Bushard reaktivi (qōnqir rang),  
Dragendorff reaktivi (zarzardog rang)  
yordamida yuqorida keltirilgan  
rangdagi dōglar xosil bōlishi  
kuzatildi.

Tahlil natijalari bōyicha  
malumotlar 1-jadvalda kel-  
tirilgan.

1-jadval.

Yupqa qatlam xromatografiya  
usuli da zopiklon tahlilida foy-  
dalanilgan organik erituvchilar  
sistemi va natijalari.

№	Organik erituvchilar sistemi.	Rf koeffitsientlari	
		SiLufol plastinka	KCK plastinka
1	Atseton : xloroform : 25% ammiak ertmasi : dioksan (5:45:2,5:47,5)	0,60-0,62	0,58-0,60
2	Xloroform : etanol (7:3)	0,68-0,70	0,66-0,68
3	Xloroform : atseton (9:1)	0,06-0,08	0,06-0,08
4	Etilatsetat : atseton (7:3)	0,04-0,06	0,04-0,06
5	Etilatsetat : atseton : dietilamin (25:25:1)	0,30-0,32	0,28-0,30
6	Xloroform : atseton (8:2)	0,08-0,10	0,06-0,08
7	Xloroform : etanol (8:2)	0,78-0,80	0,76-0,78
8	Duoksan : benzol : 25% ammiak ertmasi (13:5:2)	0,20-0,22	0,18-0,20
9	Xloroform : etanol : metanol (8:1:1)	0,76-0,78	0,78-0,80
10	Xloroform : etanol (6:4)	0,58-0,60	0,78-0,80
11	Xloroform : chumchi kislotasi : etanol (8:1:1)	0,08-0,10	0,06-0,08
12	Benzol : atseton (9:1)	0,05-0,10	0,02-0,04
13	Benzol : 1-butanol (9:1)	0,10-0,12	0,08-0,10
14	Xloroform : etanol : metanol (6:2:2)	0,57-0,59	0,60-0,62

1-jadvalda keltirilgan natijalarga asosan, izopiklonni yuqori qatlam xromatografiya usulida taxlilini olib berishda foydalanilgan organik erituvchilardan, tarkibida xloroform : etanol (7:3) nisbatdagi aralash -

masi nagsadga munofiq deb topil-  
di. Unda kopiklonni  $R_f = 0.68 - 0.70$   
gizmat oraliği da aniq doğlarni  
tasdiqlab olishga erishildi.

Kromatogrammadag kopiklon doğ-  
larini tasdiqlashda har bir usul  
yordamchi usulga ega kelgan usul-  
lardan foydalanildi. Shunga  
ularni oddaga nisbatan taqriban  
aniqlab olindi. Taqriban aniqlash  
nagladida, har bir usul usulda  
dag aniq nishoddaqi maddaning  
atsetondagi litmasidan kromatog-  
rafiya plastinkalariga tomoshi kloro-  
form (etanol 1:1) nisbatdaqi usulda  
erituvchilar litmasida kloro-  
form usuldaqi usuldaqi usulda  
nida qusab keldi.

Bajarilgan taqriban natija larni  
2-jadvalda keltirilgan.

## 2-jadval

Topilgan usulga qatnash kromatog-  
rafiya usulida, aniqlashda dag usul  
bil qiluvchi reaktivlar taqriban ta-  
siqlarini aniqlash natija larni

3.1.2 Zopiklon dori moddasining yuqqa qatlam xromatografiya usulida g'allaqladigan reaktivlarni sezgirlik darajasini aniqlash.

Xromatogrammadagi zopiklon doğ-larini tasdiqlashda har xil kimyoviy tuzilishga ega b'lgan reaktivlardan foydalanildi, s'ngra ularni moddaga nisbatan sezgirliги aniqlab olindi. Sezgirliğini aniqlash maqsadida, turli xil konsentratliygadagi aniq miqdordagi moddaning atsetondagi litmasidan xromatografiya plastinkalariga tominilib, xloroform: etanol (7:3) nisbatdagi organik erituvchilar sistemasiida k'otarib, s'ngra kimyoviy reaktivlar yordamida p'rkab k'orildi.

Bajarilgan taxlil natijalari 2-jadvalda keltirilgan.

Zopiklonni yuqqa qatlam xromatografiya usulida aniqlashda doğ xosil qilinchi reaktivlarni tanlash va sezgirliğini aniqlash natijalari.

Tahlil uchun olingan zopiklon miqdori, mg	Foydalanilgan doʻkofilgiluvchi reaksiylar.				
	UB-tojlanish	Bushard reaksiyi	Dragendorff reaksiyi	10% NaOH da UB-tojlanish	CrO <sub>2</sub> kompleks reaksiyi
100	+	+	+	+	+
90	+	+	+	+	+
80	+	+	+	+	+
50	+	+	+	+	+
30	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	-
8	+	+	+	+	-
5	+	+	+	+	-
3	+	+	+	-	-
1	+	+	+	-	-
0.5	+	+	-	-	-
0,15	+	-	-	-	-

Bunda zopiklonning xromatogrammadagi deʻgini yoritish uchun olingan reaksiylardan Bushard reaksiyi va UB tojlanish eng sezgir deb topildi. Ularning moddaga nisbatan sezgirligi 0,5 va 0,15 mg ni tashkil etdi.

3.2 Lopiklon dori moddasini spektrofotometrik usulida taxlilni tashkil qilish.

3.2.1. Lopiklon dori moddasini spektrofotometrik usulida spektral xususiyatini tashkil qilish.

Xar qanday modda etimallari o'ziga xos nur yutish va qaytarish xususiyatiga ega. 400-760 nm nurlar bilan birga taxlil uchun ultrabiyoqizil (200-400 nm) va infraqizil (0.8 - 2.5 mm) nurlarini spektrali qo'llaniladi. Nur yutish va qaytarish xususiyati modda tabi'iyati va uning etimadagi konsentrat siyosiga bog'liq shuni nur yutish ko'rsatkichi miqdoriy taxlilda qo'llaniladi.

Spektrofotometriya - monoxromatik nurlarni ko'rinadigan va spektrining unga yondashgan ultrabiyoqizil va infraqizil qisminida aniqlashga asoslangan. Spektrofotometrik aniqlash fotokalorimetrik usuldagidan farqli xolda talg'in uzunliklarining keng diapazonida aniqlash va monoxromatik nurlanishni qo'llashda katta aniqlik bilan ishlash imkonini beradi.

Lopiklonni spektrofotometrik usulda taxlilni amalga oshirishida, avval uni ma'lum talg'in uzunligida eng yuqori

optik ko'rsatkichga ega b'lgan qiyamatini aniqlab olinishi talab etiladi. Shuni inobatga olib, 0,1250g (aniq tartibsiz) 20-piklon kukumidan tartib olinib, 100 ml xajmli o'lchov kolbasiga o'tkazib, 50 ml 0,1 M HCl eritmasidan eritib, t'ngre ultra-tovush xammanida sarqlab turiladi. Idish tarkibidagi eritma shun orqali titirladi. Idishdagi eritma xajmini suv bilan eritish bilan b'lgan 0,1 M HCl bilan xajmi 100 ml gacha yetkaziladi. t'ngre idishdagi eritma orqali titirlangan xolda bitiriladi.

Topilgan b'lgan eritmadan 10 ml olib, 100 ml li o'lchov kolbasiga pipetka yordamida o'lchab olinib, eritmaning xajmini, yani shu eritmadan olingan eritma xajmi 0,1 M HCl bilan xajmiga - cha yetkaziladi.

t'ngre spektrofotometrda 10 ml qatlam qalinlikdagi kyudeta yordamida spektral xususiyati o'rganildi.

Tajribani olib borishda 200 nm dan 350 nm gacha atrofida 5 nm interval bilan o'lchandi. Topilgan eritmani spektri b'zicha uni aniqlash uchun yutish ko'rsatkichini aniqlash uchun shu eritma spektri 303 nm talg'in uzunligida o'lchandi.

3.2.2 Zopiklon dori jositagini belit-  
tirma nur yutish ko'rsatkichini aniqlash.  
Dori jositalarini nur yutish ko'rsatkich-  
lari asosida miqdorini aniqlash aso-  
lan Buzer - Lambert - Beer qonuniga asos-  
langan bo'lib quyidagi formula bo'yi-  
cha aniqlanadi:

$$D = E_{1\%}^{1\text{cm}} \cdot l \cdot C$$

Shu formula asosida modda konsentra-  
siyasi:

$$C = \frac{D}{E_{1\%}^{1\text{cm}} \cdot l}$$

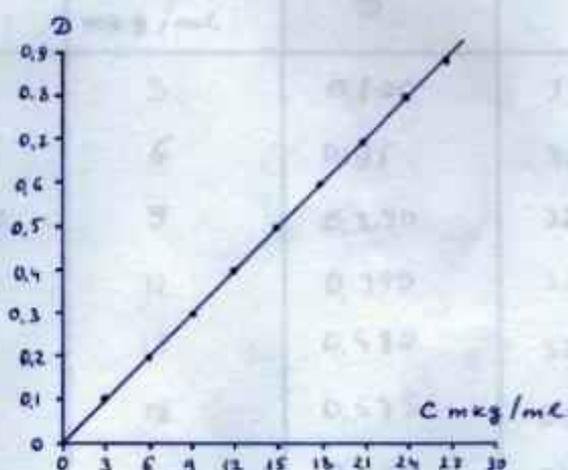
bu formula asosida topiladi.

Konsentrasiyasi nomalrum belgou mod-  
da konsentraciyasini aniqlashdan avval shu  
moddani solishtirma nur yutish ko'rsatkichini  
aniqlash lozim, yani

$$E_{1\%}^{1\text{cm}} = \frac{D}{C \cdot l}$$

Zopiklon moddasini solishtirma nur yutish  
ko'rsatkichini aniqlash uchun 0,1g (aniq tort-  
ma) zopiklon moddasini 0,100ml li  
ölchov kolbada 0,0015M HCl da eritiladi,  
söng shu eritmadan 1ml ölchov pipetka-  
sida 100ml xajmli kolbaga etkaziladi va

UB - spektrofotometriya usulida zopiklonni miqdoriy tahlili kalibrlovchi chizmasi orqali xitoblanadi. Buning uchun 0.0075 g (a.t) zopiklon tortilib, 50 ml o'lchov kolbasiga solib va 0,1 M HCl bilan eritildi. Tayyorlangan eritmami o'lchov kolbasining belgisi ga cha 0,1 M xlorid kislotasi bilan yetkazilib, shu eritmadan ishchi standart eritmalar tayyorlanib, ular orqali kalibrlovchi chizmasi chizib olindi (1-rasm). Olingan tahlil natijalari asosida zopiklonni 0,006 - 0,027 mg/ml miqdordagi eritmami Buger-Sambert-Ber qonuniga baysunishi aniqlab olindi.



1-rasm. Zopiklonni UB-talg'in usulida olingan kalibrlovchi chizmasi.

Tajribalar asosida shingan malumotlarga tayangan holda zopiklonni solishtirma va molyar nur yutish ko'rsatkich qiymatlari hisoblandi, ular mos ravishda o'rtacha 322,1 va 12525,8 qiymatlarni tashkil qildilar.

Bajarilgan tahlil natijalari 4-jadvalda keltirilgan.

4-jadval

Zopiklonni solishtirma va molyar nur yutish ko'rsatkichlarini aniqlash natijalari.

№	Tajriba uchun shingan modda miqdori		Optik zichligi D	Solishtirma nur yutish ko'rsatkichi E <sub>19m</sub>	Molyar nur yutish ko'rsatkichi E
	%	mg/ml			
1	0,0003	3	0,100	333,3	12958,7
2	0,0006	6	0,195	325,0	12636,0
3	0,0009	9	0,290	322,2	12527,1
4	0,0012	12	0,390	325,0	12636,0
5	0,0015	15	0,480	320,0	12471,6
6	0,0018	18	0,575	319,4	12418,2
7	0,0021	21	0,670	319,0	12402,7
8	0,0024	24	0,770	320,8	12472,7
9	0,0027	27	0,850	314,8	12239,4
	O'rtacha			322,1	12525,8

So'ngra zopiklonning spektrofotometrik usulda miqdoriy tahlili aniqlanib metrologik hisoboti DF XI nashri bo'yicha hisoblabi topildi.

Ulingan tahlil natijalari 5-jadvalda keltirilgan.

5-jadval

Zopiklon miqdorini UB-spektrofotometrik tahlil natijalari.

Preparat miqdori mkg/ml	Topilgan miqdori		Metrologik tahlil natijalari.
	mkg	%	
10	10.09	100.9	$\bar{X}_{\bar{z}} = 99.960 \quad S^2 = 1.013$
10	10.10	101.0	$S = 1.006 \quad S_c = 0.450$
10	9.88	98.8	$\Delta X = 2.798 \quad \Delta X_{\bar{z}} = 1.251$
10	9.91	99.1	$E = 2.799\% \quad E_{\bar{z}} = 1.252\%$
10	10.00	100.0	

5-jadvaldan ko'rinib turibdiki zopiklonni spektrofotometrik tahlil natijasida

$\bar{X}_{\bar{z}} = 99.960\%$  ni usulning nisbiy xatohligi

$E_{\bar{z}} = 1.252\%$  ni tashkil qildi.

3.3. Miqdoriy tahlilning amalga oshirish va metrologik statistik xisobotini amalga oshirish.

Tahlil natijalarini metrologik statistik xisobotini olib borilgan miqdoriy tahlil usulini qanchalik sezgirligini va tahlil jarayonida rōy berishi mumkin bōlgan xatolikni aniqlashga yordam beradi. Shuning uchun zopiklon moddasini miqdoriy tahlil natijalarini DF XI natijaga asoslanib metrologik statistik xisobotdan olingan natijalari aniqlandi.

Spektrofotometrik usulda zopiklon miqdorini aniqlashda quidagi kōrsatki chlar olindi.

$$x_1 = 100,9$$

$$x_2 = 101,0$$

$$x_3 = 98,8$$

$$x_4 = 99,1$$

$$x_5 = 100,0$$

1. Ōrtacha arifmetik qiymati  $\bar{x}$

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} = \frac{100,9 + 101,0 + 98,8 + 99,1 + 100,0}{5} = 99,96$$

2. Örtacha qiymatdan chetlanish,  $d$

$$d_i = |\bar{x} - x_i|$$

$$d_1 = 99,96 - 100,9 = 0,94$$

$$d_2 = 99,96 - 101,0 = 1,04$$

$$d_3 = 99,96 - 98,8 = 1,16$$

$$d_4 = 99,96 - 99,1 = 0,86$$

$$d_5 = 99,96 - 100,0 = 0,04$$

3. Erkinlik darajasi,  $f$ .

$$f = n - 1 = 5 - 1 = 4.$$

4. Dispersiya qiymati,  $S^2$

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^n d_i^2}{f} = \frac{0,88 + 1,08 + 1,34 + 0,74 + 0,0016}{4} = 1,0104$$

5. Standart chetlanish,  $S$

$$S = \sqrt{S^2} = \sqrt{1,0104} = 1,005$$

6. Örtacha qiymatdan standart chetlanish,  $S_x$

$$S_x = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{1,005}{\sqrt{5}} = \frac{1,005}{2,24} = 0,448$$

7. Qiymatni o'zgarish oraligi,  $R$ .

$$R = [x_1 - x_n] = 100,9 - 98,8 = 2,1$$

8. Nazorat mezon qiymati,  $Q$

$$Q_1 = \frac{x_L - x_1}{R} = \frac{101,0 - 100,9}{2,1} = 0,048$$

$$Q_2 = \frac{x_3 - x_L}{R} = \frac{98.8 - 101.0}{2.1} = 1.048$$

$$Q_3 = \frac{x_4 - x_3}{R} = \frac{99.1 - 98.8}{2.1} = 0.143$$

$$Q_4 = \frac{x_5 - x_4}{R} = \frac{100.0 - 99.1}{2.1} = 0.428$$

9. Ishonchlilik oraligi yarim qiymati,  $\Delta X$

$$\Delta X = t \cdot (p, f) S = 1.005 \cdot 2.78 = 2.7939$$

10. Ishonchlilik oraligi kattaligining o'rtacha yarim qiymati,  $\Delta \bar{X}$

$$\Delta \bar{X} = \frac{t \cdot (p, f) S}{\sqrt{n}} = \frac{\Delta X}{\sqrt{n}} = \frac{2.7939}{\sqrt{5}} = 1.2472$$

11. Interval qiymati.

$$\bar{X} + \Delta \bar{X} = 99.96 + 1.2472 = 101.207$$

$$\bar{X} - \Delta \bar{X} = 99.96 - 1.2472 = 98.712$$

12. Aniqlashdagi ayrim nisbiy xatolik,  $\epsilon$

$$\epsilon = \frac{\Delta X \cdot 100}{\bar{X}} = \frac{2.7939 \cdot 100}{99.96} = 2.79\%$$

13. O'rtacha nisbiy xatolik,  $\bar{\epsilon}$

$$\bar{\epsilon} = \frac{\Delta \bar{X} \cdot 100}{\bar{X}} = \frac{1.2472 \cdot 100}{99.96} = 1.24\%$$

# Iulosi

1. Zopiklonni 0,1 M klorid kislota eritmasi 303 nm to'lg'in uzunligida yuqori nur yutish ko'rsatkichiga ega ekanligi tasdiqlanib olishga erishildi.

2. Miqdoriy tahlil kalibrlash dizi-mari orqali hisoblanib, unda zopiklonni solishtirma 10 molyar nur yutish ko'rsatkich qiymat lari mas-rasida 322,1 xanda 12525,8 qiymat-larini tashkil qilishi hisoblab topildi.

3. Zopiklonni spektrofotometrik tahlil natijasida  $X_{\text{ort}} = 99,960$  usulning o'rtacha nisbiy xatoligi  $E_{\text{ort}} = 1,252\%$  ni tashkil qildi.

4. O'zgarilgan UB-spektrofotometriya usuli yordamida zopiklonni dori dorisi va dori shaklidan ijobiy natijalarga erishildi. Tahlil natijalarini und kimyo amaliyotida biologik obektlar tar-kibidagi zopiklonni taxlili olib borishda qo'llanildi.

## IV Umumiy Xulosa

1. Zopiklonni yuqqa gatlama xromatografiya usulida taxlil qilish uchun olib borishda foydalanilgan organik erituvchilardan tarkibida xloroform etanol (7:3) nisbatdagi aralashmasi maqsadga munofiq deb topildi. Unda zopiklonni  $k_f = 0.68 - 0.70$  qiymat oraligida aniq doqni tasdiqlab olishga erishildi.

2. Zopiklonning xromatogrammadagi doqni yoritish uchun olingan reaksiyalardan Bushard reaksijsi va UB ta'sirlanish eng sezgir deb topildi. Reaksiya maddaga nisbatan sezgirliigi 0.5 va 0.15 mkg ni tashkil etdi.

3. Zopiklon 0.1 M xlorid kislotada eritmasi 303 nm to'lg'in uzunligida yuqori nur yutish ko'rsatkichiga ega ekanligi tasdiqlanib olishga erishildi.

4. Miqdoriy tahlil uchun olingan solishtirma va malyar nur yutish ko'rsatkichi qiymatlari mas ravisida 322,1 kanda 12525,8 qiymatlarini tashkil qilishini hisoblab topildi.

5. Zopiklon spektrofotometrik tahlil natijasida  $X_{rel} = 99,96$  usulining o'rtacha nisbiy xatoligi  $E_{rel} = 1,252\%$  ni tashkil qiladi.

Adabiyotlar ro'yxati

6. Organilgan UB- spektrofotometriya usuli yordamida xopiklonni dori sifatida va dori shakli'dan ijobiy natijalarga erishildi. Tahli'l natijalarini sud kimyo amaliyoti-da biologik obektlar tarkibi-dagi xopiklonni tahli'ini olib borishda qo'llanildi.

1. ... 1992 - 115 s.

4. ... 1992 - 115 s.

5. ... 1992 - 115 s.

6. ... 1992 - 115 s.

7. ... 1992 - 115 s.

8. ... 1992 - 115 s.

9. ... 1992 - 115 s.

10. ... 1992 - 115 s.

11. ... 1992 - 115 s.

12. ... 1992 - 115 s.

13. ... 1992 - 115 s.

14. ... 1992 - 115 s.

15. ... 1992 - 115 s.

16. ... 1992 - 115 s.

17. ... 1992 - 115 s.

18. ... 1992 - 115 s.

19. ... 1992 - 115 s.

20. ... 1992 - 115 s.

## Ў Adabiyotlar ro'yxati.

1. Azizova S.S. „Farmakologiya“, Toshkent Ibbilino. 2000 y. 124 - 130 bet.
2. Ансковского В.Б. проф Якутского К.Б. Физико-химические методы анализа - М.: Химия - 1991. С 56-58.
3. Мамковский М.Д. Лекарственные средства - М.: ООО Новая волна. 2002 - 215 с.
4. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в Узбекистане. - М.: Медицина. 2005 - 824 с.
5. Жамлов Ф.С., Тожиёв М.А., Удировой Т.А. // Фармацевтика журнал 2005 №4: 42 - 44 б.
6. Берштейн И.Э., Калинин Ю.Л. Спектрофотометрический анализ в органической химии. - М.: Химия, 1986 - 199 с.
7. Беликов В.З. Анализ лекарственных веществ фотометрическими методами. Опыт работы ответственных специалистов // Рос. хим. ж (ж. Рос. хим. об-в им. Д.И. Менделеева). 2002 т. XI VI, №4 - С. 26-30.

8. Ибодов А. И. Фармацевтик илмё. Тошкент. Ибн Сино 1996 й I-том  
65 - 71 бет.
9. Бешков В. З. Фармацевтическая химия. - М.: Медицина, 1985 - С. 358 - 359.
10. Махсумов М. Н., Мамиков М. Фармакология Тошкент. Ибн Сино 1997. 75-81 бет.
11. Сайфиуддин Факриддин ўзми "Фармакология" Тошкент. Ибн Сино 1995. 173 - 180 бет.
12. ТФ XI 1990 г 33-38 б, 95-112 б, 199-207 б.
13. Горьков В. А., Раюшкин В. А., Чурилин Ю. Ю. Фармакологические - спот борние средства: история и сравнение. Новые медицинские технологии - 2001 г С. 39 - 40
14. Дингеманн И. Медикаментозные месячные бессоницы: практика и перспективы. Русс. мед журн.; 1995 г; С 276 - 286.
15. Вакуленко Л. А. Растройства сна и принцип его коррекция. Новые мед. технологии. - 2001; 6: 36 - 37.
16. Вейн А. М., Хехт К. Сон человека. Физиология и патология. М.: Медицина, 1989. С. 214 - 217.

17. ТФ. XI - М.; Медицина, 1987. 2-й. -  
С. 334.
18. Крашлов Ф.С., Тожиев М.А. // Фармацевтика журналы. 2006 №3 32-34б.
19. Воронин М.М. Обструкция верхних дыхательных путей во время сна как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническая медицина. - 2001; 11: 4-7.
20. Зониклон. Описание препарата. Регистр лекарственных средств России / Энциклопедия лекарств), РЛС - 201, изд. 8-е, М, 2001 С349.
21. Аведисова А.С., Андросова В.В. Отегественный гипнотик релаксон (зониклон): результаты клинического исследования - // Психиатрия и психофармакотерапия // - 2003 - Т. 5 - №2 - С 74-76.
22. Аведисова А.С. Краснов В.Н., Милопольская И.М., Велькинцев Д.Ю. Современный гипнотик пиклодорм (зониклон): результаты многоцентрового изучения // Психотерапия и психофармакотерапия - 2003 - Т. 5. - №1.
23. Бабак С.Л., Чугаев А.Г. Ночная астма // РМЖ - 1998 - Т. 6 - №17 - С 1108-1114.
24. Вейн А.М. 5-летний опыт применения клована у больных инсомнией //

РМЖ - 1998. - Т. 1. - №3. С 103-113.

25. Левин Я.И., Вейн А.М. Современная сомнология и некоторые аспекты применения снотворных препаратов // Кремлев. медицина - 1998 с. 214-218.
26. Аведисова А.С. Гипнотики: достижения современной психофармакология // Психиатрия и психофармакотерапия - 2002 - Т. 4 - №5.
27. Березкин В.В. - Усезки хромотографии - М - наука, 1972 г. С.215.
28. Кибарзин С.А., Макаров К.А. - Тонкослойная хромотография в органической химии. - М. 1978. С.15-35.
29. Торьков В.А., Раюшкин В.А., Чурилин Ю.Ю. Эволюция фармакологии снотворных средств: от алкоголя к золпидему // журнал неврологии и психиатрии им. СС Корского, 1999, №8, С. 63-67.
30. Sleep and Sleep Disorders, Phone-Roulene Room, Literature Service, 1991 - №1.
31. Дамел Ф // Свидетельство что новый рак причины снотворных средств 2008 г С. 1002.
32. Radol, S., Sivol J., Pichon R. // Сравнительная эффективность более новых

- зипнотичних наркотиків для краткосро-  
ного управління бессоннице: систе-  
матический обзор и анализ. 2004 г.,  
19 изд., С 305-322
33. Blanchard J.C // Мозговые рецепторы и  
zopiclone. изд. 22 1983. С. 58-60.
34. Comparison of the fatal toxicity  
index of zopiclone with benzodiazepines/  
D.M. Keith, S. Fountain, R. Mc Powell, M  
Tilyard // J. Toxicol Clin Toxicol - 2003  
- V. 41 (7) - P. 975-980.
35. Comparison of zopiclone and midaz-  
olam premedication for preoperative  
anxiolysis / S. Furuse, N. Kanaya  
T. Takada, A. Namiki // Masui - 2002  
- Oct. 51 (10) P. 1034.
36. Boniface P.J Two cases of total zo-  
piclone overdose / P.J. Boniface, S.G  
Russell // J. Anal Toxicol - 1996. - Mar-  
Apr - V. 20 (2) - P. 131-133
37. Болотов ВВ. Высокоэффективная ридинна  
хроматография в анализі зопіклому/  
ВВ Болотов, Ю.К.Шленко // Журнал орга-  
нічної та фармацевтичної хімії - 2005  
- Т. 3 Вип. 4 (12). - С. 77-81
38. Болотов ВВ. Спектрофотометричне та  
екстракційно-фотометричне визначен-  
ня зопіклому та продукту його

изролізу - 2-амино-5-хлорпизидини/  
В.В. Балотов, А.Ю. Кимленко // Вісник  
фармації - 2004 - № 4 (40) - С. 15-19.

39. Перспективи примення високо ефек-  
тивної жидкостної хроматографії  
в скрининговому аналізі / Т.И. Баран,  
В.В. Балотов, Б.И. Козлов, Т.П. Петюшин,  
Н.П. Момбога, В.Ф. Першин // Журнал  
хроматографічного товариства - 2004 -  
Т. IV, № 1 - С. 11-20
40. [http://www.who.int/medicines/areas/quality-safety/4](http://www.who.int/medicines/areas/quality-safety/)
41. <http://www.narbenzodiazepines.org.uk/benzodiazepine-names.html?zopiclone>  
/title=
42. <http://www.jstage.jst.go.jp/article/jphs>
43. <http://dic.academic.ru/dic.nsf/enwiki/4450>
44. <http://repositories.cdlib.org/cgi/viewcontent>.
45. <http://www.bmj.com/cgi/content/full/316>.

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI  
TOSHKENT FARMASEVTIKA INSTITUTI

TOKSIKOLOGIK KIMYO KAFEDRASI

Qo'lyozma xuquqida

MALAKAVIY BITIRUV ISHI

YUNUSOV MURODIL ULUG'BEKOVICH

MAVZU: Zopiklon dori vositasining kimyo-toksikologik  
tahlilini ishlab chiqish.

Ilmiy rahbar:



Farm. f. d. prof. Tojiev M.A.

Taqrizchi:

Farm. f. n. prof. Saidvaliev A.Q.



Toshkent 2012