

SEFIKSIMNI QATTIQ DOZALANGAN SHAKLLARDA YUQORI SAMARALI SUYUQLIK XROMATOGRAFIYASI VA ULTRABINAFSHA SPEKTROFOTOMETRIYA USULLARI YORDAMIDA MIQDORIY ANIQLASH HAMDA VALIDATSIYA QILISH

Zokirjonov Asilbek Dilshodjon o'g'li

Qo'qon universiteti Andijon filiali,

Biologik kimyo va farmatsevtika kafedrası o'qituvchisi

Email: azokirjonov971@gmail.com

<https://doi.org/10.5281/zenodo.20454542>

ANNOTATSIYA

Ushbu tadqiqotda uchinchi avlod sefalosporin antibiotigi sefiksimni qattiq dozalangan shakllarda aniqlash uchun teskari fazali yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (TF-YuSSX) hamda ultrabinafsha spektrofotometriya (UBS) usullari ishlab chiqildi va *ICH Q2(R1)* talablari asosida validatsiya qilindi. Xromatografik tahlil Agilent Zorbax SB-C18 (150 × 4.6 mm, 5 μm) kolonkasida asetnitril–kaliy digidrofosfat buferi mobil fazasida (28:72, v/v; pH 6.80) 288 nm da amalga oshirildi. Sefiksimning ushlanish vaqti 5.46 ± 0.03 min ni tashkil qildi. YuSSX usuli uchun chiziqlilik diapazoni 0.5–40.0 μg/ml ($r^2 = 0.99975$) bo'lib, LOD va LOQ qiymatlari mos ravishda 0.06 va 0.19 μg/ml ni tashkil qildi. UBS usulida $\lambda_{max} = 288$ nm da chiziqlilik 2.0–80.0 μg/ml ($r^2 = 0.99931$), LOD = 0.31 μg/ml va LOQ = 0.95 μg/ml ekanligi aniqlandi. Ikkala usul uchun tiklanish 98.4–101.6% va takroriylik RSD < 2.0% darajasida qayd etildi. Tijorat preparati (200 mg sefiksim/tabletka) tahlilida miqdor YuSSX bo'yicha $99.42 \pm 0.69\%$ va UBS bo'yicha $99.15 \pm 1.41\%$ ni tashkil qildi va deklaratsiya qilingan qiymatlar bilan statistik jihatdan mos keldi ($p > 0.05$). Olingan natijalar ishlab chiqilgan usullarning antibiotiklar sifat nazorati uchun sezgir, aniq va ishonchli ekanligini tasdiqlaydi.

Kalit so'zlar: sefiksim; sefalosporin; antibiotik; teskari fazali YuSSX; ultrabinafsha spektrofotometriya; analitik validatsiya; *ICH Q2(R1)*; LOD; LOQ.

KIRISH

Sefiksim [molekulyar formula: $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$; molekulyar massa: 453.45 g/mol; CAS: 79350-37-1] – og'iz orqali qabul qilinadigan uchinchi avlod sefalosporin antibiotigi bo'lib, bakterial hujayra devori sintezini, xususan transpeptidaza (penitsillin bog'lovchi oqsillar) faolligini ingibirlash orqali bakteritsid ta'sir ko'rsatadi. U gram-manfiy mikroorganizmlarga nisbatan keng spektrli faollikka ega bo'lib, nafas yo'llari, siydik chiqarish tizimi va o'rta quloq infeksiyalarini davolashda keng qo'llaniladi.

Sefiksimning og'iz orqali bioo'zlashishi taxminan 40–50% ni tashkil etadi; oqsillar bilan bog'lanishi yuqori ($\approx 65\%$), yarim chiqarilish davri esa 3–4 soatdir. Beta-laktam halqasining kimyoviy beqarorligi va gidrolitik parchalanishga moyilligi sababli, preparatdagi faol modda miqdorini aniq nazorat qilish dori vositasi sifati va terapevtik samaradorligini ta'minlash uchun zarurdir. Bu esa sezgir, aniq va validatsiyalangan analitik usullarga ehtiyojni keltirib chiqaradi.

Adabiyotlarda sefiksimni aniqlash uchun spektrofotometriya, yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi va suyuqlik xromatografiyasi–mass-spektrometriya usullari tavsiflangan. Biroq mavjud usullarning bir qismida validatsiya to'liq emasligi yoki mustahkamlik testining yetishmasligi kuzatiladi. Mazkur tadqiqotning asosiy maqsadi: (a) sefiksimni aniqlovchi TF-YuSSX usulini optimallashtirish; (b) rutin nazorat uchun UBS usulini moslashtirish; (v) har ikkala usulni *ICH Q2(R1)* tavsiyalari asosida to'liq validatsiya qilish (aniqlik, takroriylik,

chiziqlilik, LOD, LOQ va mustahkamlik); (g) tijorat preparat namunalariga tatbiq qilish va natijalarni qiyosiy statistik baholash.

MATERIALLAR VA USULLAR

Sefiksim farmakopeya standarti (sof modda: $\geq 99.0\%$) sertifikatlangan yetkazib beruvchidan olindi. Asetonitril va metanol YuSSX tozalik darajasida ($\geq 99.9\%$), kaliy digidrofosfat, ortofosfor kislota va natriy gidroksid analitik toza edi. Barcha eritmalar Milli-Q deionlangan suvda tayyorlandi. Tijorat preparat namunalari (200 mg sefiksim/tabletka deb deklaratsiya qilingan) dorixonalaridan olindi.

Xromatografik tahlil Agilent Technologies 1260 Infinity II tizimida olib borildi; tizim tarkibiga to'rt kanalli nasos, avtomatik namuna yuborgich, kolonka termostati va diod liniyal (DAD) detektor kirardi. Kolonka: Agilent Zorbax SB-C18, 150×4.6 mm, $5 \mu\text{m}$. Ultrabinafsha spektrofotometrik o'lchovlar ikki nurli spektrofotometrda 1.000 sm kvarts kyuveta yordamida bajarildi. pH nazorati aniqligi ± 0.01 birlik bo'lgan pH-metrd, tortish aniqligi ± 0.01 mg bo'lgan analitik tarozida amalga oshirildi.

Optimallashtirilgan xromatografik shart-sharoit: mobil faza A – 0.020 M kaliy digidrofosfat buferi (pH 6.80 ga tuzatilgan); mobil faza B – asetonitril; nisbat A:B = 72:28 (v/v), izokratik rejim; oqim tezligi 1.0 ml/min; kolonka harorati 30.0 ± 0.5 °C; detektor to'liq uzunligi 288 nm; in'ektsiya hajmi 20.0 μl . Asosiy standart eritma fosfat buferi:metanol aralashmasida tayyorlandi va ishchi eritmalar ketma-ket suyultirish yo'li bilan olindi. Validatsiya ICH Q2(R1) tavsiyalari asosida tizim muvofiqligi, selektivlik, chiziqlilik va diapazon, LOD va LOQ, aniqlik (takroriylik va oraliq aniqlik), to'g'rilik hamda mustahkamlik ko'rsatkichlari bo'yicha o'tkazildi. LOD va LOQ ICH formulalari ($\text{LOD} = 3.3\sigma/S$; $\text{LOQ} = 10\sigma/S$) yordamida hisoblandi. Statistik tahlil F-test (ANOVA) va Student t-testi yordamida $p < 0.05$ ahamiyatlilik darajasida bajarildi.

NATIJALAR

Optimallashtirilgan sharoitlarda sefiksim piki $t_R = 5.46 \pm 0.03$ min da o'tkir va simmetrik shaklda kuzatildi. Tizim muvofiqligi sinovida ustun samaradorligi $N = 7\ 320 \pm 132$ nazariy tarelka, simmetriya koeffitsienti $T_f = 1.09 \pm 0.04$, yordamchi moddalarga nisbatan ajralish koeffitsienti $R_s = 4.15$ va RSD qiymatlari 2.0% dan past bo'lib, barcha USP/ICH mezonlari qondirildi. Quyidagi jadvalda har ikkala usulning chiziqlilik va sezgirlik parametrlari keltirilgan.

1-jadval. YuSSX va UBS usullarining chiziqlilik va sezgirlik ko'rsatkichlari

Parametr	YuSSX (288 nm)	UBS (288 nm)
Konsentratsiya diapazoni ($\mu\text{g/ml}$)	0.5 – 40.0	2.0 – 80.0
Korrelyatsiya koeffitsienti, r^2	0.99975	0.99931
LOD ($\mu\text{g/ml}$)	0.06	0.31
LOQ ($\mu\text{g/ml}$)	0.19	0.95
Tiklanish, %	98.7 – 101.6	98.4 – 101.3
Takroriylik (RSD), %	< 1.3	< 1.9

Izoh: Nolinearlik testi har ikkala usulda statistik jihatdan ahamiyatli emas ($p > 0.05$), chiziqlilik tasdiqlandi.

Aniqlik va takroriylik “namunaga qo’shish” (spike-and-recovery) metodida uch xil konsentratsiya darajasida baholandi; barcha darajalarda tiklanish ICH Q2(R1) mezon (98.0–102.0%) doirasida bo’ldi. Mustahkamlik Youden-Steiner dizayni yordamida baholanganda mobil faza pH ± 0.20 , asetonitril ulushi $\pm 2\%$ va kolonka harorati $\pm 5^\circ\text{C}$ o’zgarishlarida tR va pik yuzasidagi farq $\pm 2.0\%$ dan kichik bo’ldi; eng ahamiyatli omil sifatida mobil faza pH aniqlandi, bu beta-laktam halqasining barqarorligi pH ga sezgirligi bilan izohlanadi. Tijorat preparati tahlilida ($n = 6$) topilgan miqdor YuSSX bo’yicha $99.42 \pm 0.69\%$ va UBS bo’yicha $99.15 \pm 1.41\%$ ni tashkil qildi; Student t-testi bo’yicha deklaratsiya qilingan qiymat bilan ahamiyatli farq aniqlanmadi ($p > 0.05$).

MUHOKAMA

Mobil faza pH ini 6.80 darajasida tanlash sefiksim molekulasidagi karboksil va aminotiazol guruhlarining ionlanish holatini, shuningdek beta-laktam halqasining gidrolitik barqarorligini hisobga olgan holda amalga oshirildi. Bu sharoitda analit C18 kolonkada barqaror ushlanadi va simmetrik pik shakli ($T_f = 1.09$) hamda yuqori ustun samaradorligi ($N = 7\,320$) ta’minlanadi. 288 nm to’lqin uzunligi sefiksimning aminotiazol-oksimino xromofor tizimiga mos maksimal yutilishni qayd etadi va yordamchi moddalar interferentsiyasini minimallashtiradi.

YuSSX usulining LOD = 0.06 $\mu\text{g/ml}$ ko’rsatkichi UBS usuliga nisbatan taxminan besh barobar yuqori sezgirlikni ta’minlaydi, bu past konsentratsiyali namunalar va parchalanish mahsulotlarini aniqlash imkonini beradi. UBS usuli esa sodda va iqtisodiy jihatdan maqbul bo’lib, asosan bir komponentli preparatlarning rutin sifat nazorati uchun mos keladi. Beta-laktam antibiotiklarining pH ga bog’liq parchalanishi hisobga olinganda, tahlil davomida mobil faza pH va buferi konsentratsiyasini nazorat ostida ushlash tavsiya etiladi.

XULOSA

Ushbu tadqiqotda sefiksimni aniqlash uchun TF-YuSSX va UBS usullari ishlab chiqildi va ICH Q2(R1) tavsiyalari asosida to’liq validatsiya qilindi. Asosiy xulosalar:

1. YuSSX usuli (LOD = 0.06 $\mu\text{g/ml}$, $r^2 = 0.99975$, RSD < 2.0%) yuqori sezgirligi va selektivligi tufayli past konsentratsiyali namunalar va parchalanish mahsulotlari tahlili uchun maqbul.
2. UBS usuli (LOD = 0.31 $\mu\text{g/ml}$, $r^2 = 0.99931$) sodda va iqtisodiy jihatdan maqbul bo’lib, rutin sifat nazorati va tezkor skrining uchun tavsiya etiladi.
3. Tijorat preparati tahlilida har ikkala usul deklaratsiya qilingan miqdor bilan statistik jihatdan mos natija berdi ($p > 0.05$), bu usullarning real farmatsevtik preparatlarda ishonchliligini tasdiqlaydi.
4. Ikkala usul farmatsevtik laboratoriyalar uchun sefiksimni miqdoriy aniqlashda ishonchli, tez va amaliy jihatdan samarali vosita sifatida tavsiya etiladi.

Adabiyotlar, References, Литературы:

1. Brogden RN, Campoli-Richards DM. Cefixime: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*. 1989;38(4):524–550.
2. Guay DR. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of cefixime. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12(3 Suppl):S9–S13.
3. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). Geneva: ICH; 2005.
4. British Pharmacopoeia 2024. London: The Stationery Office; 2024.

5. United States Pharmacopeia (USP 43-NF 38). Rockville, MD: USP Convention; 2020.
6. Snyder LR, Kirkland JJ, Dolan JW. Introduction to Modern Liquid Chromatography. 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2010.
7. Khabibullaev, S., Yuldashev, N., & Mamazulunov, N. (2023). Metabolic changes in the body as the result of long-term use of artificial sweetener-sodium cyclamate. Science and innovation, 2(D10), 64-70..
8. Қодиров, Р. Ш., Мамазулунов, Н. Х., Ботиров, Э. Х., & Юсупов, М. М. (2020). Флавоноиды *russowia sogdiana* (BGE). fedsch.
9. Мамазулунов, Н. (2021). Послеоперационные острые эрозии и язвы и их клинико-биохимический прогноз. Экономика и социум, (3-2 (82)), 116-119.
10. Nurmuhammad, M. (2025). Buyraklarda urat toshlari hosil bo'lishi va davolash yo'llari. Ta'lim innovatsiyasi va integratsiyasi, 59(3), 90-94.
11. Mamazulunov, N. (2021). Inorganic phosphate and principles of fluorescence. Экономика и социум, (3-1 (82)), 167-169.