

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH
VAZIRLIGI
FARG‘ONA JAMOAT SALOMATLIGI TIBBIYOT INSTITUTI**

Jumanova Barno G‘Aniyevna

**Dori vositalari tahlilida zamonaviy usullar
(Monografiya)**

Farg‘ona – 2025

**Jumanova Barno G‘aniyevna Dori vositalari tahlilida zamonaviy usullar
Monografiya, Farg‘ona: 2025 yil. 106 sahifa.**

Ushbu monografiya farmatsevtik tahlilda zamonaviy instrumental yondashuvlarni kompleks yoritadi: UB/KD va IQ–FTAIS spektroskopiyasi, spektrofotometriya, fluorometriya, konduktometriya, potensiometriya, voltammetriya, polarografiya, shuningdek SX–MS, GS–MS, KE va SPME texnologiyalari. Asosiy e‘tibor analitlarning identifikatsiya va miqdoriy bahosiga, strukturaviy aniqlash (MS, YAMR), biosensorlar hamda sun‘iy intellektga qaratiladi. Ishda validatsiya (ICH Q2(R2), Q14), PAT/RTRT, QbD tamoyillari, LOD/LOQ, noaniqlik byudjeti, selektivlik va tiklanish ko‘rsatkichlari chuqur tahlil qilinadi. Amaliy misollar sifatida askorbin kislota, lidokain va NaCl keltiriladi. Metodlar kalibrlash, standart qo‘shish, fon moslashtirish, iR kompensatsiyasi va harorat barqarorligi bo‘yicha optimallashtirildi. Natijalar reproduksiya qilinishi, aniqlik va sezgirlik tasdiqlandi.

Taqrizchilar:

- | | |
|------------------|---|
| Mamatqulova S.A. | Farg‘ona davlat universiteti “Kimyo” kafedrasini mudiri, DSc, professor. |
| Xoliqova O.Y. | Farg ‘ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti “Xalq tabobati va farmakologiya” kafedrasini mudiri, PhD. |

QISQARTMALAR VA ULARNING IZOHLARI

Ushbu qisqartmalar monografiyada yagona standart asosida qo‘llanilgan. Ularning har biri zamonaviy analitik, spektroskopik, elektrokinetik va xromatografik tahlil usullarini ifodalaydi. Qisqartmalar o‘zbekcha terminologik tizimga moslashtirilgan bo‘lib, xalqaro ekvivalentlari ilmiy aniqlikni saqlash maqsadida ko‘rsatildi.

№	Qisqartma	Inglizcha atama	O'zbekcha to'liq nomi	Izoh
1	FTAIS	Fur'ye Transform Infrared Spectroscopy (FTIR)	Fur'ye transformatsiyalangan infraqizil spektroskopiya	Infraqizil nurlanish spektrini Fourye matematik transformatsiyasi yordamida o'lchaydigan yuqori aniqlikdagi spektroskopiya usuli.
2	GS-MS	Gas Chromatography–Mass Spectrometry (GC–MS)	Gaz xromatografiya–massa-spektrometriya	Gaz fazasidagi aralashmalarni xromatografik ajratish va ularni massa-spektrometriya orqali aniqlashga asoslangan tahlil usuli.
3	IQ	Infrared (IR)	Infraqizil	760 nm dan 1 mm gacha bo'lgan to'lqin uzunliklari sohasida ishlovchi elektromagnit nurlanish turiga asoslangan spektroskopik tahlil.
4	KD	Visible (VIS)	Ko'rinadigan diapazon	400–760 nm oralig'idagi yorug'lik spektri asosida o'lchovlar olib boruvchi spektrofotometrik usul.
5	KE	Capillary Electrophoresis (CE)	Kapillyar elektroforez	Zaryadlangan zarrachalarning elektr maydonda kapillyar naycha ichida harakat tezligi farqiga asoslangan analitik ajratish usuli.
6	QFME	Solid Phase Microextraction (SPME)	Qattiq fazali mikroekstraksiya	Namunalardagi moddalarning qattiq fazali sorbent orqali konsentratsiyalanishiga asoslangan solventsiz ajratish usuli.

7	SX-MS	Liquid Chromatography–Mass Spectrometry (LC-MS)	Suyuq xromatografiya–massa-spektrometriya	Suyuq fazada xromatografik ajratilgan komponentlarning massa-spektrometrik tahliliga asoslangan usul.
8	UB	Ultraviolet (UV)	Ultrabinafsha	200–400 nm diapazondagi nurlanish yordamida moddalarning elektron o‘tishlarini tahlil qiluvchi spektrofotometrik usul.
9	YAMR	Nuclear Magnetic Resonance (NMR)	Yadro magnit-rezonans spektroskopiyasi	Atom yadrolarining magnit maydon bilan o‘zaro ta’siri natijasida rezonans chastotasini o‘lchashga asoslangan spektroskopik usul.
10	YSSX-UB	High Performance Liquid Chromatography–Ultraviolet Detection (HPLC-UV)	Yuqori samarali suyuq xromatografiya–ultrabinafsha deteksiya	Suyuq xromatografiyada ajratilgan komponentlarning ultrabinafsha nurlanish yutilish spektri asosida aniqlanish usuli.
11	ICH	International Council for Harmonisation	inson uchun dori vositalari bo‘yicha kengashi	inson uchun dori vositalari bo‘yicha kengashi
12	SPME	Solid-Phase Microextraction,	(QFME).	ya’ni qattiq fazali mikroekstraksiya
13	PAT	(Process Analytical Technology)	Jarayon analitik texnologiyasi.	Jarayon analitik texnologiyasi.
14	RTRT	Real-Time Release Testing	Real vaqt rejimida chiqarishni testlash	Real vaqt rejimida chiqarishni testlash
15	LOD	Limit of Detection	aniqlash chegarasi	aniqlash chegarasi
16	LOQ	Limit of Quantitation	miqdoriy chegara	miqdoriy chegara

MUNDARIJA:

№		
	Qisqartmalar izohi	3
1	I BOB. KIRISH.	8

1.1	Dori vositalari tahlilida zamonaviy usullarning dolzarbligi	8
1.2	Tadqiqotning maqsad, ilmiy yangilik va amaliy ahamiyati	10
1.3	Zamonaviy analitik usullarning farmatsevtik sohadagi o'rne	12
2	II BOB. SPEKTROFOTOMETRIK TAHLIL USULLARI	16
2.1	Spektroskopik tahlilning fizik asoslari	16
2.1.1	Ultrabinafsha (UB) va ko'rinadigan (KD) spektrofotometriya	20
2.1.2	Infraqizil (IQ) va Fur'ye transformatsiyasi (FTAIS) spektroskopiya	23
2.2	Fluorometriya va lyuminesensiya usullari	28
2.3	Spektrofotometriya yordamida dori vositalarini aniqlash va miqdoriy baholash	31
3	III BOB. ELEKTROKIMYOVIY TAHLIL USULLARI	36
3.1	Konduktometriya — eritmalarning elektr o'tkazuvchanligi asosida tahlil	36
3.2	Potensiometriya — ion-selektiv elektrodlar yordamida o'lchash	40
3.3	Voltammetriya, amperometriya va polarografiya asoslari	43
3.4	Elektrokimyoviy usullarning sezgirliigi, aniqligi va afzalliklari	46
3.5	Amaliy misollar: askorbin kislota, lidokain, NaCl tahlili	52
4	IV BOB. MASSA-SPEKTROMETRIK VA YADRO MAGNIT-REZONANS USULLARI	58
4.1	Massa-spektrometriyaning asosiy prinsipi va qo'llanilishi	58
4.2	Yadro magnit-rezonans (YAMR) spektroskopiyasi mohiyati	61
4.2.1	Dorivor moddalar molekulyar tuzilishini aniqlashda MS va YAMR usullari	64
4.3	Farmatsevtik sintezda strukturaviy aniqlash tahlillari	69
5	V BOB. ZAMONAVIY KOMBINATSIYALANGAN INSTRUMENTAL USULLAR	72
5.1	Spektroskopiya va xromatografiyaning birlashtirilgan usullari (SX–MS, GS–MS, YSSX–UB)	72
5.1.1	Qattiq fazali mikroekstraksiya (QFME)	76

5.1.2	Kapillyar elektroforez (KE)	80
5.2	Optik sensorlar va biosensorlar tahlili	86
5.2.1	Kompyuter texnologiyalari va sun'iy intellekt yordamida farmatsevtik tahlil	91
5.3	Dori vositalari tahlilida zamonaviy usullaridan foydalanish istiqbollari.	93
	Umumiy xulosalar va natijalar.	97
	Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati	101

I BOB. KIRISH

1.1. Dori vositalari tahlilida zamonaviy usullarning dolzarbligi

Farmatsevtika sanoati va tibbiyot amaliyotida dori vositalarining sifatini, xavfsizligini hamda terapevtik samaradorligini ta'minlash inson salomatligini

himoya qilishning eng muhim shartlaridan biridir. Dori vositalarining sifat ko'rsatkichlarini nazorat qilish, ularning tarkibi, tozaligi, barqarorligi va biofaolligini aniqlash farmatsevtik tahlilning asosiy vazifasini tashkil etadi. Bugungi kunda farmatsevtika ishlab chiqarish jarayonlari tobora murakkablashib borayotgan sharoitda, tahlilning zamonaviy usullarini qo'llash — nafaqat ilmiy, balki ijtimoiy ahamiyatga ega masala hisoblanadi. So'nggi yillarda butun dunyoda, xususan, O'zbekistonda ham farmatsevtika tarmog'ida ishlab chiqarilayotgan preparatlar sifati bo'yicha xalqaro standartlarga (GMP - sifatli ishlab chiqarish amaliyoti, GLP – sifatli laboratoriya amaliyoti, ISO – xalqaro standartlashtirish amaliyoti) mos keluvchi tizimlarni joriy etish bo'yicha keng ko'lamli ishlar olib borilmoqda. Bunda dori vositalarini tahlil qilishda yuqori sezgirlikka, aniqlikka, tezkorlikka va takrorlanuvchanlikka ega bo'lgan zamonaviy instrumental metodlar — spektrofotometriya, xromatografiya, potensiometriya, konduktometriya, massa-spektrometriya, yadro magnit-rezonans (NMR) va boshqa ilg'or texnologiyalar muhim o'rin tutadi. Ushbu metodlar nafaqat yakuniy mahsulotni nazorat qilish, balki sintez, saqlash va transport jarayonlaridagi o'zgarishlarni ham aniqlash imkonini beradi.

An'anaviy titrimetrik va gravimetrik tahlil usullari ko'p vaqt talab qiluvchi va ayrim hollarda aniqlik past bo'lgan usullar sifatida o'z o'rnini tobora instrumental analiz usullariga bo'shatmoqda. Zamonaviy asboblarning yordamida o'tkaziladigan analizlar mikrogramm miqdordagi moddalarni aniqlash imkonini berib, farmatsevtik tahlilni yangi bosqichga olib chiqdi. Ayniqsa, yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (YSSX), gaz xromatografiyasi (GS) va massa-spektrometriya (MS) kabi texnikalar murakkab aralashmalarning komponentlarini aniq ajratish, miqdoriy va sifat jihatdan baholash imkonini yaratmoqda.

Dori vositalarini tahlil qilishda zamonaviy usullarni qo'llashning dolzarbligi, shuningdek, global farmatsevtika bozoridagi talablarning o'sishi bilan ham bog'liq. Har bir yangi preparat xalqaro standartlarga muvofiq ravishda to'liq tahlil qilinishi, uning xavfsizligi va samaradorligi isbotlanishi zarur. Shu bois zamonaviy instrumental tahlil metodlarini o'zlashtirish, mahalliy laboratoriyalarda joriy etish

va kadrlar malakasini oshirish O'zbekiston farmatsevtika sohasining strategik ustuvor yo'nalishlaridan biridir.

Shuningdek, raqamli texnologiyalar, avtomatlashtirilgan o'lchov tizimlari va sun'iy intellekt asosidagi tahlil dasturlari farmatsevtik nazorat jarayonlarini yangi bosqichga olib chiqmoqda. Bunday yondashuv dori vositalarini ishlab chiqish va sinovdan o'tkazish jarayonlarini tezlashtirish, inson omilidan kelib chiqadigan xatoliklarni kamaytirish hamda natijalarni yuqori ishonchlilik bilan olish imkonini beradi.

Xulosa qilib aytganda, dori vositalarini tahlil qilishda zamonaviy usullarning dolzarbligi ularning aniqlik, ishonchlilik va xalqaro talablar bilan uyg'unligi bilan belgilanadi. Ushbu usullar nafaqat ilmiy izlanishlarda, balki amaliy sog'liqni saqlash tizimida ham muhim ahamiyat kasb etib, farmatsevtik mahsulotlar sifatini kafolatlashda beqiyos vosita sifatida xizmat qilmoqda.

1.2. Tadqiqotning maqsad, ilmiy yangilik va amaliy ahamiyati.

Tadqiqotning asosiy maqsadi — dori vositalari va ularning yordamchi komponentlarini farmatsevtik tahlil qilishda zamonaviy instrumental va kompyuter texnologiyalarini yagona metodik platforma sifatida birlashtirish, ya'ni namuna tayyorlash bosqichidan tortib uskunani boshqarish, signallarni onlayn qayta

ishlash, kalibrlash va sifat ko'rsatkichlarini tasdiqlashgacha bo'lgan barcha jarayonlar uchun uyg'un, takrorlanuvchan va regulyator talablarga mos yechimlarni ishlab chiqishdan iboratdir; bunda suyuqlik/gaz xromatografiyasi–massa-spektrometriya (SX–MS/GS–MS), kapillyar elektroforez (KE), optik sensorlar (SPR/LSPR, rezonatorlar), Fourier-infrakizil va Raman spektroskopiya, yuqori aniqlikdagi mass-analizatorlar hamda sun'iy intellekt (PLS/SVM/ansambl/chuqur o'rganish) vositalarining o'zaro integratsiyasi ko'zda tutiladi, shuningdek, ishlab chiqarish sharoitida real vaqt chiqarish sinovi (RTRT) konsepsiyasiga erishish uchun PAT (Process Analytical Technology) tamoyillarini amalda joriy etish, ma'lumotlar fuzioni va kalibrlash transferi orqali qurilmalararo barqarorlikni ta'minlash, yashil analitika yondashuvlari yordamida erituvchi sarfi va chiqindini kamaytirish, noaniqlik byudjetini miqdoriy baholash hamda hayot aylanishi bo'yicha monitoring (Analytical Procedure Lifecycle)ni yo'lga qo'yish kabi moslamaviy va metodik maqsadlar ham izchil hal etiladi.

Mazkur ishning ilmiy yangiligi, birinchidan, farmatsevtik matritsalarida uchrashi mumkin bo'lgan turli sinfdagi analitlar uchun ajratish–deteksiya–talqin zanjirini raqamli boshqaruv va ma'lumot fuzioni asosida modullashtirish hamda optimallashtirish prinsiplarini ishlab chiqishdadir: gradient rejimli YSSX–UB hamda SX–MS da sezgirlik va chiziqlilikni oshirish uchun ichki standartlar, ionlash manbasi parametrlarini va ajratish oynasini ko'p o'lchovli optimallashtirish; KE rejimlarida (CZE/MEKC/CEC) elektroosmotik oqim va harakatchanlik farqlarini maqsadli boshqarish; GS–MS da EI/CI spektrlari bo'yicha kutubxona matching va HRMS da Δ ppm mezonlarini qo'shuvchi qaror qabul qilish qoidalari; NMR va Raman signallarini MS ma'lumoti bilan tutashtiruvchi semantik ma'lumot fuzioni algoritmlarini qo'llash; ikkinchidan, signalni oldindan qayta ishlash (bazani tekislash, silliqlash, derivativ, SNV/MS) bosqichlarini SI modellariga bog'lab, k-fold va tashqi validatsiya bilan barqarorlikni ta'minlaydigan protokollarni yaratish; uchinchidan, ICH Q2(R2) va Q14 talablariga muvofiq modelga asoslangan tahlil uchun kalibrlash transferi, driftga sezgir monitoring, qayta sozlash va audit izlari bilan to'liq

hujjatlashtiriladigan metodik yo‘l xaritasini taklif etish; to‘rtinchidan, yashil analitika mezonlari (erituvchi sarfi, energiya iste‘moli, chiqindi) bo‘yicha laboratoriya amaliyoti uchun aniq ko‘rsatkichlar to‘plamini ishlab chiqish hamda mikrofluidik ‘lab-on-chip’ bloklari bilan inline/at-line namuna tayyorlashni optimallashtirish orqali umumiy aniqlik va tejamkorlikni sezilarli darajada oshirishga erishishdir.

Tadqiqotning amaliy ahamiyati shundan iboratki, ishlab chiqilgan metodik platforma dori vositalari sifat nazoratining kritik nuqtalarida tezkor va ishonchli qaror chiqarish imkonini beradi: ishlab chiqarish chizig‘ida PAT sensorlari bilan onlayn monitoring va RTRTga mos avtomatik verifikatsiya; xom ashyo, oraliq mahsulot va tayyor dori shakllarida multikomponent aralashmalarni kvantifikatsiya qilish, enantiomerik va polimorf shakllarni farqlash, yordamchi modda va ifloslanishlarni iz darajada aniqlash; qurilmalararo/partiyalararo farqlarni kalibrlash transferi orqali minimallashtirish; ichki standart, standart qo‘shish va matritsa-bog‘liq kalibrlash kombinatsiyasi yordamida matritsa effektini kompensatsiya qilish; data integriteti, audit izi, versiyalash va MLOps asosida modellarni kuzatish orqali regulyator talablarga (ICH Q2(R2)/Q14) mos keluvchi, kengaytiriladigan va qayta ishlab chiqariladigan yechimlar olish; yashil analitika tamoyillariga tayangan holda erituvchi sarfi, chiqindi va energiya iste‘molini pasaytirish; portativ sensorlar va mini-asboblarning yordamida logistika zanjirida (yetkazib berish, saqlash, realizatsiya nuqtalari) tez skrining va autentifikatsiyani yo‘lga qo‘yish; natijada xavfsizlik, samaradorlik va izchil sifatni kafolatlovchi, iqtisodiy samaradorlikni oshiruvchi hamda mahalliy sharoitlarda oson qo‘llanadigan standartlashtirilgan protokollar to‘plamini amaliyotga tatbiq etish imkoniyati yaratiladi.

1.3. Zamonaviy analitik usullarning farmatsevtik sohadagi o‘rni.

Farmatsevtik sohada zamonaviy analitik usullar nafaqat klassik sifat va miqdoriy tahlil vazifalarini bajaradi, balki butun mahsulot hayot aylanishini intizomli boshqarishning tayanch elementiga aylanmoqda. Ular yordamida xom ashyo va oraliq mahsulotlarning identifikatsiyasi, ifloslanishlar va parchalanish

mahsulotlarining iz darajada aniqlanishi, barqarorlik mexanizmlarining ochilishi, ishlab chiqarish parametrlarining optimallashtirilishi va yakuniy mahsulot sifatining kafolatlanishi ta'minlanadi. Bugungi kunda metodlar to'plami vibro-spektral (UB/KD, IQ/FTIR, NIR, Raman/SERS), xromatografik (HPLC/UPLC, GC, SFC, 2D ajratish), elektroforetik (CE/CEC), yuqori aniqlikdagi massa-spektrometriya (LC-MS/MS, HRMS), yadro magnit-rezonansi (NMR) va optik/bio-sensor platformalarini qamrab oladi. Ushbu usullar Jarayon Analitik Texnologiyasi (PAT) va Sifat Dizayni bo'yicha yondashuv (QbD) bilan birga qo'llanib, real vaqt chiqarish sinovi (RTRT)ga zamin yaratadi, regulyator talablari bilan mos, takrorlanuvchan va izchil natijalarni ta'minlaydi.

Zamonaviy analitik yondashuvlar mahsulot sifati bo'yicha asosiy xususiyatlar (CQA) va jarayonning muhim parametrlarini (CPP) alohida nazoratga olgan holda, hayot aylanishining barcha bosqichlarida ishlatiladi: konsept bosqichidan usulni ishlab chiqish va validatsiyaga, keyin esa registratsiyaga, sanoat miqyosidagi joriy etish va uzluksiz monitoringga qadar. Multivariant statistika va kemometrika (PCA, PLS, PLS-DA), shuningdek sun'iy intellekt (SVM, ansambllar, chuqur o'rganish) yordamida spektral va xromatografik signallardan ko'p komponentli axborot ajratilib, bashoratli modellar quriladi; ular drift va qurilmalararo farqlar ta'sirida ham barqaror ishlashi uchun kalibrlash transferi va tashqi validatsiya bilan mustahkamlanadi. Biologik dori vositalarida ko'p atributli monitoring (MAM) konsepsiyasi LC-MS asosida identitet, modifikatsiyalar, ifloslanishlar va sifat atributlarini bir vaqtning o'zida baholashga imkon beradi, bu esa ma'lumot fuzioni orqali yakdil qaror chiqarishni tezlashtiradi.

Vibro-spektral metodlar (UB/KD, NIR, IQ/FTIR, Raman va SERS) farmatsevtik nazoratning eng keng qo'llaniladigan yo'nalishlaridan bo'lib, yorliqsiz va tezkor o'lchovlar, portativ qurilmalar bilan joyida tekshirish (at-line/on-line) imkonini beradi. NIR va Raman sensorlari granulatsiya, quritish va aralashtirish jarayonlarida komponentlarning bir jinslilik darajasini real vaqt rejimida kuzatadi; FT-IR (ATR) esa qattiq va yarim qattiq shakllarda funksional guruhlar hamda vodorod bog'lari orqali tuzilish o'zgarishlarini aniqlaydi. SERS

substratlari yordamida iz darajadagi organik ifloslanishlar va qoldiq erituvchilarni aniqlash sezgirliği keskin oshadi. Bu metodlar spektral kutubxonalar va kemometrik kalibrlashlar bilan birga qo'llanganda, identifikatsiya hamda kvantifikatsiyaning yuqori ishonchlilikda amalga oshirilishini ta'minlaydi, shu bilan birga yashil analitika tamoyillariga muvofiq erituvchisiz yoki kam erituvchili protokollarni qo'llashga sharoit yaratadi.

Xromatografik va u bilan bog'langan (hyphenated) tizimlar – HPLC/UPLC, GC, SFC va ularning MS yoki UV/DAD, FL detektorlar bilan kombinatsiyasi – aralashmalar matritsasida tarkibiy qismlarni ajratish va iz darajada aniqlashning oltin standartidir. UPLC qisqa kolonkalar va kichik zarrachalar orqali rezolyutsiyanı oshirgan holda tahlil vaqtini qisqartiradi; 2D LC (LC×LC) murakkab matritsalarini ortogonal ajratish bilan tahlil qiladi. LC-MS/MS farmakopeya talablari doirasida ifloslanishlar, degradantlar va yo'ldosh mahsulotlarni aniqlashda yuqori selektivlik beradi, HRMS esa aniq massa va elemental formula asosida ishonchni kuchaytiradi. Gaz fazali yo'nalishda GC-MS uchuvchan va yarim uchuvchan moddalarning miqdoriy bahosida, ayniqsa qoldiq erituvchilar va nitrozaminlar xavfini boshqarishda muhim vosita bo'lib xizmat qiladi; superkritik suyuqlik xromatografiyasi (SFC) esa enantiomerik ajratishlarda samarali yechim taqdim etadi.

Yadro magnit-rezonansi (NMR) va yuqori aniqlikdagi massa-spektrometriya (HRMS) strukturaviy identifikatsiya hamda sifat atributlarini chuqur baholashda o'zaro to'ldiruvchi metodlar sifatida qaraladi. NMR proton va uglerod yadrolari bo'yicha birlamchi va ikkitalik tajribalar (COSY, HSQC, HMBC) orqali tarkibiy bog'lanishlar xaritasini beradi; qattiq holat NMR va rentgen difraksiyasi (PXRD) bilan birgalikda polimorf shakllar, tuz/solvat holatlari va amorf komponentlar farqlanadi. HRMS-da aniq massa, izotopik nisbatlar va fragmentatsiya naqshlari (MS/MS) kombinatsiyasi kichik molekulalar hamda biopolimerlar modifikatsiyalarini ishonch bilan aniqlashga imkon yaratadi. Termal tahlil (DSC, TGA) va issiqlik-namlik profillari barqarorlik mexanizmlarini yoritib, retseptura optimallashtirishga xizmat qiladi; zarracha o'lcham taqsimoti (laser difraksiya,

DLS) va zeta-potensial esa kolloid tizimlar barqarorligini baholashda zarur ko'rsatkichlar hisoblanadi.

Elektroforetik va elektro-xromatografik metodlar – CE (CZE, MEKC, CGE, CIEF, NACE) va CEC – past sarf, yuqori plitalar soni hamda selektivlikni nozik sozlash imkoniyatlari bilan dori moddalari, yordamchi moddalar va noorganik ionlarni tahlil qilishda keng qo'llanadi. MEKC neytral birikmalarni ham missetka fazasi bilan taqsimlanish farqi orqali ajratadi, CIEF esa izoelektrik nuqtaga ko'ra oqsillarni yuqori aniqlikda fokuslaydi. CE-MS bog'lamasi elektropurkash ionlash bilan moslashtirilganda, ionlashgan kichik molekularlar va peptidlar uchun kuchli aniqlash quvvatini namoyon etadi. Shu bilan birga, mikroekstraksiya texnikalari (QFME/TFME) va to'g'ridan-to'g'ri desorbsiya manbalari bilan bog'langanda, namuna tayyorlash soddalashadi, erituvchi sarfi hamda tahlil ishchi vaqtining qisqarishi ta'minlanadi, bu esa yashil analitika mezonlariga to'liq mos keladi.

Biologik dori vositalari va ilg'or terapiya mahsulotlarida (ATMP) zamonaviy analitika o'rni yanada sezilarli: LC-MS asosidagi peptide mapping, glikan profillash, deamidatsiya/oksidlanish kabi modifikatsiyalarni aniqlash; multi-atribut metod (MAM) orqali identitet, tozalash darajasi va xos atributlarni bir kunda xaritalash; HCP (host-cell protein)larni LC-MS yoki immunoassay yordamida iz darajada kuzatish; qPCR/dPCR yordamida genomik ifloslanish va virus xavfsizligini tekshirish; NGS platformalari bilan identitet va ketma-ketlik xatolarini nazorat qilish. Potensiya sinovlarida hujayra-asosli bioassaylar, SPR/LSPR yoki BLI kabi kinetik platformalar qo'llanib, retseptor-ligand o'zaro ta'sirlarining k_{on}/k_{off} parametrlari aniq baholanadi. Endotoksin nazoratida klassik LAL o'rniga rekombinant rFC va monotsit aktivatsiya testi (MAT) kabi barqaror yondashuvlar kuchayib bormoqda.

Sifat nazorati va muvofiqlik doirasida zamonaviy analitik usullar farmakopeya talablari bilan uyg'unlashgan holda barqarorlik sinovlari, erishish profilini modellashtirish, ifloslanishlar va qoldiq erituvchilar monitoringi, tozalash validatsiyasi (TOC, swab LC-MS), ekstraktabels/leachables bahosi kabi muhim yo'nalishlarda qo'llanmoqda. Nitrozaminlar kabi genotoksik ifloslanishlar uchun

HRMS-ga asoslangan past LOD/LOQ cheklovlari joriy qilinmoqda; bu esa xavfga asoslangan nazorat strategiyalarini mustahkamlab, bemor xavfsizligini oshiradi. Stabilitiy-indikator metodlar kuzatuvda degrade bo'luvchi yo'llarni aniqlash va tegishli himoya choralari (antioksidant, pH, qadoqlash)ni tanlashga imkon beradi; shu tariqa ishlab chiqarishning har bir bosqichida sifat atributlari tadrijiy nazoratda bo'ladi.

Raqamlashtirish va ma'lumotlar boshqaruvi zamonaviy analitikaning ajralmas qismiga aylandi: LIMS, ELN va CDS tizimlari tajriba rejalari, xom fayllar, audit izi va versiyalashni bir nuqtada boshqaradi; ma'lumotlar integriteti (ALCOA+) talablari doirasida foydalanuvchi rollari, ruxsatlar va o'zgarishlarni boshqarish qat'iy yuritiladi. Sun'iy intellekt va kemometrika yordamida on-line sensor oqimlaridan bashoratli texnik xizmat (predictive maintenance) va anomaliyani aniqlash amalga oshiriladi; raqamli egizak (digital twin) konsepsiyasi jarayon parametrlarining sezgirlik tahlili va optimallashtirishini tezlashtiradi. Avtomatlashtirilgan namuna tayyorlash va robototexnika esa xatoliklarni kamaytirib, takrorlanuvchanlikni oshiradi, laboratoriya salomatligi, xavfsizlik va ekologik ko'rsatkichlarni yaxshilaydi.

Yashil analitika va barqarorlik talablari farmatsevtik tahlilda tobora muhim o'rin tutmoqda. Erituvchi sarfi, uglerod izi va chiqindi ko'rsatkichlarini kamaytirish maqsadida mikroekstraksiya, CE/CEC, qisqa kolonkali UPLC, SFC kabi platformalar kengaymoqda; energiya samaradorligi yuqori bo'lgan detektorlar, portativ va dala sharoitida ishlay oladigan mini-asboblari joriy etilmoqda. Mikrofluidik "lab-on-chip" tizimlari inline/at-line tayyorlash, reaksiya kinetikasini kuzatish va bevosita deteksiya bilan birlashtirilib, uzluksiz ishlab chiqarish hamda RTRT talablari bilan mos yechimlar taqdim etadi. SERS, LSPR va tolali optik sensorlar kabi platformalar yorliqsiz, tez va kam resurs talab qiluvchi monitoringni ta'minlab, logistika va farmatsevtik zanjirning turli nuqtalarida autentifikatsiya va sifat skriningini osonlashtiradi.

Zamonaviy analitik usullar farmatsevtika ekotizimida strategik o'ringa ega: ular mahsulot hayot aylanishi bo'ylab xavflarni erta aniqlash, dizayn-bosqichida

to'g'ri qarorlar qabul qilish, ishlab chiqarishda jarayonni barqaror boshqarish, bozorga chiqarish oldidan tez va ishonchli verifikatsiya hamda post-bozor monitoringini samarali tashkil etishga xizmat qiladi. Uskunalar va algoritmning integratsiyasi, ma'lumot fuzioni, QbD/PAT/RTRT falsafasi, yashil analitika va raqamli muhit bilan uyg'unlashuv natijasida sifatu xavfsizlik ko'rsatkichlari oshadi, tejamkorlik ta'minlanadi, regulyator talablari bilan uzviy moslik vujudga keladi. Ana shunday kompleks yondashuv farmatsevtik mahsulotlarning izchil yuqori sifatini kafolatlash va bemorlar salomatligini ishonchli himoya qilishning eng zamonaviy yo'li hisoblanadi.

II BOB. SPEKTROFOTOMETRIK TAHLIL USULLARI

2.1. Spektroskopik tahlilning fizik asoslari.

Spektroskopik tahlil — moddalarning elektromagnit nurlanish bilan o'zaro ta'siriga asoslangan eng ishonchli va sezgir analitik usullardan biridir. Ushbu usulning nazariy asosini nurlanish va materiya o'rtasidagi energiya almashinuvi tashkil etadi. Atomlar va molekulalar nurlanishni yutadi (absorbsiya) yoki chiqaradi (emissiya), bu jarayonlar esa ularning energetik holatlari orasidagi kvant o'tishlar bilan bog'liq bo'ladi.

“Spektroskopiya” termini lotincha *spectrum* — “ranglar majmuasi” va yunoncha *skopeo* — “kuzatmoq” so'zlaridan olingan bo'lib, moddalarning elektromagnit nurlanish bilan o'zaro ta'sirini o'rganadigan fan sohasi hisoblanadi. Spektroskopik tahlilning fizik asosi kvant mexanikasi tamoyillariga tayanadi, ya'ni modda energiyani uzluksiz emas, balki faqat ma'lum kvant miqdorlarida yutadi yoki chiqaradi. Bu jarayon $E_2 - E_1 = h\nu$ tenglama orqali ifodalanadi, bu yerda:

E_1 va E_2 — past va yuqori energetik holatlar,

h — Plank doimiysi (6.626×10^{-34} J·s),

ν — elektromagnit to'lqinning chastotasi.

Shunday qilib, modda yutgan yoki chiqargan nurlanish chastotasi uning ichki energetik holatlari farqiga mutanosib bo'ladi. Shu xususiyat spektroskopiyani modda tarkibini, strukturasi va miqdorini aniqlash uchun ishlatish imkonini beradi.

Elektromagnit to'liqlar va ularning spektri. Spektroskopik tahlilda foydalaniladigan elektromagnit nurlanish juda keng diapazonga ega bo'lib, γ -nurlar, rentgen nurlari, ultrabinafsha (UB), ko'rinadigan (KD), infraqizil (IQ), mikroto'liqlik va radioto'liqlik diapazonlarni qamrab oladi.

Nurlanish turi	To'liqlik uzunligi (λ)	Energiya ($E = h\nu$)	Tahlil sohasi
Gamma (γ)	< 0.01 nm	Juda yuqori	Yadro tahlili
Rentgen	0.01–10 nm	Yuqori	Atom strukturalari
Ultrabinafsha (UB)	10–400 nm	O'rta	Elektron o'tishlar
Ko'rinadigan (KD)	400–780 nm	O'rta	Rangli birikmalar
Infraqizil (IQ)	780 nm – 1 mm	Past	Molekulyar tebranishlar
Mikroto'liqlik	1 mm – 1 m	Juda past	Aylanma (rotatsion) spektrlari

Farmatsevtik tahlilda asosan UB, KD va IQ diapazonlar eng ko'p qo'llaniladi, chunki bu sohalar organik va noorganik dorivor birikmalarning elektron, tebranish va aylanish holatlarini o'rganish uchun eng mosdir.

Modda va nurlanish o'rtasidagi o'zaro ta'sir turlari. Spektroskopik jarayonlar yutilish (absorbsiya), sochilish (dispersiya), emissiya, flüoristsentsiya va lyuminesentsiya kabi hodisalar bilan kechadi.

Absorbsiya spektroskopiyasi – modda tomonidan ma'lum to'liqlik uzunlikdagi nurlanish yutiladi. Bu usul konsentratsiyani aniqlash uchun ishlatiladi.

Emissiya spektroskopiyasi – qo'zg'atilgan atom yoki molekulalar o'z energiyasini nurlanish ko'rinishida chiqaradi.

Fluorometriya va lyuminesentsiya – moddaning nurlanishdan so‘ng qayta energiya chiqarish hodisalari bo‘lib, juda sezgir tahlil metodlaridan hisoblanadi. Ushbu hodisalarning nazariy asosi atom va molekulalarning kvant holatlari o‘rtasidagi o‘tishlar bilan belgilanadi.

Absorbsiya qonunlari (Buger–Lambert-Ber qonuni)
Spektrofotometrik tahlilning asosiy matematik ifodasi Buger–Lambert-Ber qonuni bilan belgilanadi:

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot l$$

Bu yerda:

- A — optik zichlik (absorbsiya),
- ε — molyar yutilish koeffitsienti ($\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$),
- c — eritmaning konsentratsiyasi (mol/L),
- l — nurlanish yo‘li uzunligi (cm).

Ushbu qonun moddaning absorbsiya qiymati uning konsentratsiyasi bilan to‘g‘ridan-to‘g‘ri proporsional ekanligini ko‘rsatadi. Shuning uchun bu usul yordamida dori vositalarining miqdoriy tarkibini aniq aniqlash mumkin.

Spektroskopik tahlilda energiya o‘tish turlari

Atom va molekulalarda quyidagi energiya o‘tish turlari kuzatiladi:

- Elektron o‘tishlar — UB va KD diapazonida;
- Tebranish (vibratsion) o‘tishlar — IQ diapazonida;
- Aylanma (rotatsion) o‘tishlar — mikroto‘lqin sohasida.

Bu o‘tishlar molekuladagi bog‘lanish kuchi, atom massasi, elektr maydoni va molekula simmetriyasi bilan belgilanadi. Shu bois, har bir modda o‘ziga xos spektral “barmoq izi” (fingerprint) ga ega bo‘ladi, bu esa uni identifikatsiya qilishda muhim rol o‘ynaydi.

Spektroskopik o‘lchov tizimlari va kalibrlash. Zamonaviy spektrofotometrlar optik elementlar, monoxromator, detektor va kompyuter boshqaruv tizimlaridan iborat. O‘lchov natijalarining aniqligi kalibrlash (standart namunalar bilan solishtirish) orqali ta’minlanadi.

Kalibrlash jarayonida standart eritmalar yordamida “kalibrlash grafigi” tuziladi va noma'lum namunalar shu grafik orqali tahlil qilinadi.

Farmatsevtik sohada ahamiyati. Spektroskopik tahlil usullari dori vositalarining:

kimyoviy tozaligini;

faol modda konsentratsiyasini;

sintez jarayonidagi o'zgarishlarni;

saqlash va transport paytidagi barqarorligini aniqlashda qo'llaniladi.

Bu usul GMP (Sifatli ishlab chiqarish amaliyoti), GLP (Sifatli laboratoriya amaliyoti) va ISO 15189 talablariga mos sifat nazorati tizimining ajralmas qismi hisoblanadi.

Spektroskopik tahlilning fizik asoslari elektromagnit to'lqinlar va modda o'rtasidagi energiya almashinuvi hodisalariga tayanadi. Ushbu usul moddalarning atom va molekulyar darajadagi xususiyatlarini aniqlashga, ularning sifat va miqdoriy tarkibini baholashga imkon beradi. Spektroskopiya farmatsevtik tahlilda nafaqat ilmiy, balki amaliy jihatdan ham eng ishonchli, tezkor va sezgir nazorat usuli sifatida alohida ahamiyat kasb etadi.

2.1.1. Ultrabinafsha (UB) va ko'rinadigan (KD) spektrofotometriya

Ultrabinafsha (UB) va ko'rinadigan (KD) spektrofotometriya – bu elektromagnit nurlanishning 200–780 nanometr oralig'idagi diapazonida modda tomonidan nurlanishning yutilish darajasini o'lchashga asoslangan instrumental

tahlil usulidir. Bu usulning nazariy asosi molekulalardagi elektron o'tishlarga tayanadi. Molekuladagi elektron energiyani yutganda u past energiyali holatdan yuqori energiyali orbitalga o'tadi va bu jarayon elektron o'tish deb ataladi. Elektron o'tish natijasida hosil bo'lgan nurlanish yutilish chizig'i spektrofotometrda qayd etilib, elektron absorbsiya spektri deb ataladi.

Farmatsevtik tahlilda UB–KD spektrofotometriya eng ko'p qo'llaniladigan, ishonchli, tejamli va aniqligi yuqori bo'lgan usuldir. U dori vositalarining identifikatsiyasi, miqdoriy tahlili, tozaligi, barqarorligi va parchalanish mahsulotlarini aniqlashda muhim ahamiyatga ega.

Nurlanish diapazoni va fizik asoslari.

Ultrabinafsha va ko'rinadigan sohalar elektromagnit spektrning o'rta qismida joylashgan bo'lib, moddaning elektron tizimidagi o'tishlarni kuzatishga imkon beradi. UB va KD diapazonlari quyidagicha chegaralanadi:

Nurlanish sohasi	To'lqin uzunligi (nm)	Tahlil sohasi	Asosiy o'tish turlari
Uzoq ultrabinafsha	185–250	Molekuladagi $\sigma-\sigma^*$ o'tishlar	Kuchli yutilishlar, gazsimon moddalar
Yaqin ultrabinafsha	250–400	Organik birikmalar, aromatik tizimlar	$\pi-\pi^*$, $n-\pi^*$ o'tishlar
Ko'rinadigan	400–780	Rangli birikmalar, komplekslar	$\pi-\pi^*$ o'tishlar

UB–KD spektrofotometriya moddaning kimyoviy tuzilishiga bevosita bog'liq bo'lgan elektron o'tish hodisalarini o'rganadi. Molekulalardagi elektronlar o'z energetik holatini o'zgartirganda yutilgan yoki chiqarilgan energiya kvanti elektromagnit nurlanish chastotasi bilan bog'liq bo'ladi.

Bu hodisa Plank tenglamasi orqali ifodalanadi:

$$\Delta E = h\nu$$

bu yerda ΔE – energiya o'zgarishi, h – Plank doimiysi ($6,626 \times 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$), ν – nurlanish chastotasi.

Qurilmaning tuzilishi va ishlash prinsipi.

Zamonaviy UB–KD spektrofotometr
quyidagi asosiy qismlardan iborat:

1. Nurlanish manbai – UB diapazonida deyteriy yoki vodorod lampasi, KD sohasida volfram-galogen lampasi ishlatiladi.
2. Monoxromator – nurlanishni 1-rasm. UB Spektrofotometr kerakli to‘lqin uzunligiga ajratadi, bunda prizma yoki difraksion panjara ishlatiladi.
3. Namuna kamerasi – kvarts (UB uchun) yoki shisha (KD uchun) kyuvetlar joylashadi.
4. Detektor – o‘tgan nurlanish intensivligini qayd etadi, fotodiod yoki fotoko‘paytirgich ishlatiladi.
5. Ma’lumotni qayta ishlash bloki – o‘lchov signalini raqamli ko‘rinishda chiqaradi va absorbsiya-spektr grafigini hosil qiladi.



Ikkikanalli spektrofotometrlar namuna va solishtirma eritmani bir vaqtda o‘lchaydi, bu esa o‘lchash aniqligini oshiradi.

UB–KD spektrlari va ularning tahlili.

Har bir modda o‘ziga xos maksimum yutilish to‘lqin uzunligiga ega bo‘ladi, bu qiymat $\lambda_{\max}$ deb ataladi. $\lambda_{\max}$ moddaning molekulyar tuzilishiga, elektron buluti tabiatiga, konyugatsiya darajasiga va bog‘lanish turiga bog‘liq. Quyidagi jadvalda ba’zi dori moddalari uchun tipik $\lambda_{\max}$ qiymatlari keltirilgan:

Modda	$\lambda_{\max}$ (nm)	O‘tish turi
Benzen	254	$\pi-\pi^*$
Nitrobenzol	270	$n-\pi^*$

Modda	$\lambda_{\max}$ (nm)	O'tish turi
Askorbin kislotasi	243	$\pi-\pi^*$
Paratsetamol	257	$n-\pi^*$

Spektrdagi maksimum yutilish nuqtalari dori moddasining identifikatsiyasida “spektral barmoq izi” vazifasini bajaradi.

Amaliy qo'llanilishi

UB–KD spektrofotometriya farmatsevtik tahlilda quyidagi maqsadlarda keng qo'llaniladi:

- Faol moddaning identifikatsiyasi;
- Miqdoriy tahlil (eritmadagi konsentratsiyani aniqlash);
- Tozalikka baho berish (impuritetlarni aniqlash);
- Dori vositalarining barqarorligini aniqlash;
- Degradatsiya mahsulotlarini monitoring qilish.

Bu usul farmakopeya xalqaro standartlariga muvofiq ravishda sifat nazorat tizimlarida keng joriy etilgan.

UB–KD spektrofotometriya usuli sezgirliги yuqori (10^{-6} mol/l gacha aniqlash mumkin), tezkorligi (1–2 daqiqada natija), oddiy tayyorlov bosqichi va ekologik xavfsizligi bilan ajralib turadi. Shu bilan birga, u ba'zi cheklovlarga ham ega: rangsiz moddalarni aniqlashda noqulay, erituvchi, pH va harorat natijaga ta'sir qiladi, shuning uchun aniq sharoitlarni saqlash zarur.

So'nggi yillarda UB–KD spektrofotometriya raqamli texnologiyalar va sun'iy intellekt algoritmlari bilan boyitilgan. Process Analytical Technology (PAT) tizimlari yordamida ishlab chiqarish jarayonida real vaqt rejimida nazorat amalga oshiriladi. UB–KD–SI tizimlari ma'lumotlarni avtomatik tahlil qilib, inson xatoliklarini kamaytiradi. Multivariat statistik tahlil esa spektr ma'lumotlaridan foydalanib aralashmalar tarkibini aniq modellashtirish imkonini beradi.

Farmatsevtik sohada ahamiyati. UB–KD spektrofotometriya xalqaro standartlariga to'liq javob beradigan sifat nazorati usulidir. U dori vositalarining ishlab chiqarish, saqlash va tarqatish bosqichlarida tozaligi, barqarorligi va

miqdoriy tarkibini aniqlashda eng muhim vosita hisoblanadi. Bu metod yordamida dori vositalarining xavfsizligi va samaradorligi kafolatlanadi.

Ultrabinafsha va ko‘rinadigan spektrofotometriya zamonaviy farmatsevtik tahlilning tayanch yo‘nalishlaridan biridir. Bu usul elektron o‘tish hodisalari asosida moddalarning molekulyar tuzilishini o‘rganish, ularning miqdoriy tarkibini aniqlash va sifat nazoratini amalga oshirish imkonini beradi. Tezkorligi, sezgirligi, soddaligi va ishonchliligi sababli UB–KD spektrofotometriya farmatsevtik tahlilda, ilmiy tadqiqotlarda hamda xalqaro standartlarga muvofiq laboratoriyalarda eng ko‘p qo‘llaniladigan analitik metodlardan biri hisoblanadi.

2.1.2. Infraqizil (IQ) va Fur‘ye transformatsiyasi (FTAIS) spektroskopiya

Infraqizil spektroskopiya molekulalarning tebranish va (gaz fazasida) aylanish holatlari bilan bog‘liq nurlanishni yutishiga asoslanadi. Tebranish o‘tishi ro‘y berganda molekuladagi dipol moment o‘zgarishi zarur (IR-seleksiya qoidasi). Analitik amaliyotda uchta asosiy diapazon qo‘llanadi:

Diapazon	To‘lqin soni (cm ⁻¹)	To‘lqin uzunligi (μm)	Tipik maqsad
Yaqin IQ	14 000–4 000	0,7–2,5	Overtone va kombinatsiya bantlari, tezkor PAT, namlik, oqim nazorati
O‘rta IQ	4 000–400	2,5–25	Funksional guruhlar va “barmoq izi” sohasi, identifikatsiya va tuzilaviy tahlil
Uzoq IQ	400–10	25–1 000	Og‘ir atomli bog‘lanishlar, inorganik panjaralar, polimer past chastotalari

O‘rta IQ diapazoni farmatsevtik sifat nazoratida eng ko‘p qo‘llanadi, chunki unda funksional guruh bantlari (yakka tebranishlar) aniq namoyon bo‘ladi.

Tebranish modlari va asosiy tushunchalar.

Molekuladagi asosiy tebranishlar cho‘zilish (simmetrik, nosimmetrik) va bukilish ko‘rinishida bo‘ladi. Chastota asosan bog‘lanish kuchi va atom massalariga bog‘liq. Amaliy jihatdan muhim hodisalar:

- Oberton va kombinatsiya bantlari (ayniqsa qisqa infraqizil nurda kuchli).
- Fermi-rezonans (asosiy va oberton/kombinatsiya energiyalari yaqinlashganda chiziqli bo‘linishi).
- Vodorod bog‘lari tufayli bantlarning kengayishi va qizil siljishi (masalan, O–H, N–H).
- Muvozanat geometriyasi va kristall shakliga sezgirlik (polimorfizm).

Spektral sohalar: funktsional guruhlar.

Soha	To‘lqin soni (cm ⁻¹)	Tipik bantlar (misollar)
O–H cho‘zilish	3 700–3 200	Keng, kuchli; suv, spirtlar, fenollar
N–H cho‘zilish	3 500–3 200	Amidlarda 3 300 atrofida, aminlarda 3 300–3 400
C–H cho‘zilish	3 100–2 800	sp ² C–H ≈ 3 030; sp ³ C–H 2 960–2 850
C≡N, C≡C cho‘zilish	2 300–2 100	Nitrillar va alkinlar
C=O cho‘zilish	1 800–1 650	Keton, efir, kislota, amid I (≈ 1 650)
C=C, C=N cho‘zilish	1 680–1 500	Alken, aromatik yadro, iminalar
Amid II (N–H bukilish + C–N cho‘zilish)	1 570–1 510	Oqsil/peptid signallari
“Barmoq izi”	1 500–600	Kompleks iz: C–O, C–N, C–C, halqa tebranishlari, bukilishlar

Dispersiv IR va FTIR: fizik asos va ustunliklar.

Dispersiv asboblarda monoxromator orqali spektrni ketma-ket skanerlasa, FTIR asboblari interferometr (odatda Michelson) yordamida barcha to‘lqin sonlarini bir vaqtda o‘lchaydi va interferogrammani Fur‘ye transformatsiyasi bilan spektrga aylantiradi.

Interferometer: kiruvchi nur yarim o‘tkazgich bo‘luvchi orqali ikkiga bo‘linadi, bir qismi harakatchan ko‘zguga, ikkinchisi qimirlamas ko‘zguga boradi; qaytgan to‘lqinlar optik yo‘l farqi hosil qilib interferentsiya qiladi.

FTIR afzalliklari:

- Multiplex (Felgett) ustunligi: barcha chastotalar bir vaqtda o'lchanadi, signal/shovqin yaxshilanadi.
- Optik yorug'lik (Jacquinot) ustunligi: tor yoriqsiz yuqori oqim.
- Yuqori to'lqin soni aniqligi va o'lchov takrorlanuvchanligi (ichki lazer referensi).
- Tezlik: sekundlar ichida spektr, ko'p martalik o'rtacha olish bilan S/N oshirish.
- Keng diapazonni bir o'lchovda qamrab olish.

Asbobning asosiy qismlari

- Nur manbalari: Global (SiC qizdiruvchi) MIR uchun, Nernst glower; kvant kaskadli lazerlar (ixtisoslashgan).
- Interferometr: Michelson turidagi, harakatchan ko'zgu interferogramma hosil qiladi.
- Detektorlar: DTGS (piroelektrik, xona haroratda), MCT/HgCdTe (sovutiladigan, yuqori sezgir).
- Namuna modullari: transmissiya (gaz hujayrasi, yupqa plyonka), refleksiya, DRIFTS (diffuz refleksiya kukunlar uchun), ATR.

6. ATR-FTIR: sirtga yaqin zondlash

ATR (susaytirilgan to'liq ichki qaytish) usulida yuqori sindirish ko'rsatkichli kristall (diamond, ZnSe, Ge) ichida to'liq ichki qaytish hosil qilinadi; evanesent to'lqin namuna ichiga bir necha mikron kirib boradi. Kirish chuqurligi:

$$dp \approx \frac{\lambda}{[2n_1(\sin^2\theta - \left(\frac{n_2}{n_1}\right)^2)^2]}$$

bu yerda n_1 — ATR kristallining sindirish ko'rsatkichi, n_2 — namunani, θ — kirish burchagi, λ — to'lqin uzunligi. Tayyorgarlik deyarli talab qilmaydi, qattiq, gel, plyonka, ho'l namunalarni tez tahlil qiladi, takrorlanuvchan bosim va kontakt bilan miqdoriy tahlil mumkin.

Namuna tayyorlash va o'lchash rejimlari

Matritsa	Usul	Eslatma
----------	------	---------

Matritsa	Usul	Eslatma
Qattiqlar	KBr tabletkasi (1–2 mg modda + 200 mg KBr), Nujol mull, ATR, DRIFTS	KBr gigroskopik; ATR minimal tayyorgarlik
Suyuq	Yupqa qatlam orasida NaCl, CaF ₂ , ZnSe oynalari; ATR	Erituvchi sohasida yutilishlarni hisobga olish
Gazlar	Uzun yo‘l (10 cm–10 m) gaz hujayrasi	CO ₂ , H ₂ O bantlarini nazorat qilish

Miqdoriy tahlil: Ber–Lambert va kimyometriya

Transmissiya rejimida Ber–Lambert qo‘llanadi:

$$A(\nu) = \varepsilon(\nu) \cdot c \cdot l$$

ATRda effektli yo‘l uzunligi kontakt, burchak va nisbiy sindirish ko‘rsatkichiga bog‘liq; shuning uchun kalibrlash namunaviy matritsaga mos ravishda quriladi. Ko‘p komponentli aralashmalarda multivariat metodlar (PLS, PCR, MLR) yordam beradi. NIR sohasida overtone bantlari zaif va keng bo‘lgani uchun kimyometriya ayniqsa muhim.

Ehtiyot choralar.

- Kuchli yutuvchi matritsa (suv, CO₂) fonni bosishi mumkin; fonni to‘g‘ri ajratish, quritish yoki inert oqim kerak.
- Qalin va kuchli yutuvchi plyonkalar transmissiyada to‘yinganlikka olib keladi; ATR yoki yupqa qatlam qo‘llash lozim.
- NIR bantlari zaif va yopishgan; kimyometriyasiz oddiy pik integratsiyasi yetarli emas.
- ATRda sirtga sezgirlik yuqori; sirt iflosligi yoki notekis bosim takrorlanishni yomonlashtiradi.

Qisqa yo‘l-yo‘riq: farmatsevtik identifikatsiya testi

Asbobni fon bilan sozlash (toza kristall/yopiq yo‘l).

Namunani ATR kristalliga bir xil bosimda joylashtirish (yoki KBr tabletkasi tayyorlash).

4 cm⁻¹ rezolyutsiya, 16–64 skan, 4 000–650 cm⁻¹ diapazon (odatiy QC).

Spektrni bazaga nisbatan moslashtirish; moslik koeffitsienti laboratoriya mezonidan yuqori bo'lishi kerak.

1. Zarur bo'lsa, suv/CO₂ tuzatmalarini qo'llash, pik pozitsiyalari va intensivlik nisbatlarini tekshirish.
2. Hisobotda sharoitlar, moslik ko'rsatkichlari, piklar ro'yxati va xulosani keltirish.

Masalan, kremdagi suv miqdorini ATR-FTIR orqali 3 400 cm⁻¹ atrofidagi O–H keng band maydoni bo'yicha aniqlash mumkin. Kalibrlash: referens krem matritsasiga ma'lum foizlarda suv qo'shib, har birida spektr yoziladi; band maydoni yoki PLS modeli suv foizi bilan bog'lanadi. Noma'lum namunada shu modeldan foydalangan holda namlik foizi qaytariladi. Chidamlilik tekshiruvda bosim, o'rnatish takrorlanishi va haroratga sezgirlik baholanadi.

Infraqizil va FTIR spektroskopiya farmatsevtik tahlilda polimorfizmni farqlash, namlik va begona aralashmalarni baholash, shuningdek jarayonlarni online nazorat qilish uchun ishonchli, tez va ko'p qirrali usuldir. FTIRning multiplex va optik yorug'lik ustunliklari, ATR/DRIFTS kabi namunaga mos modullar, shuningdek kimyometrik modellash miqdoriy tahlil imkoniyatlarini kengaytiradi. To'g'ri namuna tayyorlash, fonni nazorat qilish va validatsiyalangan ish tartib-qoidalari yordamida yuqori aniqlik va takrorlanuvchanlikka erishiladi.

2.2. Fluorometriya va lyuminesensiya usullari orqali dori vositalarini tahlil qilish.

Fluorometriya va lyuminesensiya usullari uygʻotuvchi nurlanish taʼsirida molekulaning yuqori energiyali elektron holatga oʻtishi, soʻng qisqa vaqt ichida energiyaning bir qismini issiqlik koʻrinishida yoʻqotib, qolgan qismini nurlanish koʻrinishida chiqarishi hodisasiga asoslanadi. Uygʻotish va chiqarish toʻlqin uzunliklari odatda farqlanadi; chiqarish toʻlqin uzunligi kattaroq boʻlib, bu stoks siljishi deb ataladi. Lyuminesensiya ikki asosiy koʻrinishda kuzatiladi: flüorlyuminesensiya (nanosekund tartibidagi yashash vaqti) va fosforlyuminesensiya (mikrosekunddan soniyagacha, baʼzan undan ham uzoq).

Fluorlyuminesensiya samaradorligi va yashash vaqti.

Kvant samaradorligi ϕ nurlanish yoʻli bilan chiqarilgan kvantlar sonining yutilgan kvantlar soniga nisbatidir (0 dan 1 gacha). Flüorlyuminesensiya yashash vaqtii τ uygʻongan holatning oʻrtacha yashash vaqtini ifodalaydi. Muhitning qovushqoqligi, harorat, erituvchining tabiati, kislorodning mavjudligi, ogʻir atomli qoʻshimchalar, vodorod bogʻlari ϕ va τ ga sezilarli taʼsir koʻrsatadi. Dori tahlilida yuqori ϕ va barqaror τ qiymatlar aniqlikni oshiradi.

Soʻnish mexanizmlari va ularni ajratish

Dinamik soʻnish. Molekulaning uygʻongan holati eritmadagi zarrachalar bilan toʻqnashish tufayli nurlanishsiz soʻnadi. Stern–Volmer tenglamalari qoʻllanadi:

$$\frac{I_0}{I} = 1 + K_{sv}[Q]$$

Bu yerda I_0 va τ_0 — soʻndiruvchi boʻlmagandagi qiymatlar, I va τ — soʻndiruvchi mavjud holatdagi qiymatlar, $[Q]$ — soʻndiruvchi konsentratsiyasi, K_{sv} — Stern–Volmer koeffitsienti.

Statik soʻnish. Asosiy holatda nurlanmaydigan kompleks hosil boʻlishi bilan bogʻliq. Statik soʻnishda intensivlik kamayadi, ammo yashash vaqti deyarli oʻzgarmaydi. Shuning uchun dinamik va statik soʻnishni farqlash uchun ham intensivlik, ham yashash vaqtini oʻlchash foydali.

Rezonans energiya ko'chishi. Molekulalar orasida masofadan turib uyg'ongan energiyaning ko'chishi sodir bo'lishi mumkin; bu tahlilda yaqin atrofdagi qabul qiluvchi guruhlar ta'sirini ko'rsatadi.

Ichki filtr, o'zini yutish va geometriya.

Namuna uyg'otish yoki chiqarish sohasida kuchli yutsa, ichki filtr effekti yuzaga kelib, signal sun'iy pasayadi. Buni kamaytirish uchun konsentratsiyani kichik saqlash (odatda absorbsiya 0,05–0,10 dan katta bo'lmasligi), kyuvet yo'lini qisqartirish, optik filtrlardan foydalanish tavsiya etiladi. Asbobning klassik joylashuvi uyg'otish va chiqarish o'qlarining tik burchak ostida bo'lishidir; bu tarqalgan nurni kamaytiradi.

Ko'plab dori moddalarida tabiiy lyuminestsensiya kuchsiz yoki yo'q. Bunday hollarda lyuminofor hosil qiluvchi reaktivlar bilan kimyoviy hosil qilish usullari qo'llanadi.

Aldegidli reaktivlar. O-ftalaldegid birlamchi aminlar bilan (tiol ishtirokida) kuchli lyuminofor hosil qiladi; aminoglikozidlar, aminokislotalar tahlilida qo'llanadi.

Sulfonilxlorid hosilalari. Dansilxlorid va shu turdagi reaktivlar aminlar va fenollar bilan barqaror lyuminestsensiyali hosilalar beradi; sulfonamidlar va mahalliy og'riqsizlantiruvchilar tahlilida foydali.

Xelat komplekslari. Alyuminiy(III), rux(II) kabi ionlar bilan xromoforligiga ega ligandlar kompleks hosil qilib, kuchli lyuminestsensiya beradi; ba'zi flavonoidlar va kinolin hosilalari uchun qo'llanadi.

Vaqt bo'yicha ajratilgan lyuminestsensiya. Uzun yashash vaqtli ionlar (masalan, ittriy, samarij, evropiy komplekslari) bilan hosil qilingan lyuminoforlar fon shovqinidan vaqt bo'yicha ajratib olinadi; murakkab aralashmalarda katta afzallik beradi.

Namuna tayyorlash va sharoitlarni barqarorlashtirish

Erituvchi optik toza bo'lishi, pH qat'iy nazorat qilinishi, ion kuchi va kompleks hosil bo'lish ehtimoli hisobga olinishi zarur. Kislorod flüorlyuminestsensiyani so'ndirishga moyil; kerak bo'lsa inert gaz bilan puflash qo'llanadi. Harorat 20–25

daraja atrofida barqaror ushlab turilsa, signalning qayta takrorlanishi oshadi. Kyuvetlar toza, tirlalishsiz bo'lishi shart; bir tomondan ifloslangan kyuvet ichki filtr effekti va tarqalishni kuchaytiradi.

Farmatsevtik qo'llanish: tipik yo'nalishlar

Faol moddaning bevosita tahlili. Tabiiy lyuminesstsiyaga ega birikmalar (masalan, riboflavin, ayrim kinolon hosilalari, benzimidazol va benzodiazepin sinflari) miqdoriy aniqlanishi mumkin.

Hosil qilish orqali aniqlash. Aminlar, peptidlar, aminoglikozid antibiotiklar, ayrim sulfonamidlar va mahalliy og'riqsizlantiruvchilar yuqorida ko'rsatilgan reaktivlar bilan hosil qilinib, sezgir flüorometrik tahlil o'tkaziladi.

Bilvosita tahlil. Ba'zi dorilar ma'lum lyuminoforming flüorlyuminesstsiyasini so'ndiradi yoki kuchaytiradi; Stern–Volmer yondashuvi bilan miqdoriy baholash mumkin.

Sifat ko'rsatkichlari va usulni tasdiqlash

Chiziqlilik (kalibrlash nuqtalari soni 5–7 va undan ko'p), aniqlik, to'g'rilik, qayta takrorlanish va oraliq takrorlanish, aniqlash chegarasi va miqdoriy aniqlash chegarasi, chidamlilik (pH, harorat, erituvchi almashinuvi, vaqt bo'yicha barqarorlik) talablari tekshiriladi. Zarur holatlarda natijalar yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi kabi etalon usullar bilan qiyoslanadi.

Fluorometriya va lyuminesstsiya usullari dori vositalarini aniqlash, iz miqdorlarda miqdoriy baholash, degradatsiya va barqarorlik monitoringi hamda jarayonlarni operativ nazorat qilishda yuqori sezgirlik, tezkorlik va tanlab o'lchash imkoniyatlarini beradi. So'nish hodisalari, ichki filtr va muhit omillarini to'g'ri boshqarish, mos kimyoviy hosil qilish reaktivlarini tanlash, shuningdek kalibrlash va usulni tasdiqlash talablariga qat'iy rioya qilish orqali yuqori aniqlik va qayta takrorlanishga erishiladi.

2.3. Spektrofotometriya yordamida dori vositalarini aniqlash va miqdoriy baholash

Spektrofotometrik o'lchovda namuna orqali o'tgan nurlanishning kuchi tushayotgan nurlanish kuchiga nisbatan baholanadi. Asosiy kattaliklar:

$$T = \frac{I}{I_0}$$

$$A = \lg\left(\frac{I}{I_0}\right) = -\lg T$$

Bu yerda I_0 — tushayotgan nur intensivligi, I — namuna orqali o'tgan nur intensivligi, T — o'tkazuvchanlik, A — absorbsiya (optik zichlik). Amaliy tahlilda absorbsiya to'lqin uzunligiga bog'liq $A(\lambda)$ ko'rinishda olinadi va tanlangan λ da miqdoriy hisob-kitoblar bajariladi. Aralashmalarda ma'lum sharoitda yutilish hissalarini qo'shiluvchan bo'lishi mumkin; shuning uchun ko'p komponentli aralashmalar uchun kalibrlash koeffitsientlari $k_i(\lambda)$ orqali chiziqli kombinatsiyalar tuziladi:

$$A(\lambda) = \sum k_i(\lambda) \cdot c \cdot l$$

Namuna tayyorlash va o'lchash sharoitlari. Erituvchi: optik toza, yutilish sohasida shaffof bo'lishi kerak. Eritmalarda pH va ion kuchi barqaror saqlanadi; kerak bo'lsa bufer ishlatiladi. Qattiq namunalar eritilib yoki dispersiya ko'rinishida tayyorlanadi. Kyuvet materiali: ultrabinafsha sohada kvarts, ko'rinadigan sohada shisha. Kyuvetlar toza, tiralishsiz bo'lishi lozim; pufakcha, loyqa va suspenziya bo'lmasligi kerak. O'lchashdan avval mos taqqoslama eritma bilan nol chizig'i o'rnatiladi.

Miqdoriy baholash usullari. Bir xil sharoitda tayyorlangan standart eritmalar qatori uchun absorbsiya o'lchanadi. Kalibrlash chizig'i:

$$A = a \cdot c + b$$

Bu yerda a — og'ish (kattaliklarning nisbat koeffitsienti), b — kesishma. Noma'lum namuna konsentratsiyasi:

$$c = (A - b) / a$$

Agar kerak bo'lsa, vaznli regressiya, qoldiq tahlili va chiziqlilik tekshiruvlari qo'llanadi.

Standart qo'shish usuli. Matritsa ta'siri kuchli bo'lganda namuna eritmasiga ketma-ket ravishda ma'lum miqdorda standart qo'shiladi va har safar absorbsiya o'lchanadi. A ga nisbatan qo'shilgan miqdor bo'yicha chiziq chizilib, absissa bilan kesishish nuqtasi noma'lum konsentratsiyani beradi. Bitta qo'shish uchun ikki nuqtali hisob ham mumkin:

$$c_x = \frac{A_x}{A_{x+st} - A_x} \cdot c_{st} \cdot \frac{V_{st}}{V_{umumiy}}$$

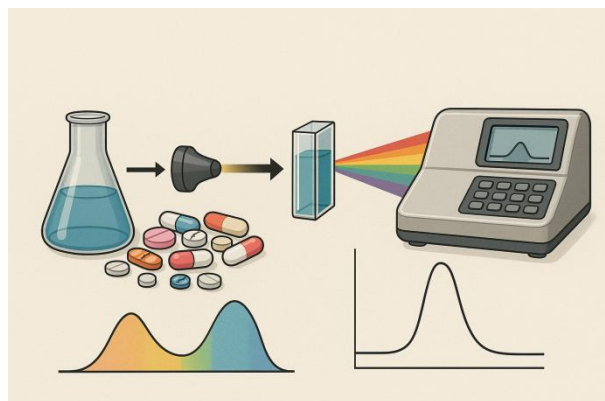
Ichki standart usuli. Namuna va standart bir vaqtda eritmaga qo'shiladi. O'lchov nisbatida matritsa va asbobiy o'zgarishlar qoplanadi:

$$c_x = \frac{A_x}{A_{is}} \cdot \frac{k_{is}}{k_x} \cdot c_{is}$$

Bu yerda is — ichki standart, k_x va k_{is} kalibrlash nisbat koeffitsientlari.

Hosila spektrofotometriyasi. Spektrning hosilalari (birinchi, ikkinchi tartib) yordamida qoplanib ketgan chiziqlar ajratiladi, nol kesish nuqtalarida bir komponent ta'siri bartaraf etilib, ikkinchisining amplitudasi o'lchanadi. Silliqlash va deraza parametrlari optimallashtiriladi.

Nisbat spektrlari usuli. Noma'lum spektr mos tayanch spektrga bo'linadi va nisbat spektri olinadi. Hosila bilan birgalikda qo'llansa, aralashmalarda tanlovchanlik oshadi.



2-rasm

Izoyutilish nuqtasidan foydalanish.

Ba'zi juft komponentlarda ma'lum to'lqin uzunligida yutilish qiymati ularga umumiy bo'ladi (izoyutilish nuqtasi). Shu λ da umumiy konsentratsiya, boshqa λ da esa komponentlar farqi aniqlanadi. Ikki tenglama yechimi orqali c_1 va c_2 topiladi.

Ko'p to'lqinli regressiya. Bir nechta λ da o'lchangan A qiymatlari matritsa ko'rinishida qayta ishlanadi:

$$[A]_{m \times 1} = [K]_{m \times n} \cdot [c]_{n \times 1}$$

Bu yerda $[K]$ elementlari mos λ larda kalibrlash ko'effitsientlari. Eng kichik kvadratlar usuli bilan $[c]$ aniqlanadi. Ko'p komponentli dorilar aralashmalarida samarali.

Aniqlash mezonlari. Spektr shakli, maksimal yutilish to'liq uzunligi, nisbiy yutilishlar nisbatlari $A_{\lambda 1}/A_{\lambda 2}$, hosila spektridagi nol nuqtalari va chiziqli kengliklari bo'yicha baholanadi. Kutubxona spektrlari bilan moslik ko'effitsienti yetarli bo'lishi kerak. Erituvchi va pH o'zgarishi natijasida spektr siljishi sodir bo'lishi mumkin; shuning uchun identifikatsiya sharoitlari qat'iy takrorlanadi.

Absorbsiya va o'tkazuvchanlik:

$$T = \frac{I}{I_0}$$

$$A = \lg \frac{I_0}{I} = -\lg T$$

Ikki komponentli aralashma uchun ikki to'liq uzunlikda:

$$A(\lambda_1) = k_{11} c_1 + k_{12} c_2$$

$$A(\lambda_2) = k_{21} c_1 + k_{22} c_2$$

Bu tizimni yechib, c_1 va c_2 topiladi:

$$c_1 = \frac{A_1 k_{22} - A_2 k_{12}}{k_{11} k_{22} - k_{12} k_{21}}$$

$$c_2 = \frac{A_2 k_{11} - A_1 k_{21}}{k_{11} k_{22} - k_{12} k_{21}}$$

Aniqlash va miqdoriy aniqlash chegaralari:

$$LOD = 3,3 \cdot \frac{s}{a}$$

$$LOQ = 10 \cdot \frac{s}{a}$$

Bu yerda s — past darajadagi signalning standart og'ishi, a — kalibrlash chizig'ining og'ishi.

Qayta takrorlanish bahosi:

$$RSD(\%) = 100 \cdot s_r / c$$

Xatolik manbalari va ularni kamaytirish. Asbobiy: tarqalgan nur, spektral yoriq kengligi noto'g'ri tanlovi, detektor to'yinganligi, monoxromatorning to'liq uzunligi aniqligi. Yechim: mos yoriq kengligini tanlash, past yoki yuqori diapazonlarda mos detektor rejimi, to'liq uzunligini tekshirish va sozlash.

Optik: kyuvet iflosligi, devorlarida timalish, pufakchalar, dispers zarrachalar. Yechim: tozalangan kyuvet, filtratsiya yoki markazdan qochma usuli, pufakchalarni yo'qotish.

Kimyoviy: pH va erituvchi ta'siri, komplekslanish, oksidlanish yoki gidroliz, yorug'likka sezgirlik. Yechim: mos bufer, inert muhit, stabilizator, qorong'ida ishlash, tezkor o'lchash.

Matritsa: yordamchi moddalar yoki qadoqlashdan o'tuvchi moddalarning ta'siri. Yechim: standart qo'shish, ichki standart, nisbat yoki hosila usullari.

Chiziqlilik: kalibrlash qatori kamida 5–7 nuqta, qoldiq tahlili va R2 bahosi. Aniqlik: takrorlanish (bir kunda, bir xil sharoit), oraliq takrorlanish (turli kun, operator). To'g'rilik: tiklanish foizi 98–102 foiz oralig'ida bo'lishi tavsiya etiladi. Tanlovchanlik: aralashmalarda o'lchash qobiliyati, izoyutilish yoki hosila yondashuvlari orqali ko'rsatiladi. Aniqlash va miqdoriy aniqlash chegaralari yuqoridagi formulalar bilan aniqlanadi. Chidamlilik: pH, erituvchi ulushi, harorat va vaqt bo'yicha o'zgarishlar ta'sirini baholash.

Ishlab chiqarish va nazoratdagi qo'llanish.

Kiruvchi xom-ashyo identifikatsiyasi, oraliq mahsulotlar tarkibini baholash, yakuniy mahsulotda faol modda miqdorini tekshirish, barqarorlik sinovlari chog'ida degradatsiya bosqichlarini kuzatish. Jarayon analitik nazorati doirasida tezkor o'lchovlar bilan texnologik parametrlar boshqariladi.

Amaliy yo'riqnoma (bosqichma-bosqich)

1. Analit uchun mos to'liq uzunliklar oralig'ini va erituvchini tanlash.
2. Taqqoslama eritma bilan asbobni nolga keltirish.
3. Standartlar qatori va noma'lum namunani tayyorlash; sharoitlarni bir xil saqlash.
4. Tanlangan λ da absorbsiya o'lchash; zarur bo'lsa bir nechta λ ni qo'llash.

5. Kalibrlash chizig'ini qurish: $A = a \cdot c + b$; noma'lum uchun c hisoblash.
6. Agar aralashma bo'lsa, ikki yoki undan ortiq λ da tenglamalar tizimini yechish yoki hosila hamda nisbat usullaridan foydalanish.
7. Validatsiya ko'rsatkichlarini tekshirish; LOD, LOQ, tiklanish, RSD hisoblash.
8. Hisobot: o'lchash sharoitlari, spektrlar, grafiklar, hisoblar, xulosalar.

Spektrofotometriya dori vositalarini aniqlab olish va miqdoriy baholashda tezkor, ishonchli va iqtisodiy yechim beradi. Absorbsiya va o'tkazuvchanlik kattaliklari asosida kalibrlash va ko'p to'lqinli yondashuvlar yordamida bir komponentli hamda aralashma tarkibidagi faol moddalarning miqdori aniqlanadi. Matritsa ta'siri mavjud bo'lganda standart qo'shish va ichki standart usullari, chiziqlar qoplanganda hosila va nisbat spektrlari, ko'p komponentli holatlarda esa ko'p to'lqinli regressiya samarali natija beradi. Sharoitlarni barqaror saqlash, xatolik manbalarini nazorat qilish va to'liq tasdiqlash talablari yuqori aniqlik va qayta takrorlanishni ta'minlaydi.

III BOB. ELEKTROKIMYOVIY TAHLIL USULLARI

3.1 Konduktometriya — eritmalarning elektr o'tkazuvchanligi asosida tahlil.

Konduktometriya — eritmalaridagi ionlarning ko'chuvchanligi va konsentratsiyasiga bog'liq holda elektr tokini o'tkazish qobiliyatini o'lchashga asoslangan analitik usul bo'lib, farmatsevtik tahlilda xom ashyo va tayyor dori shakllaridagi ionlar, qarshi ionlar, yordamchi moddalardagi qoldiq ionlar, bufer komponentlari va parchalanish mahsulotlarini tez, tejamkor hamda takrorlanadigan tarzda baholash imkonini beradi. Metodning asosi eritmaning solishtirma elektr o'tkazuvchanligi (κ) va o'tkazuvchanlikka qarama-qarshi kattalik bo'lgan solishtirma qarshilik (ρ) o'rtasidagi bog'lanishga tayanadi; o'lchashlar odatda AC (o'zgaruvchan tok) rejimida platinlangan platina yoki grafit elektrodli hujayrada, elektrod qutblanishini kamaytirish uchun mos chastota diapazonida olib boriladi. Farmatsevtik amaliyotda konduktometriya titrlash egri chiziqlarida ekvivalent nuqtalarni aniq aniqlash, suv sifatini (UMS/TOC bilan bog'lanib) nazorat qilish, qoldiq solyutlarni va ion kuchini kuzatish, polielektrolitlar va sirt-aktiv modda/missetka tizimlarini baholash, ion selektiv elektrodlarga tayanch bo'lgan potensiometrik o'lchashlarni qo'shimcha verifikatsiya qilish, shuningdek, kapillyar elektroforez yoki xromatografiya oldidan bufer tayyorlashni tekshirish kabi ko'plab vazifalarda qo'llanadi.

Konduktometrik o'lchovlarning metrologik ishonchliligi hujayra doimiysi (K_{cell}) ni aniq kalibrlash, harorat kompensasiyasi, elektrod sirtini to'g'ri tayyorlash va standart eritmalar bilan tekshirishga bog'liq. Hujayra doimiysi geometrik nisbat (L/A) bilan belgilanadi va



o'lcangan o'tkazuvchanlik (G) ni solishtirma o'tkazuvchanlikka aylantirishda foydalaniladi; amaliy kalibrlash ko'pincha $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ da KCl standartlari yordamida bajarilib, G_{std} bo'yicha $K_{\text{cell}} = \kappa_{\text{std}} / G_{\text{std}}$ aniqlanadi, so'ngra namunadagi $\kappa = K_{\text{cell}} \cdot G$ hisoblanadi. Moliya va vaqt jihatidan qulayligi, tez javob va kompleks tayyorgarlik talab qilmasligi sabab konduktometriya ko'plab farmatsevtik laboratoriyalarda skrining va joriy nazorat asbobi sifatida tanlanadi; biroq ion-ion o'zaro ta'sirlar, elektrod qutblanishi va haroratning o'zgarishi kiritishi mumkin bo'lgan xatoliklar sababli qat'iy kuzatuv va muntazam verifikatsiya zarur. Quyida metodning asosiy fizik-kimyoviy munosabatlari va farmatsevtik tahlildagi qo'llanish mexanizmlari bayon etiladi.

Eritmalar o'tkazuvchanligining nazariy modeli ion mobilligi va zaryadiga tayanadi: i-ionning harakatchanligi u_i va zaryadi z_i hamda konsentratsiyasi c_i bilan erishiladigan umumiy o'tkazuvchanlik κ — κ ionlar qo'shgan hissalarining yig'indisi sifatida tasvirlanadi; o'lchov birliklari SI tizimida $\text{S} \cdot \text{m}^{-1}$ bo'lib, farmatsevtik hisob-kitoblarda molyar (Λ_m) va ekvivalent (Λ_{eq}) o'tkazuvchanlik kabi hosila kattaliklardan keng foydalaniladi. Past konsentratsiyalarda kuchli elektrolitlar uchun Kohlrausch–Onsager cheklangan qonuni Λ_m ning konsentratsiya ildiziga chiziqli bog'liqligini beradi, zaif elektrolitlarda esa Ostvaldning suyultirish qonuni dissotsiatsiya darajasi (α) va kislota/asos dissotsiatsiya konstantasini (K_a yoki K_b) konduktometrik ma'lumotlardan topishga imkon yaratadi. Amaliy nuqtai nazardan, konduktometrik titrlashlarda ekvivalent nuqta tutash chiziqlarning kesishgan joyida aniqlanadi; bu yondashuv titrant va tahlil qilinayotgan modda (analit)ning ionlashuv xususiyatiga bog'liq ravishda turli yo'nalishdagi chiziqlarni beradi (kuchli kislota–kuchli asos, kuchli kislota–zaif asos, kuchsiz kislota–kuchli asos, cho'kma hosil qiluvchi titrlashlar va boshqalar).

Harorat o'tkazuvchanlikka sezilarli ta'sir ko'rsatadi: ionlarning viskoz muhitdagi ko'chuvchanligi ortishi tufayli κ harorat oshishi bilan ko'pincha linearlashtirilgan koeffitsiyent orqali oshadi yoki ayrim tizimlarda Arrenius turidagi eksponentensial qonuniyatga bo'ysunadi. Shuning uchun farmatsevtik amaliyotda $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ kabi ishora haroratda kalibrlash va o'lchash yoki avtomatik

harorat kompensasiyasi bilan ishlash tavsiya etiladi; eritmalar tarkibidagi kuchli ion juftlanish va assotsiatsiya hodisalari, yuqori ion kuchi sharoitida esa chiziqlilikdan chetlanishlar yuz berishi mumkin. Zanjirli o'lchovlarda hujayra doimiysi va harorat sezgirligi qayta-qayta tekshirib borilishi, elektrod sirtlari ifloslanishdan tozalanishi va qutblanish effektlari minimallashtirilishi shart.

$$\kappa = \frac{1}{\rho}$$

Solishtirma o'tkazuvchanlik va solishtirma qarshilik o'rtasidagi bog'lanish.

$$K_{cell} = \frac{L}{A}$$

Hujayra doimiysi — geometriya bo'yicha aniqlanadi (L/A).

$$\kappa = K_{cell} \cdot G; \quad G = \frac{1}{R}$$

Solishtirma o'tkazuvchanlikni o'lchangan o'tkazuvchanlikdan hisoblash.

$$\Lambda_m = \frac{\kappa}{c}$$

Molyar o'tkazuvchanlik ta'rifi ($S \cdot m^2 \cdot mol^{-1}$).

$$\Lambda_m = \Lambda_m^0 - K \sqrt{c}$$

Kohlrausch–Onsager cheklangan qonuni (kuchli elektrolitlar, past c).

$$\Lambda_m = \Lambda_m^0 - (A + B \Lambda_m^0) \sqrt{c}$$

Debye–Hückel–Onsager yondashuvi.

$$\kappa = F \sum z_i u_i c_i$$

Ion mobilligi orqali o'tkazuvchanlik (F — Faradey doimiysi).

$$\kappa_T = \kappa_{T0} [1 + \alpha (T - T0)]$$

Harorat kompensasiyasi uchun chiziqli model.

$$\kappa = \kappa_0 \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right)$$

Haroratga bog'liqlikning Arrenius ko'rinishi.

$$\alpha = \frac{\Lambda_m}{\Lambda_m^0}$$

Dissotsiatsiya darajasi α (konduktometriyadan).

$$K_a = \frac{c \alpha^2}{1 - \alpha}$$

Zaif elektrolitlar uchun K_a (Ostvald qonuni).

Konduktometrik titrlashlarning analitik kuchi titrant va analitning ionlashish xususiyatlari farqiga tayanadi. Kuchli kislota–kuchli asos juftligida (HCl–NaOH) neytrallanish jarayonida H^+ va OH^- ning yuqori ko‘chuvchanlikdagi ionlari suvga aylanib, eritmadagi umumiy o‘tkazuvchanlik ekvivalent nuqtaga yaqin kamayadi, so‘ngra ortiqcha titrant ionlari hisobiga qayta ortadi; chiziqli bo‘ylab qo‘llanilgan to‘g‘ri chiziqlar kesishmasi V_{eq} ni beradi. Kuchli kislota–zaif asos yoki kuchsiz kislota–kuchli asos juftliklarida bu profil asimmetrik bo‘lib, bufer hosil bo‘lishi, ionlashish darajasi va dissotsiatsiya konstantalari bilan belgilanadi; cho‘kma hosil qiluvchi titrlashlarda esa elektr o‘tkazuvchanlikning keskin pasayishi/oshishi kuzatiladi va ekvivalent nuqta differensial usul bilan ham aniq topiladi. Farmatsevtik tahlilda bunday titrlashlar birlamchi moddaning tozaligini, qarshi ion miqdorini, konservantlar va bufer komponentlarini miqdoriy baholashda samarali hisoblanadi.

Metodik jihatdan ishonchli natija olish uchun: (i) hujayra doimiysi K_{cell} ni $25^\circ C$ da KCl eritmalar (masalan, 0,01; 0,1; 1,0 mol·L⁻¹) bilan kalibrlash; (ii) haroratni $\pm 0,1^\circ C$ aniqlikda barqaror ushlab turish yoki avtomatik kompensasiyadan foydalanish; (iii) elektrod sirtini platinizatsiya qilish, ifloslanishni HNO_3/HCl /etanol sikllari bilan ketkazish; (iv) AC chastotasini qutblanishni kamaytiruvchi optimal sohada tanlash; (v) matritsa effektlarini (yuqori ion kuchi, sirt-aktiv moddalar, oqsillar) baholash va zaruratda suyultirish/shablon-matritsa bilan moslashtirish kabi protokollar tavsiya etiladi. Konduktometriya yengil avtomatlashtiriladi: oqim-xujayralar, robotlashtirilgan titrant berish, LIMS/ELN bilan integratsiya va onlayn monitoring farmatsevtik ishlab chiqarish (PAT) zanjiriga qo‘shishni osonlashtiradi.

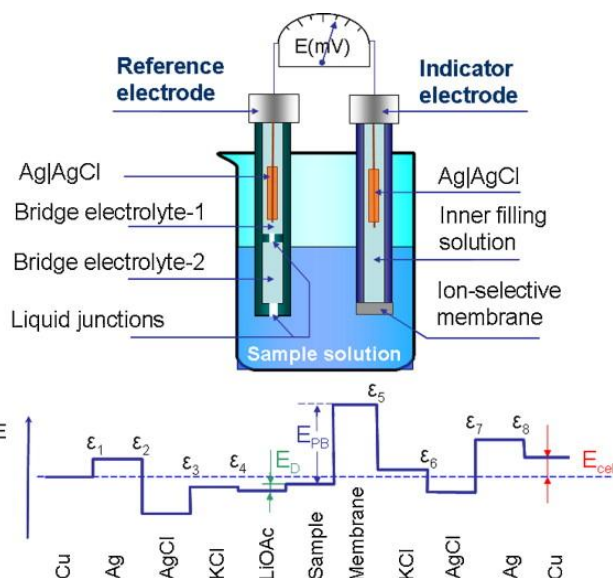
Qo‘llanishlar spektri keng: suv va erituvchilarni sifat nazorati (ultra toza suvda $\kappa \approx 0,055 \mu S \cdot cm^{-1}$ atrofida), qoldiq ionlar monitoringi, dori tuzlarida qarshi ionlarni miqdoriy baholash, tampon eritmalar tayyorlashning verifikatsiyasi, ion

almashinish jarayonlarini kuzatish, polielektrolit titrlashlari, sirt-aktiv modda CMC (kritik missetka konsentratsiyasi) nuqtasini topish, gel va yarim qattiq shakllarda ion ko'chuvchanligiga bog'liq o'zgarishlarni karlash. Konduktometriya ko'pincha potensimetriya, spektrofotometriya yoki xromatografiya bilan birga qo'llanib, qaror qabul qilishni kuchaytiradi; masalan, LC-MS bilan ifloslanish profilini aniqlab, konduktometriya bilan ion kuchini real vaqtda nazorat qilish orqali barqaror ajratish sharoitlari tanlanadi.

3.2 Potensimetriya — ion-selektiv elektrodlar yordamida o'lchash.

Potensimetriya — eritmadagi maqsad ion faolligiga (a_i) bog'liq ravishda elektrod potensialini o'lchashga asoslangan usul bo'lib, farmatsevtik tahlilda pH, pNa, pK, pCa, halidlar, NH_4^+ , NO_3^- , ClO_4^- , organik kation va anionlar uchun yuqori tezlikda, tejamkorlikda va muhitni deyarli buzmasdan ishlaydi. Ishchi elektrod (ion-selektiv elektrod, ISE) membranasi maqsad ion bilan selektiv o'zaro ta'sirga kirishadi; mos yozuv elektrod (Ag/AgCl yoki kalomel) esa barqaror potensial manbai vazifasini bajaradi. O'lchov natijasi Nernst qonuniga bo'ysunadi va logaritmik javob berishi sababli kalibr lash $\log a_i$ yoki p_{Ion} ko'rinishida olib boriladi; bu yerda faollik-konsentratsiya farqi Debye–Hückel yondashuvlari bilan hisobga olinadi. Suyuqliklar chegarasidagi birikish potentsiali (LJP) mavjud bo'lishi mumkinligi sababli, ion kuchi moslashtiriladi (ISA), tuz ko'prigi ishlatiladi va harorat barqaror saqlanadi; shunda qiyalik S nazariy qiymatlarga yaqin bo'ladi.

ISE turlari: shisha (pH), qattiq holatli (LaF_3 asosidagi F^- , Ag_2S asosidagi $\text{S}^{2-}/\text{Cl}^-$), polimer (PVC) matritsali suyuq membranalar (ionoforlar: valinomitsin K^+ uchun, 18-toj-6 NH_4^+ uchun, kalsiferofer Ca^{2+} uchun) va



nano/kompozit qatlamlar. Membrana sathi va ichki bog‘lanishlar maqsad ionning kimyoviy potensialida o‘zgarish keltirib chiqaradi; selektivlik Nikolsky–Eyzman tenglamasi orqali jalb ionlar ta’siri bilan ifodalanadi. Amaliyotda elektrolarni konditsiyalash, yuzani tozalash/regeneratsiya, ichki eritmani yangilash, quruq saqlanganda qayta namlash, haroratni ($\pm 0,1$ °C) barqaror ushlab turish qat’iy bajariladi; aks holda qiyalik pasayishi, drift va histereziya kuzatiladi. Kalibrlash odatda uch yoki undan ortiq nuqtada, log-diapazonda, $r^2 \geq 0,995$ sharti va S nazariyadan $\pm(2-3)$ mV/dec doirasida tekshiriladi.

Standart qo‘shish yondashuvi matritsa effektlarini kompensatsiyalashda samarali: $\Delta E = S \log(a_2/a_1)$ munosabati orqali noma’lum faollik/konsentratsiya topiladi, hajm kengayishi tuzatmasi kiritiladi. Likvid birikish potentsiali Henderson tenglamasi bilan baholanadi va ion kuchi farqi katta bo‘lgan eritmalar orasida sezilarli bo‘lishi mumkin; mos yozuv elektrod konfiguratsiyasi (KCl gel ko‘prik) va fon elektrolit tanlovi bu effektini kamaytiradi. Farmatsevtik matritsalarida potensimetriya buferlarni verifikatsiya qilish, qarshi ionlar (mas., Cl^-) miqdorini baholash, $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Ca}^{2+}$ nisbatlarini kuzatish, barqarorlik jarayonlarida pH/pIon profilini real vaqt monitoringi, hamda PAT tizimiga signal uzatish uchun muvaffaqiyatli qo‘llanadi; ko‘pincha UV/IR, konduktometriya va LC/CE bilan birgalikda ishlatiladi.

$$E = E_0 + \frac{RT}{zF} \ln a_i$$

Nernst (tabiiy logarifm).

$$E = E_0 + \frac{2.303 RT}{zF} \log_{10} a_i$$

Nernst (o‘nli logarifm).

$$S = \frac{2.303 RT}{zF}$$

Nazariy qiyalik S.

$$E = E_0 + \frac{RT}{z_i F} \ln (a_i + \sum K_{i,j}^{pot} (a_j)^{z_{-i}/z_{-j}})$$

Nikolsky–Eyzman tenglamasi.

$$E_j = \frac{RT}{F} \sum (t_i z_i) \ln \left(\frac{a_{i,2}}{a_{i,1}} \right)$$

Henderson — suyuqliklar chegarasi potentsiali.

$$I = \frac{1}{2} \sum c_i (z_i)^2$$

Ion kuchi I.

$$\log_{10} \gamma_i = - \frac{A (z_i)^2 \sqrt{I}}{1 + B a_i \sqrt{I}}$$

Kengaytirilgan Debye–Hückel.

$$\Delta E = S \log \left(\frac{a_2}{a_1} \right)$$

Ikki nuqta munosabati.

$$pH = - \log_{10} a_{H^+}$$

pH ta’rifi.

pH o‘lchovida shisha elektrodning ish harorati oynasi, ishqoriy xato (Na^+ interferensiyasi), kislota xatosi, namlanish qatlamining tiklanishi va membrana qarish jarayoni nazorat qilinadi; F^- elektrod uchun esa komplekslanish (Al^{3+} , Fe^{3+}) hamda pH ga bog‘liq HF/F^- muvozanatlari selektivlikka ta’sir etishi mumkin. Selektivlik koeffitsientlari $K^{\text{pot}}_{i,j}$ ni taqqoslashda IUPAC protokollaridan (SSM, FIM, MTM) foydalanish maqsadga muvofiq; kalibrlash ko‘pincha fonning mos ion kuchi sharoitida olib boriladi va faollik-konsentratsiya o‘zgartirishlar Debye–Hückel parametrlariga asoslanadi. Elektrodlararo qiyoslash va qurilmalararo transfer jarayonida nazorat grafigi (Shewhart, CUSUM) yuritilib, drift va og‘ishlar erta aniqlanadi; audit izi, versiyalash va qayta ishlab chiqariluvchan skriptlar (LIMS/ELN) laboratoriya integritetini ta’minlaydi.

Yakuniy xulosa sifatida, potensimetriya farmatsevtik tahlilda yuqori selektivlik, tez o‘lchov, arzon ekspluatatsiya va kam resurs talabi bilan ajralib turadi. Ion-selektiv elektrodning to‘g‘ri tanlovi, membrana kimyosi va konditsiyasi, kalibrlash strategiyasi, LJP va ion kuchini boshqarish, haroratni barqarorlashtirish hamda ma’lumotlarni to‘g‘ri talqin qilish orqali usul pH/pIon monitoringidan

tortib, qarshi ionlarni miqdoriy baholash va jarayon analitik texnologiyasidagi real vaqt bosqaruviga qadar keng ko'lamda samarali qo'llanadi; bu esa QbD/PAT/RTRT falsafasi bilan uyg'unlashgan holda dori vositalari sifatini ishonchli kafolatlashga xizmat qiladi.

3.3 Voltammetriya, amperometriya va polarografiya asoslari.

Elektrokimyoviy tahlilning voltammetriya, amperometriya va polarografiya yo'nalishlari farmatsevtik analitikada qator afzalliklari bilan ajralib turadi: past deteksiya chegaralari, yuqori selektivlik, tezkor javob, murakkab matritsalarda ham sezgirlikni saqlash, shuningdek kam miqdordagi erituvchi va reaktivlar bilan ishlash imkoniyati. Voltammetriyada elektrod potentsiali vaqt bo'yicha boshqarilib (chiziqli skan, siklik, kvadrat-to'liqin, differensial puls, anod/kathod puls), oqim javobi ($i-E$) yozib olinadi; amperometriyada esa potentsial ma'lum qiymatda ushlab turilib, vaqtga bog'liq tok signalidan konsentratsiya aniqlanadi; polarografiya esa tarixan tomchilovchi simob elektrod (DME) yoki osilib turgan simob tomchisi (HMDE) kabi simob elektrodlarida potentsialni o'zgartirib, diffuzion tok platasini qayd etishga tayanadi. Jarayonlar mexanizmi massa ko'chishi (diffuziya, konveksiya, migratsiya), elektron almashinuvi (kinetika) va yuzadagi jarayonlar (adsorbsiya, kataliz) o'rtasidagi muvozanat bilan belgilanadi; qo'llaniladigan tayanch elektrolit migratsiyani so'ndiradi, massako'chish asosan diffuziya bilan cheklanadi, shunda oqim analit konsentratsiyasining to'g'ridan-to'g'ri funksiyasi sifatida o'lchanadi. Farmatsevtik misollarga askorbin kislota, paratsetamol, kofein, lidokain, antioksidantlar va og'ir metallar izlari kiradi; yuqori selektivlik uchun modifikatsiyalangan uglerod elektrod (nafion, MWCNT, grafen, oltin/kumush nanozarrachalar) qo'llanadi.

Siklik voltammetriya (SV, CV) elektrodalarda qaytariladigan va qaytarilmaydigan jarayonlarning diagnostikasi uchun juda qulay: pikka to'g'ri keluvchi tok (i_p) skan tezligi (v) ning kvadrat ildiziga bog'liq bo'lib, diffuzion boshqariladigan jarayonlarda Randles-Sevcik munosabatiga bo'ysunadi; reversibil jarayonlarda anod va katod pik potentsiallari orasidagi farq nazariy qiymatga yaqin

bo‘ladi, kvazireversibil va kinetik cheklanishda esa ΔE_p kengayadi. Amperometriyaning chronoamperometriya ko‘rinishida Cottrell qonuni amal qiladi — tok vaqtning kvadrat ildiziga teskari proporsional; bu diffuzion qatlamning rivojlanishi bilan tushuntiriladi. Polarografiya diffuzion tok (i_d) Ilković tenglamasi bilan ifodalanib, DME tomchisining massa oqimi parametrlariga (merkuriy oqish tezligi m va tomchi vaqti t) bog‘liq; konstantlar 25 °C da amaliy qulay ko‘rinishga keltiriladi. Rotatsion disk elektrodda (RDE) Levich tenglamasi konvektiv-diffuzion chegaradagi limit tokni beradi; Koutecký–Levich tahlili esa kinetik va diffuzion hissalarini ajratishga xizmat qiladi.

Elektrod jarayonlarining umumlashgan tavsifi Butler–Volmer tenglamasi bilan beriladi; bu tenglama ortiqcha potensial (η) ostida anod va katod yo‘nalishlaridagi zaryad almashinuvi tezliklarining eksponensial yig‘indisini ifodalaydi. Katta $|\eta|$ sharoitida Tafel tenglamalari amal qiladi va $\log i - \eta$ chiziqlarining qiyaligi (b) zaryad almashinuvi koeffitsienti (α) va elektronlar soni (n) bilan bog‘liq; ushbu parametrlar elektrod kinetikasini miqdoriy tahlil qilish, katalizatorlar samaradorligini taqqoslash va yuzaning o‘zgarishlarini kuzatishda ishlatiladi. Amaliy o‘lchovlarda eritmaning qarshiligi (R_u) sabab bo‘ladigan ohmik tushish (iR drop) kompensatsiya qilinishi lozim; aks holda o‘lchangan potensial haqiqiy elektrod potensialidan chetlashadi. Shu bilan birga, qo‘sh zaryad qatlamini zaryadlash toki (i_c) fon signali sifatida mavjud bo‘lib, differensial puls va kvadrat-to‘lqin voltammetriyada $i_f - i_c$ ajratilishi sezgirlikni oshiradi; standart qo‘shish usuli, fon moslashtirish va blank o‘lchovlar farmatsevtik matritsalarda tiklanishni (recovery) nazorat qilishda muhimdir.

$$i = i_0 \left[\exp\left(\frac{\alpha n F \eta}{R T}\right) - \exp\left(-\frac{(1 - \alpha) n F \eta}{R T}\right) \right]$$

Butler–Volmer tenglamasi — elektrod kinetikasi.

$$\eta = \frac{2.303 R T}{\alpha n F} \log_{10} \left(\frac{i}{i_0} \right)$$

Tafel tenglamasi — kinetik parametrlar.

$$i_p = 2.69 \times 10^5 (n)^{3/2} A (D)^{1/2} C (v)^{1/2}$$

Randles–Sevcik — reversibil diffuziya boshqaruvida (25 °C).

$$i(t) = n F A C \left(\frac{D}{\pi t}\right)^{1/2}$$

Cottrell qonuni — chronoamperometriya.

$$i_d = k n (D)^{1/2} (m)^{2/3} (t)^{1/6} C; \quad k \approx 607$$

Ilković tenglamasi — DME polarografiya (μA, 25 °C).

$$i_L = 0.620 n F A (D)^{2/3} (\omega)^{1/2} (v)^{-1/6} C$$

Levich tenglamasi — konvektiv-diffuzion limit toki (RDE).

$$\frac{1}{i} = \frac{1}{i_k} + \frac{1}{i_L}$$

Koutecký–Levich — kinetik va diffuzion hissalar.

$$E_{true} = E_{meas} - i R_u$$

Ohmik tushish (iR) kompensatsiyasi.

$$m = \frac{M i t}{n F}$$

Faradey qonuni — elektroliz massasi.

Amaliy jihatdan, voltammetrik/ amperometrik metodlarni farmatsevtik matritsalariga moslashtirishda tayanch elektrolit tanlovi (ion kuchi va pH barqarorligi), eruvchan kislorodning yo‘qotilishi (azot bilan puflash), yuzaning faolligi va ifloslanishdan tozaligi, adsorbsiya va homila qatlamdagi katalitik reaksiyalarni nazorat qilish muhimdir. Skan parametrlari (boshlang‘ich E, tugash E, qaytish E, skan tezligi v, puls amplitudasi, bosqich vaqti), elektrod materiali (shisha uglerod, bor bilan doplangan olmos, oltin, platina, pastali ekranga bosilgan elektrodleri) hamda modifikatsiyalar (nafion qatlami, metall oksid/nanozarrachali kataliz, molekulyar impressiyalangan polimerlar) signaldagi analitik va fon komponentlar nisbatini keskin yaxshilaydi. Kalibrlashda logaritmik yoki kvadratik regressiyalar emas, fizik-kimyoviy asoslangan modellarga (Randles–Sevcik, Cottrell) tayangan holda chiziqlilik intervali tanlanadi; loyqa matritsalarida standart qo‘shish va tiklanish testlari ustuvor. LOD/LOQ bahosida signal-shovqin, blank

dispersiyasi va qat'iy protokollar (ICH Q2(R2)) qo'llanadi; tizim yaroqliligi testlari (pik simmetriyasi, fon oqimi barqarorligi, reproduksiyalilik) muntazam yuritiladi. Zamonaviy yo'nalishlar: mikroelektrod massivlari va ekranga bosilgan portativ sensorlar bilan joyida (on-site) tezkor skrining; mikrofluidik lab-on-chip platformalarida aralashtirish-reaksiya-deteksiya integratsiyasi; kvadrat-to'lqin va differensial puls voltammetriyada $i_f - i_c$ ajratish orqali sub- μ M diapazonga tushish; oqim injeksion amperometriyada katalitik marker reaksiyalar yordamida selektivlikni oshirish; elektrokimyoviy oksidlanishdan oldingi ekstraksiya yoki kimyoviy derivatizatsiya orqali signallarni kuchaytirish; sun'iy intellekt yordamida CV egrilarini klasifikatsiya qilish, ΔE_p va i_p nisbatlaridan mexanizmni avtomatik chiqarish, drift va yuzaning ifloslanishini onlayn nazorat qilish. Jarayon analitik texnologiyasi (PAT) kontekstida amperometrik/galvanostatik sensorlar real vaqt monitoringi uchun ishlatilib, RTRT yechimlariga xizmat qiladi; regulyatorga moslik uchun audit izi, versiyalash, kalibrlash transferi va MLOps jarayonlari bilan birga, natijalar izchil va qayta ishlab chiqariluvchan shaklda taqdim etiladi.

3.4 Elektrokimyoviy usullarning sezgirliги, aniqligi va afzalliklari

Elektrokimyoviy tahlil usullari – voltammetriya, amperometriya, potensiometriya, konduktometriya va polarografiya – farmatsevtik sohada sezgirlik, aniqlik, tezkorlik va resurstejamkorlik jihatidan alohida o'rin egallaydi; bu usullar kam hajmdagi namunalar bilan ishlash, onlayn/inline nazoratni yo'lga qo'yish, yashil analitika tamoyillariga mos ravishda erituvchi sarfini kamaytirish hamda portativ sensorlar orqali logistik zanjir bo'ylab autentifikatsiyani ta'minlashga imkon beradi. Sezgirlikning oshishi, avvalo, signal hosil bo'lish mexanizmini – elektron almashinuvi kinetikasi, massako'chish chegaralari va sirt jarayonlari – to'g'ri boshqarish bilan bog'liq: diffuzion boshqaruvda Randles-Sevcik munosabati bo'yicha piktoki skan tezligining kvadrat ildiziga proporsional, chronoamperometriyada esa Cottrell qonuni bo'yicha vaqtning kvadrat ildiziga teskari proporsional bo'ladi; konvektiv rejimda Levich tenglamasi bilan limit tok ifodalanadi. Stripping voltammetriya kabi jamlashga (prekonstentratsiya)

asoslangan texnikalar, adsorptiv boyitish yoki elektrotodanlanish bosqichi orqali analitni to'plash va keyin differensial puls yoki kvadrat-to'ldirish rejimida yechish (stripping) sezgirlikni $\text{sub-}\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ darajasigacha tushirishi mumkin; bu farmatsevtik ifloslanishlar, og'ir metall izlari va faol modda degradantlarini iz darajada aniqlashda katta afzallik beradi. Shu bilan birga, signal–shovqin (S/N) ning nazorati, blank dispersiyasi, ohmik tushish (iR drop)ni kompensatsiya qilish, qo'sh zaryad qatlami toki (i_c) ni kamaytirish hamda fonni moslashtirish (background matching) aniqlik va takrorlanuvchanlikni sezilarli yaxshilaydi.

Aniqlik (trueness) va to'g'rilik (accuracy) ko'pincha kalibrlashning fizik-kimyoviy modelga asoslanganligi bilan ta'minlanadi: masalan, CV da diffuzion boshqaruv uchun Randles–Sevcik, chronoamperometriyada Cottrell, RDE da Levich, kinetik cheklanishda esa Koutecký–Levich yondashuvlari mos ravishda qo'llanadi; potensiometriyada Nernst va Nikolsky–Eyzman, konduktometriyada Kohlrausch va Ostvald qonunlari asosiy tayanch hisoblanadi. Kalibrlash chiziqli bo'lmagan hollarda transformatsiya qilish o'rniga, fizik ma'noga ega parametrlar bo'yicha moslashgan regressiyalar tanlanadi; blank dispersiyasi va matritsa effekti kuchli bo'lganda standart qo'shish protokoli ustuvor bo'ladi. Validatsiya ICH Q2(R2) talablariga ko'ra chiziqlilik, chiziqlilik oralig'i, aniqlik (recovery), takrorlanuvchanlik (repeatability), oraliq aniqlik (intermediate precision), barqarorlik va xususiy (selectivity) ko'rsatkichlari bo'yicha hujjatlashtiriladi; noaniqlik byudjeti komponentlari kalibrlash qiyaligi va kesishishining standart xatoliklari, o'lchov shovqini, elektrod yuzasi variabelligi, harorat tebranishi hamda hajm/konsentratsiya tayyorlashdagi xatoliklarni o'z ichiga oladi. Kengaytirilgan noaniqlik $U = k \cdot u_c(y)$ bilan baholanadi va usulga oid qaror qabul qilish chegaralari (tahlilning izchil ishlash zonasi) aniqlanadi.

Sezgirlikni oshirishning amaliy yo'llari: (i) yuzani modifikatsiya qilish – shisha uglerodga nafion, grafen/MWCNT, oltin/kumush nanozarrachalar, metall-oksid katalizatorlar, molekulyar impressiyalangan polimerlar qatlami bilan qoplash; (ii) massako'chishni kuchaytirish – RDE/RRDE, mikroelektrod massivlari yoki mikrofluidik kanal oqimlari orqali diffuzion qatlamni yupqatish; (iii) jamlash –

adsorptiv yoki amalgam/berk qotishma fazaga to'planish (anod/kathod stripping); (iv) kimyoviy derivatizatsiya – elektroaktiv yorliqlar yordamida selektivlik va signal amplitudasini oshirish; (v) fonni moslashtirish – bufer pH, ion kuchi, organik qo'shimchalar (ACN/MeOH) va eruvchan kislorodni kamaytirish (N_2 bilan puflash); (vi) iR kompensatsiya va elektrokimyoviy tozalash (potential cycling) orqali yuzadagi ifloslanishlarni ketkazish. Shuningdek, elektrodda adsorptsiya izotermalari (Langmuir, Temkin) bo'yicha parametrlarni tanlash adsorptiv stripping sezgirligini maksimallashtiradi; cheklangan joylarda kino diffuziyasi va kinetik to'siqlarni yengish uchun puls rejimlari tanlanadi. Bu yondashuvlar farmatsevtik matritsalarda – siroplar, inyeksiya eritmalari, kremlar/gel-asoslar, tabletkalardagi ekstraktlar – fon aralashmalar ta'sirini kamaytirib, past LOD/LOQ qiymatlarini ta'minlaydi.

Aniqlik va takrorlanuvchanlikni ta'minlashda o'lchash zanjirining har bir bo'g'ini muhim: elektrod materialini to'g'ri tanlash (bor bilan doplangan olmos – keng potensial oynasi, oltin – tiol/oltingugurt kimyosi, platina – katalitik faollik, shisha uglerod – universal sirt), tayanch elektrolit va buferni moslashtirish (pH, ion kuchi, viskozlik), eruvchan kislorodni minimallashtirish, haroratni barqaror tutish, namuna tayyorlashdagi massiv va hajm xatolarini nazorat qilish. Uskunaviy parametrlar ham kalit rol o'ynaydi: skan tezligi, puls amplitudasi va kengligi, bosqich vaqti, RDE aylanish tezligi, hujayra geometriyasi, masofa va aralashtirish mexanikasi kabi omillar takrorlanish ustidan ta'sir ko'rsatadi. LIMS/ELN tizimlari bilan integratsiya qilingan protokollar audit izi, versiyalash va qayta ishlab chiqariluvchanlikni kafolatlaydi; Shewhart yoki CUSUM nazorat grafigi driftidagi o'zgarishlarni erta aniqlab, profilaktik xizmat ko'rsatish (electrode polishing/konditsiyalash)ni rejalashtirishga yordam beradi.

Selektivlik – elektrokimyoviy usullarning yana bir kuchli tomoni. Potensial oynani, komplekslovchi reagentlarni, pH va ion kuchini tanlab, aralashuvchi komponentlar oksidlanish/qaytarilish potenciallarini farqlash, shuningdek, elektrod modifikatsiyasi orqali maqsad analit adsorbsiyasini imtiyozli qilish mumkin. Kvadrat-to'lqin va differensial puls voltammetriyada zaryad qatlami fonini

differential ajratish, stripping bosqichida vaqtga va potensialga tanlangan rejim qo'llash, amperometriyada katalitik marker reaksiyalar (enzim, mediatori bo'lgan tizimlar) bilan ishlash selektivlikni oshiradi. Farmatsevtik tahlilda bu yondashuvlar paratsetamol/askorbin kislota/kofein kabi birgalikdagi faol moddalarda piktlarning farqlanishini yaxshilash, polifenollar va antioksidantlarni indekslash, stabilitiy testlarida oksidlanish degradantlarini kuzatish imkonini beradi; og'ir metall izlarini stripping rejimida aniqlash esa xavfsizlikni kafolatlaydi.

Noaniqlik byudjeti yondashuvi usulning umumiy aniqligini sifatli baholashga imkon beradi: birlashtirilgan standart noaniqlik $u_c(y)$ xatoliklar tarqalishi qoidasiga muvofiq komponentlar kvadratlari yig'indisi ildizidan hisoblanadi; yirik hissalar – kalibrlash qiyaligi va kesishish noaniqligi, elektrod sirtining variabelligi, harorat tebranishi, blank shovqin dispersiyasi – alohida baholanadi. Kengaytirilgan noaniqlik $U = k \cdot u_c(y)$ (odatda $k \approx 2$) qaror qabul qilishda ishonch darajasini belgilaydi; LOD/LOQ $3\sigma/m$ va $10\sigma/m$ mezonlariga tayangan holda baholanadi (σ — blank dispersiyasi, m — kalibrlash qiyaligi). LOD/LOQ amaliy bahosida signal-shovqin ko'rsatkichi (S/N) ham ishlatiladi; quyi diapazonlarda blankga sezgir transformatsiyalar va foiziy tiklanish (recovery) testlari muhim. Matritsa effektini standart qo'shish bilan kompensatsiya qilish, yot piktlarni elektro-filtrlash (potensial oynani toraytirish) hamda moslashtirilgan buferlardan foydalanish yakuniy noaniqlikni kamaytiradi.

Elektrokimyoviy usullarning afzalliklari: (i) past LOD/LOQ va keng dinamik diapazon – stripping voltammetriya va puls rejimlari bilan sub- μM hatto nM darajalar; (ii) tezkorlik – sekundlar/minutlar ichida natija; (iii) portativlik va kam energiya talabi – dala sharoitida autentifikatsiya; (iv) yashil analitika – kam erituvchi, past chiqindi; (v) jarayon bilan bevosita integratsiya – PAT/RTRT; (vi) qisman sarf-arzon asboblari – mikroelektrodlar, ekranga bosilgan elektrodlar; (vii) kuchli selektivlik va moslashtirish – membrana kimyosi va sirt modifikatsiyasi orqali. Cheklovlar ham mavjud: yuzaning ifloslanishi va passivlanishi, eruvchan kislorod aralashuvi, iR tushish, drift; ammo to'g'ri protokollar (tozalash, puflash, kompensatsiya, nazorat grafigi) bilan bularni boshqarish mumkin. Farmatsevtik

validatsiya jarayonida elektrokimyoviy usullari, spektral va xromatografik usullar bilan birgalikda, qaror qabul qilish ishonchligini oshiradi va ko'p atributli monitoring (MAM) konsepsiyasiga mantiqan ulanadi.

Zamonaviy tendensiyalar ichida mikrofluidik lab-on-chip tizimlari bilan voltammetriya/amperometriyani integratsiya qilish, AI yordamida CV egrilaridan mexanizmni avtomatik chiqarish, real vaqt driftini kuzatish va iR kompensatsiyasini adaptiv boshqarish, RRDE orqali katalitik sikllarni (mediatorlar, redoks-davra) tahlil qilish, enzimatik amperometriyada nafas oluvchi elektrodalarda kislorod iste'molini differensial usullar bilan o'lchash, aptamer-asosli elektrokimyoviy sensorlarda kvadrat-to'liq rejimi orqali molekulyar tanib olishni signalga o'girish, va nihoyat, ekranga bosilgan elektrodlar yordamida bir martalik, sterillanadigan test-striplarga o'tish kabilar bor. Bu yondashuvlar ishlab chiqarish chizig'idagi RTRT talablarini qondirishga, resurs sarfini kamaytirishga va izchil sifatni ta'minlashga xizmat qiladi; regulyatorga moslik uchun esa audit izi, model hayot aylanishi va kalibrlash transferi siyosatlari bilan qo'llab-quvvatlanadi.

Yakuniy jihatdan, elektrokimyoviy usullar farmatsevtik tahlilda strategik o'rinni egallab, past xarajatli va yuqori ishonchlilikdagi nazoratni ta'minlaydi. Ular yordamida dori vositalari tarkibi, ifloslanishlar, degradantlar, konservantlar, ion tarkibi va fiziokimyoviy parametrlar tez va aniq baholanadi; stripping va puls rejimlari orqali past konsentratsiyalar ham muammosiz aniqlanadi. Asbob-uskunalar, sirt kimyosi va ma'lumotlar tahlilini uyg'unlashtirgan holda sezgirlikni maksimallashtirish va umumiy noaniqlikni minimallashtirish mumkin; shu bois elektrokimyoviy usullar QbD/PAT falsafasi, yashil analitika va raqamli laboratoriyalar bilan birga farmatsevtik sifat tizimining ajralmas qismi bo'lib qoladi.

$$S/N = \frac{H}{\sigma}$$

Signal–shovqin nisbati (S/N).

$$LOD = \frac{3 \sigma}{m}$$

Aniqlash chegarasi (LOD) — blank dispersiyasi σ va qiyalik m .

$$LOQ = \frac{10 \sigma}{m}$$

Miqdoriy chegarasi (LOQ).

$$i_p = 2.69 \times 10^5 (n)^{3/2} A (D)^{1/2} C (v)^{1/2}$$

Randles–Sevcik — diffuziya boshqaruvi (25 °C).

$$i(t) = n F A C \left(\frac{D}{\pi t}\right)^{1/2}$$

Cottrell qonuni — chronoamperometriya.

$$i_L = 0.620 n F A (D)^{2/3} (\omega)^{1/2} (v)^{-1/6} C$$

Levich — konvektiv-diffuzion limit toki.

$$\frac{1}{i} = \frac{1}{i_k} + \frac{1}{i_L}$$

Koutecký–Levich — kinetik/diffuzion ajratish.

$$E_{true} = E_{meas} - i R_u$$

Ohmik tushish (iR) kompensatsiyasi.

$$u_{c(y)} = \sqrt{\Sigma (\partial y / \partial x_i)^2 (u(x_i))^2}$$

Xatoliklar tarqalishi bo'yicha birlashtirilgan noaniqlik.

$$RSD(\%) = 100 \cdot \frac{s}{\bar{y}}$$

Takrorlanuvchanlik ko'rsatkichi (RSD).

$$\Gamma = \frac{\Gamma_{max} K C}{1 + K C}$$

Langmuir izotermasi — adsorptiv boyitish modeli.

$$C_x = \frac{C_s \Delta E}{E_2 - E_1}$$

Standart qo'shishning kontseptual ifodasi (turli rejimlarda moslashtiriladi).

$$\eta = \frac{2.303 R T}{\alpha n F} \log_{10} \left(\frac{i}{i_0}\right)$$

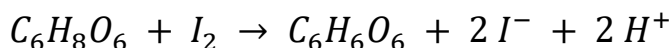
Tafel tenglamasi — kinetik parametrlar va kataliz bahosi.

3.5. Amaliy misollar: askorbin kislota, lidokain, NaCl tahlili.

Ushbu bo'limda farmatsevtik tahlilning amaliy jihatlari uchta tipik ob'ekt misolida keng qamrovda ko'rib chiqiladi: antioksidant sifatida keng tarqalgan askorbin kislota (vitamin C), mahalliy og'riqsizlantiruvchi sifatida ishlatiladigan lidokain (odatda lidokain gidroxlorig shaklida), hamda keng qo'llaniladigan noorganik elektrolit NaCl. Mazkur uch ob'ekt kimyoviy tabiat, ionlashish xususiyati, matritsa va tahlil sharoitiga ko'ra keskin farq qiladi, shu bois turli analitik platformalardan oqilona foydalanish, protokolni matritsa ta'sirlariga moslashtirish, kalibrlash strategiyasini to'g'ri tanlash va noaniqlik byudjetini boshqarish tamoyillari amaliy qiymat kasb etadi. Askorbin kislota kuchli qaytaruvchi bo'lib, iodometriya, DCPIP spektrofotometriyasi, voltammetriya va HPLC-UV/HRMS usullarida ishonchli aniqlanadi; lidokain esa bazik xossali organik birikma sifatida no-suvli muhitda perxlorat kislota bilan potensiometrlik titrlash, HPLC-UV/FLD, kapillyar elektroforez hamda amperometrik deteksiyalar uchun qulay, shu bilan birga biorelevant matritsalarida pH-taqsimlanish ham muhim rol o'ynaydi; NaCl esa konduktometrik titrlash (AgNO_3 bilan cho'kma hosil qilib), Mohr/Volhard/Fajans argentometriyalari, ion-selektiv elektrodlar (Cl^- yoki Ag^+) va ICP-OES kabi usullar bilan kuzatiladi. Quyida har bir analit bo'yicha qadam-banoqadam amaliy protokollar, interferensiyalar va xatolik manbalari, validatsiya ko'rsatkichlari hamda hisob-kitob formulalari bayon etiladi.

Askorbin kislota (L-askorbat) kuchli qaytaruvchi bo'lib, suvli eritmada pH ga bog'liq ionlashish holatlarida mavjud; antioksidant xossasi tufayli oson oksidlanadi va farmatsevtik preparatlar hamda ovqat qo'shimchalarida asosiy faol komponent sifatida uchraydi. Iodometriyada askorbat I_2 ni I^- ga qaytaradi; shu sababli teskari yo'nalishda ekvimolyar stoixiyometriya yuz beradi va aniqlash yuqori selektivlikda olib boriladi. DCPIP (2,6-dixlorofenolindofenol) bilan spektral yondashuvda esa oksidlangan bo'yoq askorbat tomonidan qaytarilib, rangi yo'qoladi; ayni paytda bo'yoq ortiqcha qilinganida o'zgarishlar spektrofotometrik ravishda qayd etiladi. Voltammetriyaga kelsak, askorbat anodda past potentsiallardayoq oksidlanadi; differensial puls yoki kvadrat-to'lqin rejimlari

fon-zaryad tokini differensial ajratib, past LOD/LOQ ni ta'minlaydi. HPLC-UV/FLD platformalarida esa 245–265 nm diapazonida yutilish cho'qqisi kuzatiladi; HRMS bilan birga dehidroaskorbat hosil bo'lishi va degradantlar monitoringi kuchaytiriladi. Namuna tayyorlashda SO₂ yoki metall ionlari katalizi natijasida oksidlanishni cheklash uchun EDTA, metafosfor kislota yoki oksidlanishga qarshi muhit qo'llash, kislorodni N₂ bilan haydash tavsiya etiladi; pH 2–3 atrofida barqarorlik yaxshilanadi.



Askorbatning I₂ bilan oksidlanishi va I⁻, H⁺ hosil bo'lishi.

$$n_{AsA} = C_{I_2} \cdot V_{I_2}$$

Ekvimolyar stoixiyometriya bo'yicha modda miqdori.

$$\%AsA = \frac{C_{I_2} V_{I_2} M_{AsA} \cdot 100}{m_{namuna}}$$

Askorbin kislota massa ulushini hisoblash formulasi.

$$A = \varepsilon l c$$

DCPIP yoki HPLC-UV kalibrlashida yutilish qonuni.

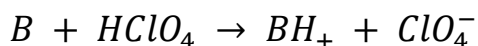
$$i_p = 2.69 \times 10^5 (n)^{3/2} A (D)^{1/2} C (v)^{1/2}$$

Askorbat uchun CV da diffuziya boshqaruvi (25 °C).

Iodometrik protokolda tipik tartib quyidagicha: namuna massasi aniq tortiladi, 3–5% metafosfor kislota yoki sirka kislotasi bilan ekstraksiya qilinadi, so'ng filtrlanadi va kerak bo'lsa hajmga keltiriladi; erkin I₂ ning ortiqcha bo'lmasligi uchun yopiq idishda ishlash maqsadga muvofiq. Titrant sifatida 0,01–0,1 mol·L⁻¹ yormalangan I₂/KI eritmasi qo'llanadi; indikator sifatida kraxmal ishlatiladi (ko'k rangning yo'qolishi ekvivalent nuqtadir). Tiklanish (recovery) testida sertifikatlangan standart qo'shib, qayta tiklanish 98–102% oraliqda bo'lishi kutiladi; matritsa effektlari bo'lsa, standart qo'shish yoki HPLC-UV bilan tekshirish tavsiya etiladi. Voltammetriyoda shisha uglerod elektrod (yoki BDD) sirtini mexanik sayqal berish va potensial sikllash orqali faollashtirish, N₂ bilan puflash orqali O₂ ni kamaytirish, bufer pH ni 3–5 kabi barqaror diapazonda ushlash sezgirlikni oshiradi; DPV/SWV rejimida cho'qqi balandligi kalibrlash

chizig'i bo'yicha kvantifikatsiya qilinadi. HPLC-UV da qisqa kolonkali UPLC rejimlari tahlil vaqtini qisqartirib, degradatsiyani minimallashtiradi; HRMS bilan birga dehidroaskorbat va keto-tautomerlar kuzatilib, barqarorlik sinovlari uchun yuqori ishonchlilik beradi.

Lidokain (ko'pincha gidrokslorid tuzi ko'rinishida) mahalliy anestetik bo'lib, bazik xossaga ega (tertiar amin). Farmakopeya miqyosida eng ko'p uchraydigan aniqlashlar no-suvli muhitda perxlorat kislota bilan potensiomertik titrlash va HPLC-UV/FLD hisoblanadi; ba'zi hollarda CE (MEKC/CEC) ham qo'llanadi. No-suvli titrlashda glacial sirka angidridida eritilgan analit B (asosi) perxlorat kislota (HClO_4) bilan protonlanib, $\text{BH}^+\text{ClO}_4^-$ tuziga aylanadi; indikator sifatida kristall binafsha yoki potensiomertik aniqlash (shisha yoki no-suvli referens tizim bilan) ishlatiladi. Kalibrlash ekvivalent nuqtani differensial ravishda aniqlashga asoslanadi; titrlash egri chizig'i aniq singulyarlik beradi va LJP muammolari mos yozuv tizimi bilan minimallashtiriladi. HPLC-UV da 210–230 nm atrofida yutilish mavjud bo'lib, ion-juft reagentlar yordamida retensiyani barqarorlashtirish mumkin; fluorimetriyada esa ma'lum derivatizatsiya sharoitlari bilan sezgirlik oshiriladi. Matritsa effektlari – konservantlar (benzalkoniy xlorid), yordamchi moddalar, buferlar – potensiomertik javobga ta'sir ko'rsatishi mumkin, shuning uchun namuna tayyorlashda suyultirish, filtratsiya, kerak bo'lsa qattiq fazali ekstraksiya (SPE) tavsiya etiladi.



No-suvli titrlashdagi protonlanish va perxlorat tuzi hosil bo'lishi.

$$\% = \frac{V N M_r \cdot 100}{m}$$

Lidokainni no-suvli titrlash asosida miqdoriy baholash.

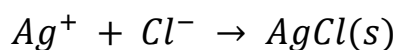
$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[B]}{[\text{BH}^+]}$$

Bazik birikmalar taqsimlanishini tushuntirish uchun HH tenglamasi.

No-suvli titrlash protokoli: analitning taxminan 200–300 mg massasi glacial sirka angidridida eritiladi, suv izlarini ketkazish uchun qurituvchi (masalan, sirka

angidridining o‘zi) bilan ish yuritiladi; titrant sifatida aniq normallikka keltirilgan HClO_4 eritmasi ishlatiladi. Potensiometrik aniqlashda differensial dE/dV grafigidagi maksimum ekvivalent nuqtani beradi; indikator bo‘lsa, rangi keskin o‘zgarishi kuzatiladi. Hisob-kitobda ekvivalent son $n = 1$ qabul qilinadi; massa ulushi yoki foiz ru (w/w %) yuqoridagi formula bo‘yicha topiladi. HPLC-UV uchun suv-ACN yoki suv-MeOH gradienti, 0,1% FA yoki TFA qo‘shimchasi bilan pik shakli yaxshilanadi; gidroxlid tuzining ion juft retensiyasini sozlash uchun heptansulfonat kabi ion-juft reagentlar kam konsentratsiyada qo‘llanishi mumkin. CE (MEKC) rejimida sirt-aktiv moddalar bilan neytral molekulalarning taqsimlanishiga erishilib, lidokain piklari yaxshi ajratiladi; UV deteksiyada 200–210 nm atrofiga moslanadi. Validatsiyada chiziqlilik $r^2 \geq 0,995$, tiklanish 98–102%, $\text{RSD} \leq 2\%$ kabi mezonlar qo‘llanadi.

Natriy xlorid (NaCl) tahlili farmatsevtik suv, inyeaksiya eritmaları, infuzion eritmalar va yordamchi moddalarda eng ko‘p uchraydigan vazifalardan biridir. Anion (Cl^-) miqdori argentometriya (Mohr/Fajans) yoki orqaga titrlash (Volhard), konduktometrik titrlash (AgNO_3 bilan cho‘kma hosil qilish), ion-selektiv elektrod (Ag^+ yoki Cl^-), shuningdek ion xromatografiya usullari orqali aniqlanadi. Mohr usulida indikator sifatida K_2CrO_4 ishlatiladi; Ag^+ ortiqcha bo‘lganda Ag_2CrO_4 qizil-jigarrang cho‘kma paydo bo‘lishi ekvivalent nuqtani bildiradi, $\text{pH} \sim 7\text{--}10$ da izchil ishlaydi. Fajans usulida adsorbtion indikatorlar ishlatilib, AgCl kolloid yuzasidagi zaryad inversiyasi pikto-xromatik signal beradi; Volhard usulida esa Cl^- avval ortiqcha AgNO_3 bilan bog‘lanadi, so‘ng ortiqcha Ag^+ tiosiyanat bilan orqaga titrlanadi (Fe^{3+} indikator). Konduktometrik yondashuvda AgCl cho‘kmasi paydo bo‘lishi bilan erkin ionlar kamayadi va o‘tkazuvchanlik minimumiga yaqin o‘zgaradi; ekvivalent nuqta tutash chiziqlarning kesishishidan topiladi. ISE yondashuvda Ag/AgCl yoki Cl^- elektrod ishlatiladi va Nernst bo‘yicha logaritmik javobdan foydalaniladi; ion kuchini moslashtirish (ISA) va LJPni minimallashtirish muhim.



Argentometriya va konduktometriya asosidagi cho‘kma hosil bo‘lishi.

$$\%NaCl = \frac{V_{AgNO_3} N_{AgNO_3} \cdot 58.44 \cdot 100}{m}$$

Massaviy ulushni hisoblash (ekvivalent og'irligi 58.44 g·mol⁻¹).

$$E = E_0 + \frac{RT}{F} \ln a_{Cl-}$$

Xlorid ISE javobi uchun Nernst tenglamasi.

Argentometriya protokollari: Mohr usulida namunaga pH 7–10 oralig'ida sharoit yaratiladi, K₂CrO₄ indikator qo'shiladi, so'ngra AgNO₃ bilan titrlanadi; ekvivalent nuqtada rang qizil-jigarrangga o'tadi. Volhard usulida HNO₃ muhitida Cl⁻ ortiqcha AgNO₃ bilan to'liq cho'ktirilib, filtrlovsiz ortiqcha Ag⁺ tiosiyanat (KSCN) bilan orqaga titrlanadi; Fe³⁺ mavjudligida qizil Fe(SCN)₂⁺ kompleksi hosil bo'lishi yakun nuqtani ko'rsatadi. Konduktometrik titrlashda esa o'tkazuvchanlikka qarshi titrant hajmi grafigi chizilib, ikki to'g'ri chiziqning kesishishidan V_{eq} topiladi; bu usul indikatorlarsiz, loyqa yoki rangli eritmalarda ham ishonchli ishlaydi. ISE yondashuvda Cl⁻ uchun jonli log-chiziqli javob olinadi; standart qo'shish metodikasi matritsa effektlarini kompensatsiya qiladi va farmatsevtik eritmalarda tiklanish testlari 98–102% diapazonida bo'lishi kutiladi. Ion xromatografiyada esa supressiyalangan o'tkazuvchanlik deteksiyasi bilan Cl⁻ ajratilib, iz darajadagi aniqlashga erishiladi; bu suv sifat nazoratida keng qo'llanadi.

Amaliy tahlillarda sifat mezonlari quyidagicha boshqariladi: chiziqlilik ($r^2 \geq 0,995$), aniqlik (recovery 98–102%), takrorlanuvchanlik ($RSD \leq 2\% - 5\%$ matritsaga bog'liq), xususiylik (interferentlar ta'sirini ko'rsatish), izchillik va barqarorlik (namuna va standartlarning saqlanishi, yorug'lik/haroratga sezgirlik), LOD/LOQ ($3\sigma/m$ va $10\sigma/m$) va tizim yaroqliligi (pik simmetriyasi, rezolyutsiya, fon barqarorligi). Askorbinda metall katalizi va kislorodning oksidlash ta'siri, lidokainda no-suvli muhitdagi suv izlari va LJP, NaCl da ion kuchi va indikatorning pH-ga bog'liqligi kabi omillar alohida nazorat qilinadi. Ma'lumotlar integriteti (ALCOA+), audit izi, versiyalash va LIMS/ELN tizimlari bilan bog'lash orqasidan qayta ishlab chiqariluvchanlik ta'minlanadi; nazorat grafigi

(Shewhart/CUSUM) driftni erta aniqlashga yordam beradi. Jarayon analitik texnologiyasida (PAT) esa konduktometrik/ISE sensorlar, voltammetrik/amperometrik datchiklar va UV-optik probelar real vaqt nazoratini amalga oshiradi; RTRT uchun bashoratli modellar (PLS/SVM/DL) integratsiyalanadi.

$$LOD = \frac{3 \sigma}{m}$$

LOD — blank dispersiyasi va kalibrlash qiyaligi bo'yicha.

$$LOQ = \frac{10 \sigma}{m}$$

LOQ — miqdoriy chegarasi.

$$A = \varepsilon l c$$

Lidokainning HPLC-UV/UV-Vis kvantifikatsiyasi uchun.

IV BOB. MASSA-SPEKTROMETRIK VA YADRO MAGNIT-REZONANS USULLARI.

4.1. Massa-spektrometriyaning asosiy prinsipi va qo'llanilishi.

Massa-spektrometriya moddalarning ionlarga aylantirilib, ularni massa–zaryad nisbati bo'yicha ajratish va qayd etishga asoslanadi. Jarayon ketma-ketligi quyidagicha: ionlashuv, ionlar to'plamini tezlatish va yo'naltirish, massa bo'yicha ajratish, detektorlarda qayd etish va ma'lumotlarni qayta ishlash.

Ionlashuv turlari. Elektron zarba ionlashuvi (gazsimon kichik molekulalar uchun), kimyoviy ionlashuv (reagent gaz ishtirokida), elektropurkash ionlashuvi (suyuq fazadan yumshoq ionlashuv), matritsa yordamida lazer desorbsiya–ionlashuvi (katta molekulalar), atmosfera bosimida kimyoviy ionlashuv, induktiv bog'langan plazmada ionlashuv (element tahlili).

Massa-analizatorlarning asosiy turlari. Kvadrupol, uchish vaqti bo'yicha ajratish, ion tuzoqlari (fazoviy va chiziqli), orbital tuzoq, Furrye transformatsiyali ion siklotron rezonansi. Har bir tur ajratish qobiliyati, tezligi va massa aniqligi bo'yicha farqlanadi.

Massa–zaryad nisbati, ajratish qobiliyati va massa aniqligi. Ionning zaryadi $q = z \cdot e$ ifodasi bilan beriladi; massa–zaryad nisbati m/z tahlilning asosiy o'lchami hisoblanadi.

$$q = z \cdot e$$

Ajratish qobiliyati quyidagicha aniqlanadi:

$$R = \frac{m}{\Delta m_{\{FWHM\}}}$$

Massa aniqligi nisbiy ko'rinishda ifodalanadi (ppm ko'rinishda):

$$\delta = \frac{\Delta m}{m} \cdot 10^6$$

Uchish vaqti bo'yicha ajratishning kinematik ifodalari. Ion tezligi va uchish vaqti tezlatish kuchlanishi, zaryad va massa bilan bog'liq:

$$v = \sqrt{\frac{2 \cdot z \cdot e \cdot U}{m}}$$

$$t = \frac{L}{v} = L \cdot \sqrt{\frac{m}{2 \cdot z \cdot e \cdot U}}$$

Magnit sektorli ajratishda orbit radiusi va maydon orqali m/z bog‘lanishi:

$$r = \frac{m \cdot v}{z \cdot e \cdot B}$$

$$m / z = \frac{B^2 \cdot r^2}{2 \cdot U}$$

Spektr talqini va fragmentatsiya. Spektorda molekulyar ion cho‘qqisi, fragmentlar va izotopik cho‘qqilar kuzatiladi. Yumshoq ionlashuv usullarida molekulyar ion saqlanadi, kuchli energiyali usullarda fragmentatsiya kuchli bo‘ladi. Nisbiy intensivlik foizlarda ifodalanadi:

$$I_{\{rel\}} = 100 \cdot \frac{I_i}{I_{\{max\}}}$$

Kalibrlash va tuzatishlar. Uchish vaqti asosidagi tizimlarda vaqt–massa bog‘lanishi ko‘pincha kvadratik yoki aralash ko‘rinishda kalibr lanadi:

$$m / z = a \cdot (t - t_0)^2 + b \cdot (t - t_0) + c$$

Qiyosiy qo‘zg‘almas cho‘qqi (qulf massasi) yordamida drift dan tuzatish kiritiladi.

Texnologik ko‘rsatkichlar. Ajratish qobiliyati, massa aniqligi, takrorlanish, dinamik diapazon, skan tezligi va barqarorlik massa-spektromet rning asosiy sifat ko‘rsatkichlaridir.



Farmatsevtikadagi qo'llanilish. Faol moddalarning molekulyar massasini aniqlash, aralashmalar va degradatsiya mahsulotlarini iz miqdorda topish, dori shakllarida qo'shimcha moddalardan farqlash, suyuqlik xromatografiyasi bilan bog'langan holda plazma va siydikdagi miqdoriy bioanalitik tahlil, metabolitlarni aniqlash, barqarorlik va saqlash jarayonlarida nazorat.

Matritsa ta'siri va ion bostirish. Suyuqlikdan kiritishda hamroh moddalarning ionlanish bosqichiga ta'siri tufayli signal bostirilishi yoki kuchayishi mumkin. Bu holatni kamaytirish uchun ajratish darajasini oshirish, kiritish tezligini moslashtirish, ichki standart va qiyosiy massadan foydalanish tavsiya etiladi.

Validatsiya mezonlari. Selektivlik, chiziqlilik, aniqlik, to'g'rilik (tiklanish), aniqlash va miqdoriy aniqlash chegaralari, qayta takrorlanish, barqarorlik sinovlari talab darajasida baholanadi.

Massa-spektrometriya ionlashuv, massa bo'yicha ajratish va sezgir qayd etishga tayanib, molekulyar massa va tuzilish haqida yuqori ishonchli ma'lumot beradi. Farmatsevtik tahlilda identifikatsiya, miqdoriy baholash, iz aralashmalar va metabolitlarni topish hamda sifat nazoratining jadal va ishonchli bajarilishi uchun keng qo'llanadi.

4.2. Yadro magnit-rezonans (YAMR) spektroskopiyasi mohiyati.

Yadro spin momentiga ega bo'lsa, tashqi bir jinsli magnit maydonida energetik holatlar ajraladi va pretsessiya burchak tezligi magnit maydonga proporsional bo'ladi. Yadro magnit momenti, Larmor burchak tezligi va chastotasi:

$$\mu = \gamma \cdot \hbar \cdot I, \quad \omega_0 = \gamma \cdot B_0, \quad \nu_0 = (\gamma / 2\pi) \cdot B_0$$

Energiyaning bo'linishi va sathlar populyatsiyasi:

$$\Delta E = \hbar \cdot \omega_0$$

$$N_{yuqori} / N_{past} = \exp(-\Delta E / kT)$$

Bu yerda γ — giromagnit nisbat, I — yadro spini, B_0 — tashqi magnit maydoni, k — Boltsman doimiysi, T — harorat.

Elektron himoyalaniishi va kimyoviy siljish

Elektron bulut yadroni qisman himoyalab, samarali maydonni kamaytiradi: $B_{eff} = B_0(1 - \sigma)$. Shunga muvofiq signal chastotasi:

$$\omega = \gamma \cdot B_0 \cdot (1 - \sigma)$$

Kimyoviy siljish odatdagi tayanchga nisbatan mln⁻¹ birlikda (ppm) ifodalanadi:

$$\delta (ppm) = 10^6 \cdot \frac{\nu_{namuna} - \nu_{tayanch}}{\nu_{tayanch}}$$

δ qiymati elektron zichligi, induktiv va mezomer ta'sirlar, anizotrop muhitlar bilan belgilanadi.

Spin-spin o'zaro ta'sir (skalyar bog'lanish)

Qo'shni yadrolar o'rtasidagi skalyar o'zaro ta'sir spektrda multipletlar hosil qiladi; chiziqlar oralig'i bog'lanish doimiysiga teng (Gerts). Soddalashtirilgan:

$$H_J = 2\pi \cdot J \cdot I \cdot S$$

Qo'shnilar soni n bo'lsa, ideal holda multiplet chiziqlari soni $n + 1$ bo'ladi; siljish masofasi J ga teng.

Bo'shashish (relaksatsiya) va signal

$$M_z(t) = M_0 \cdot (1 - e^{-(t/T_1)}), \quad M_{xy}(t) = M_{xy}(0) \cdot e^{-(t/T_2)}$$

Erkin induksiya so'nishi (EIS) signali va uning Furrye o'tkazilishi:

$$s(t) = A \cdot e^{-(t/T_2^*)} \cdot \cos(\omega_0 t + \varphi)$$

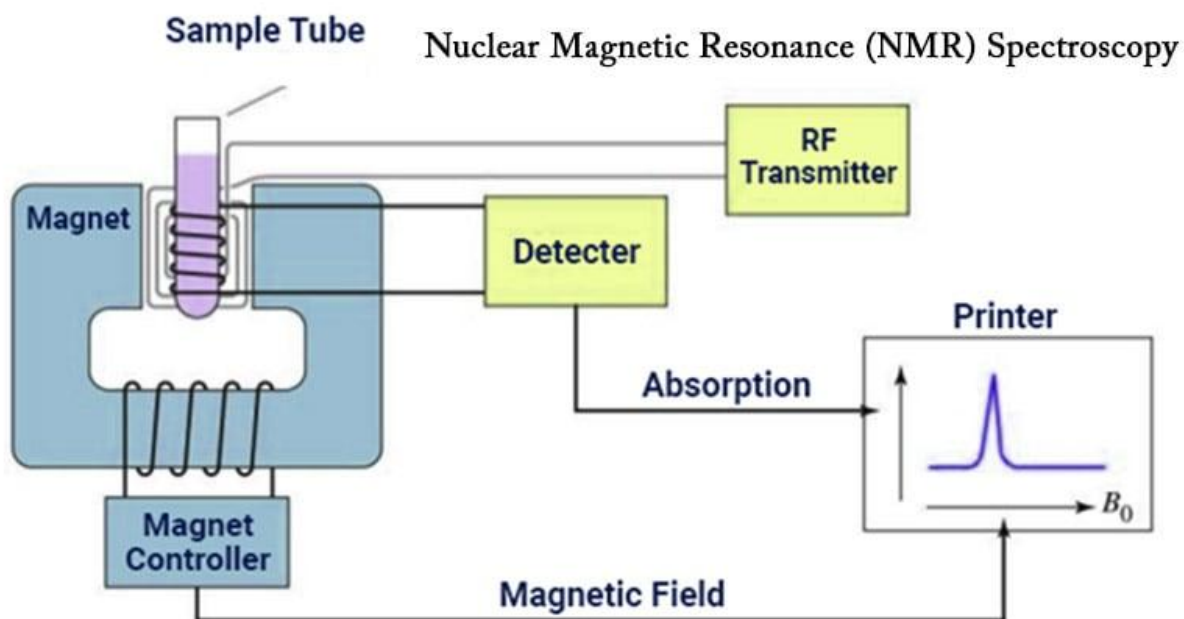
$$1/T_2^* = 1/T_2 + 1/T_2, \text{ birxillik}$$

Impulsi YAMR va burchak aylantirish

$$\theta = \gamma \cdot B_1 \cdot \tau$$

$$\alpha E = \arccos(e^{(-T_R / T_1)})$$

Bu yerda τ — impuls davomiyligi. 90° impuls ko'ndalang magnitlanishni hosil qiladi, 180° impuls esa uni invert qiladi. Takroriy impulslar orasidagi vaqt T_R sharoitida optimal burchak (Ernst burchagi) yuqoridagi ifoda bilan beriladi.



Miqdoriy YAMR shartlari

Chiziqlar integrali yadrolar soniga proporsional bo'lishi uchun to'liq tiklanish rejimi tanlanadi ($T_R \geq 5 \cdot T_1$), impulslar selektiv qabul qilinadi, to'yinganlik va chiziqlar qoplanishi nazorat qilinadi. Integratsiya nisbati tarkibiy nisbatlarni beradi.

Ikkio'lchamli va geteronuklear tajribalar

Korrelyatsion tajribalar yordamida proton–proton va proton–uglerod o'tishlari xaritalanib, tuzilishdagi bog'lanishlar va uzoqdan ta'sirlar aniqlanadi. Geteronuklear o'tkazishlar orqali turli yadro turlari o'rtasidagi shartli uyg'otish va signal ko'chirish amalga oshiriladi.

Qattiq holat YAMR

Anizotrop o'zaro ta'sirlarni o'rtacha qilish uchun namunani sekrli burchakda aylantirish qo'llanadi ($\theta_{MAS} \approx 54,74^\circ$), chunki quyidagi shartda dipolyar va kimyoviy siljish anizotropiyasi qisqaradi:

$$3 \cos^2 \theta - 1 = 0$$

Yadro parametrlari va tipik kimyoviy siljish diapazonlari (eritma YAMR)

Yadro	Tabiiy ulush (%)	$\gamma/2\pi$ (MGts/T)	Nisbiy sezgirlik ($^1\text{H} = 1$)	Kimyoviy siljish (ppm)
^1H	99,98	42,577	1,00	0–12
^{13}C	1,10	10,705	0,016	0–220
^{19}F	100	40,052	0,83	–200 – +100
^{31}P	100	17,235	0,066	–150 – +250

Izoh: “ppm” — mln–1 ko‘rinishidagi nisbiy birlik; diapazonlar kimyoviy muhitga bog‘liq holda kengayishi mumkin.

Amaliy ko‘rsatmalar:

- Erituvchi va tayanch: eritma signallarini bosib ketmasligi uchun mos erituvchi tanlanadi; tayanch modda bilan kimyoviy siljish nollanadi.
- Magnit maydon bir xilligi: shimming aniq bajariladi; T_2^* yaxshilanadi.
- Harorat: kimyoviy almashinish va yopishqoqlik ta’sirini kamaytirish uchun barqaror ushlab turiladi.
- Konsentratsiya: juda konsentrlangan eritmalar chiziqlar kengayishiga olib kelishi mumkin; mos suyultirish va kyuvet tozaligi talab qilinadi.

Farmatsevtik qo‘llanilish

- Molekulyar tuzilishni tasdiqlash va stereokimyoni baholash.
- Polimorf shakllar, solvatholatlar va tuzlanish darajasini farqlash (qattiq holat YAMR).
- Eritmada konformatsiya va vodorod bog‘larini o‘rganish.
- Aralashmalarni iz miqdorda aniqlash va nisbiy miqdoriy baholash.
- Eritma va qattiq dori shakllarida o‘zgarishlarni (degradatsiya, izomerizatsiya) kuzatish.

YAMR yadro spinlarining magnit maydondagi xatti-harakati orqali molekulalarning tuzilishi, muhit bilan o‘zaro ta’siri va dinamikasi haqida chuqur

ma'lumot beradi. Kimyoviy siljish, spin-spin bog'lanish va relaksatsiya parametrlarini tizimli tahlil qilish farmatsevtik moddalarning aniqlanish, sifat nazorati va miqdoriy baholashini ishonchli darajada ta'minlaydi.



4.2.1. Dorivor moddalar molekulyar tuzilishini aniqlashda MS va YAMR usullari.

Massa-spektrometriya (MS) va yadro magnit-rezonans (YAMR) usullari bir-birini to'ldirgan holda dorivor moddalar tuzilishini aniq va ishonchli belgilash imkonini beradi. MS aniq massa, element tarkibi, zaryad holati va fragmentatsiya orqali skelet bo'laklari haqida ma'lumot beradi; YAMR esa kimyoviy siljish, spin-spin bog'lanish va integratsiya orqali bog'lanishlar xaritasi, yaqin qo'shnichilik va stereokimyoni ko'rsatadi.

MS asosiy ko'rsatkichlar va formulalar

Ionning massa–zaryad nisbati va zaryad holati:

$$q = z \cdot e, \quad m/z — \textit{tahlilning asosiy kattaligi}$$

Ko'p zaryadli ionlar uchun izotop cho'qqilari orasidagi farq z bilan bog'liq:

$$\Delta(m/z) \approx 1 / z$$

Addukt hosil bo'lishi (masalan, proton qo'shilishi) holida massa–zaryad nisbati:

$$m/z = \frac{M + z \cdot m_{\{A\}}}{z}$$

Bu yerda M — neytral molekula massasi, m_A — qo'shimcha ion (masalan, proton) massasi. Shu yerda M uchun ifoda:

$$M = z \cdot (m/z) - z \cdot m_A$$

Element tarkibi, izotop naqshi va to'yinmaganlik darajasi

Aniq massa va izotop naqshi (xlor yoki brom mavjudligidagi xos juft cho'qqilar) yordamida element tarkibi cheklanadi. To'yinmaganlik darajasi (halqa va qo'shbog'lar soni) quyidagicha:

$$TUE = C - H/2 + N/2 + 1$$

Izoh: kislorod TUE ga ta'sir qilmaydi; galogenlar vodorodga ekvivalent bo'lib, H sonidan ayiriladi.

YAMR asosiy ko'rsatkichlar va formulalar

Kimyoviy siljish va uning ppm ko'rinishidagi ifodasi:

$$\delta \text{ (ppm)} = 10^6 \cdot \frac{\nu_{\text{namuna}} - \nu_{\text{tayanch}}}{\nu_{\text{tayanch}}}$$

Skalyar bog'lanish doimiysi (Gerts) multiplet ajralishini belgilaydi; soddalashtirilgan:

$$H_J = 2\pi \cdot J \cdot I \cdot S$$

Integratsiya nisbati yadrolar soniga proporsional; relaksatsiya va to'yinganlik sharoitlari to'g'ri tanlanishi lozim.

MS va YAMRni birgalikda qo'llash algoritmi

1) MSda molekulyar ion yoki qo'shimcha ion cho'qqisini aniqlab, aniq massa asosida elementar tarkiblar to'plamini tuzish (izotop naqsh bilan tekshirish).

- 2) TUE hisoblash orqali halqa va qo'shbog'lar sonini chegaralash; aromatiklik ehtimolini baholash.
- 3) MS/MS fragmentatsiya xaritasidan alkil, aril, geterofunktsional bo'laklar va neytral yo'qotishlarni aniqlash.
- 4) YAMR 1-o'lchamli proton va uglerod spektrlari: kimyoviy siljishlar, multiplet turlari, integratsiya nisbati, uglerod signallari sinfi (masalan, CH, CH₂, CH₃, to'rtlamchi).
- 5) Ikki o'lchamli korrelyatsion tajribalar yordamida bir bog'li proton–uglerod, ko'p bog' masofali proton–uglerod va proton–proton bog'lanishlar xaritasini tuzish.
- 6) Stereokimyo uchun bog'lanish doimiysi va burchak orasidagi bog'lanishdan foydalanish (Karplus tipidagi yaqinlashuv).
6. Stereokimyo: bog'lanish doimiysi va burchak bog'lanishi

$$J(\theta) \approx A \cdot \cos^2 \theta + B \cdot \cos \theta + C$$

Bu yerda A, B, C — tajribaviy ko'effitsiyentlar; θ — ikkita proton orasidagi dihedral burchak.

Dinamika va muvozanat

Tez almashinuv holatida ko'rinadigan siljish ulushlar bo'yicha o'rtachalanadi:

$$\delta_{ko'rinadigan} = p_A \cdot \delta_A + p_B \cdot \delta_B$$

Bu yerda p_A va p_B — mos holatlarning muvozanat ulushlari. Almashinuv tezligi kimyoviy siljish farqi bilan taqqoslanishiga qarab chiziqlar ko'chishi yoki bitta o'rtacha chiziqqa birlashishi mumkin.

Sifat ko'rsatkichlari va validatsiya

MSda massa aniqligi odatda mln⁻¹ birlikda baholanadi:

$$x_{ato} (ppm) = 10^6 \cdot \frac{m_{o'lchangan} - m_{nazariy}}{m_{nazariy}}$$

Ajratish qobiliyati:

$$R = \frac{m}{\Delta m_{\{FWHM\}}}$$

YAMRda esa chiziqlar ajralishi, signal/shovqin nisbati, kimyoviy siljish aniqligi, integratsiya takrorlanishi va relaksatsiya sharoitlarining mosligi baholanadi.

MS va YAMR ma'lumotlarining taqqoslanishi

Modul	O'lchov kattaligi	Strukturaviy ma'lumot	Tipik aniqlik/cheklov	Izoh
MS	m/z, izotop naqshi	Element tarkibi, qo'shbog'/halqasoni (TUE), fragmentlar	Aniq massa (mln-1 darajada), z holati	Xlor/brom bo'lganda xos juft cho'qqilar; ko'p zaryadli ionlar
MS/MS	Fragment cho'qqilar	Bo'laklar ulanish tartibi	Zanjir uzilish	Neytral yo'qotishlar: suv, ammiak va boshqalar
YAMR ^1H	Kimyoviy siljish, J, integratsiya	Proton muhitlari va qo'shnichilik	ppm aniqligi, relaksatsiyaga sezgir	Integratsiya tarkibiy nisbatlarni beradi
YAMR ^{13}C	Kimyoviy siljish	Skelet atomlari turlari	Past tabiiy ulush; kuchli yig'ish kerak	CH/CH ₂ /CH ₃ va to'rtlamchini farqlash uchun maxsus tajribalar
Ikki o'lchamli YAMR	Korrelyatsiya xaritalari	Aloqa va uzoqdan bog'lanishlar	Vaqt talab qiladi	Proton-proton va proton-

				uglerod xaritalash
--	--	--	--	-----------------------

Umumiy ish ketma-ketligi

- 1) MSdan M va z ni topish; aniqlik va izotop naqshi bilan element tarkibini tanlash.
- 2) TUE hisoblab, halqa/qo'shbog' sonini belgilash; ehtimoliy skeletlar ro'yxatini qisqartirish.
- 3) MS/MS orqali bo'laklanish xaritasini chizish; neytral yo'qotishlarga e'tibor berish.
- 4) YAMR proton va uglerod spektrlari: asosiy guruhlarini ajratish, integratsiyani to'g'ri normalash.
- 5) Korrelyatsion YAMR xaritalaridan skelet aloqalarini topish; stereokimyo uchun bog'lanish doimiysi va burchak tahlili.
- 6) Oxirida takror tekshiruv: hisoblangan spektrlar va eksperimental spektrlarni solishtirish.

11. Formulalar jamlanmasi

$$q = z \cdot e$$

$$m/z = \frac{M + z \cdot m_{\{A\}}}{z}$$

$$M = z \cdot (m/z) - z \cdot m_A$$

$$\Delta(m/z) \approx 1/z$$

$$TUE = C - H/2 + N/2 + 1$$

$$\delta (ppm) = 10^6 \cdot \frac{\nu_{namuna} - \nu_{tayanch}}{\nu_{tayanch}}$$

$$J(\theta) \approx A \cdot \cos^2 \theta + B \cdot \cos \theta + C$$

$$x_{ato} (ppm) = 10^6 \cdot \frac{m_{o'lchangan} - m_{nazariy}}{m_{nazariy}}$$

$$R = \frac{m}{\Delta m_{\{FWHM\}}}$$

MS va YAMRni uyg'un qo'llash dorivor moddalarning molekulyar massasini, element tarkibini, skelet aloqalari va stereokimyosini bir-birini

to'ldiruvchi dalillar asosida aniqlashga imkon beradi. Yuqori ajratish qobiliyati va massa aniqligi, hamda aniq kalibrlash va relaksatsiya sharoitlari bilan birga ishlatilganda natijalar ishonchliligi sezilarli oshadi.

4.3 Farmatsevtik sintezda strukturaviy aniqlash tahlillari

Farmatsevtik sintez jarayonida har bir oraliq mahsulot, reaksiya aralashmasi va yakuniy birikmaning molekulyar tuzilishi ishonchli tarzda tasdiqlanishi zarur. Bu nafaqat sintez marshruti to'g'riligini ko'rsatadi, balki noxohlangan yon mahsulotlar, izomerlar, tuz yoki polimorf shakllarning paydo bo'lishini erta aniqlash imkonini beradi. Amaliyotda strukturaviy aniqlash uchun yadro magnit-rezonans spektroskopiyasi, infraqizil spektroskopiya, yuqori aniqlikdagi massa-spektrometriya, xromatografik ajratish (suyuqlik va gaz xromatografiyasi), shuningdek qattiq faza difraksion usullari qo'llanadi. Tahlil natijalari sintezning bosqichma-bosqich nazorati (in-protsess nazorat), reaksiyani to'liq yakunlash, tozalash samaradorligi va yakuniy mahsulotning strukturaviy identifikatsiyasini hujjatlashtirishga xizmat qiladi.

Asosiy yondashuv: (i) har bir bosqich uchun to'g'ri fizik-kimyoviy signalni beradigan usul tanlanadi, (ii) kalibrlash va ichki standartlar orqali xatolik manbalari cheklanadi, (iii) tahliliy signallar kombinatsiyasi yordamida strukturaviy izchillik tasdiqlanadi (masalan, ^1H YAMRdagi kimyoviy siljishlar va spin-juftlashish doimiylari, IQ dagi funksional guruh cho'qqilari, MS da aniq massa va izotopiy tarqalishi, xromatografiyada tutish vaqti va optik aylanish).

Quyida farmatsevtik sintez uchun ko'p qo'llanadigan hisobiy munosabatlar va ularning qo'llanishi keltiriladi.

$$\delta = \left(\frac{\nu_s - \nu_{ref}}{\nu_0} \right) \times 10^6 \text{ ppm}$$

Kimyoviy siljish (ppm) — YAMR ma'lumotlarini standart bilan solishtirish.

$$f = \frac{1}{2\pi c} \times \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

Molekulyar tebranish chastotasi — IQ chiziqlarini kuchli-pastligi va joylashuvini izohlashda.

$$k' = \frac{t_R - t_0}{t_0}$$

Xromatografik tutish omili — ajratish darajasini baholash.

$$R_s = 2 \frac{(t_{R2} - t_{R1})}{w_1 + w_2}$$

Xromatografik rezolyutsiya — ikkita cho‘qqi ajralishini miqdoriy baholash.

$$M = \sum n_i m_i$$

Aniq massa hisoblash — HRMS ma’lumotlarini formulaga mosligini tekshirish.

Yadro magnit-rezonans tahlilida birinchi navbatda ^1H va ^{13}C spektrlari olinadi, so‘ngra topologik bog‘lanishlarni aniqroq tasdiqlash uchun ikki o‘lchamli usullar (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) qo‘llanadi. Infraqizil spektrlarda funksional guruhlarining asosiy diapazonlari tekshiriladi (masalan, karbonil $1700\text{--}1750\text{ cm}^{-1}$, O–H cho‘zilish $3200\text{--}3600\text{ cm}^{-1}$). Massa-spektrometriyada ionlashtirish rejimi (ESI, APCI, MALDI) sintezlangan birikmaning qutbliligi va uchuvchanligiga mos tanlanadi, yuqori aniqlikdagi o‘lchov orqali elementar formula tasdiqlanadi. Xromatografik usullar (YSSX, GS) aralashmadagi iz miqdorlardagi aralashmalar profilini beradi; rezolyutsiya va tutish omillari bo‘yicha ajratish yaroqliligi baholanadi. Qattiq fazadagi o‘zgarishlar (polimorfizm, krisgidr shakllar) uchun kukunli rentgen difraksiyasi va differensial skanerlovchi kalorimetriya tahlillari o‘tkaziladi.

Natijalarni baholashda quyidagilar odatda qabul mezonlari sifatida olinadi: (a) YAMR kimyoviy siljishlari va multiplet muntazamligi tuzilishga mos; (b) HMBC/HSQC korrelyatsiyalari kutilgan uzoq va qisqa masofali bog‘lanishlarni tasdiqlaydi; (c) HRMS da aniq massa xatoligi $\pm 3\text{ ppm}$ dan kichik; (d) xromatografiyada rezolyutsiya $R_s \geq 1,5$; (e) IQ da diagnostik cho‘qqilar mavjud va begona signallar nazorat ostida; (f) polimorf shakl uchun katalogga mos difraksion cho‘qqilar to‘plami.

Sintez bosqichlari bo‘yicha strukturaviy nazorat xaritasi:

Bosqich	Maqsad	Asosiy usul	Kalit parametrlar	Qabul mezonlari (misol)
Boshlang'ich modda	Identifikatsiya va tozaligi	IQ, YAMR, YSSX	Karbonil/O–H chiziqlari; $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ to'liqligi; tutish vaqti	Kimyoviy siljishlar kutilgandek; $R_s \geq 1,5$
1–bosqich oraliq	Reaksiya borishini tekshirish	YAMR (^1H), TLC/YSSX	Reaktant signallari so'nishi; yangi singallarning paydo bo'lishi	Qoldiq reaktant $\leq 2\%$
2–bosqich oraliq	Funksional guruh o'zgarishi	IQ	C=O, N–H, O–H diapazonlari	Diagnostik cho'qqi paydo bo'ladi/yo'qoladi
Tozalashdan so'ng	Aralashma profilini baholash	YSSX/GS–MS	Tutish omili k' ; rezolyutsiya R_s	Har bir asosiy cho'qqi $R_s \geq 1,5$
Yakuniy mahsulot	Strukturani to'liq tasdiqlash	$^1\text{H}/^{13}\text{C}$, HSQC, HMBC, HRMS	Kimyoviy siljishlar, korrelyatsiyalar, aniq massa	HRMS xatolik $\leq \pm 3$ ppm
Qattiq faza nazorati	Polimorf shakl	PXRD, DSC	Difraksion naqsh, erish issiqligi	Katalogga mos cho'qqilar majmuasi
Optik xossalari	Stereokimyoni tekshirish	Chiral YSSX, optik aylanish	Tutish vaqti, $[\alpha]_D$	Standart enantiomerga mos kelishi
Barqarorlik	Degradatsiya	Stress	Yangi	Spetsifik

sinovi	mahsulotlari	YSSX/MS	cho‘qqilar, m/z	degradantlar $\leq$ me‘yor
--------	--------------	---------	-----------------	-------------------------------

Amaliy misol: amid hosil qilish bosqichida ^1H YAMR spektrida amid N–H signali 7,5–8,5 ppm da paydo bo‘lishi, IQ spektrida esa $1650\text{--}1690\text{ cm}^{-1}$ atrofida kuchli C=O cho‘qqisi kuzatilishi kerak. HRMS da $[\text{M}+\text{H}]^+$ ionining aniq massasi nazariy qiymatdan ± 3 ppm doirasida mos kelishi, YSSX chromatogrammasida esa asosiy mahsulot cho‘qqisi yonma-yon iz aralashmalardan $R_s \geq 1,5$ bilan ajralishi talab etiladi.

V BOB. ZAMONAVIY KOMBINATSIYALANGAN

INSTRUMENTAL USULLAR

5.1. Spektroskopiya va xromatografiyaning birlashtirilgan usullari (SX–MS, GS–MS, YSSX–UB)

Farmatsevtik tahlilda kombinatsiyalangan platformalar — suyuqlik xromatografiyasi–massa-spektrometriya (SX–MS), gaz xromatografiyasi–massa-spektrometriya (GS–MS) hamda yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi–ultrabinafsha detektor (YSSX–UB) — murakkab matritsalar ichida ham dorivor moddalarning iz darajadagi miqdorlarini aniqlash, strukturaviy identifikatsiya qilish va sifat nazoratini yuqori ishonchlilik bilan bajarishga xizmat qiladi. SX–MS qutbli, issiqlikka beqaror molekulalar uchun, GS–MS esa uchuvchan va issiqlikka barqaror birikmalar uchun afzal bo‘ladi. YSSX–UB esa keng qo‘llaniladigan, tejamkor va reproduksiyalanadigan kvantifikatsiya usuli sifatida ishlab chiqarish nazoratida muhim o‘rin tutadi.

SX–MS da ionlashtirish odatda elektropurkash (ESI) yoki atmosfer bosimi kimyoviy ionlash (APCI) orqali amalga oshadi; GS–MS da esa elektron ionlash (EI) va kimyoviy ionlash (CI) qo‘llanadi. Mass–analizatorlarda (kvadrupol, TOF, orbitrap) aniq massa va fragmentatsiya naqshi olinadi. YSSX–UB da esa UB yutilish signali A qiymati orqali konsentratsiya bevosita baholanadi.

Xromatografik ajratish gradient rejimi, kolonka materiali va fazalarni moslash orqali optimallashtiriladi.

Metod ishlab chiqishda asosan quyidagi bosqichlar bajariladi: (i) tahlil qilinayotgan birikma kimyoviy xossalriga mos ajratish sharoitlarini tanlash (harakatlanuvchi faza pH, organik modda ulushi, harorat); (ii) detektor parametrlarini moslash (UB to‘lqin uzunligi yoki MS manba kuchlanishlari va harorati); (iii) kalibrlash egri chizig‘ini qurish va validatsiya ko‘rsatkichlarini baholash (chiziqlilik, aniqlik, qayta takrorlanish, LOD/LOQ, matritsa effekti).

$$A = \varepsilon l C$$

Birlashgan YSSX–UB qat’iyati: yutilish A konsentratsiya C ga proporsional (Bier–Lambert qonuni).

$$LOD = \frac{3.3 \sigma}{S}$$

Aniqlash chegarasi (LOD) — shovqin σ va sezgirlik S bo‘yicha.

$$LOQ = \frac{10 \sigma}{S}$$

Miqdoriy chegarasi (LOQ) — usulning past miqdorlardagi barqarorligi.

$$\Delta^{ppm} = \left(\frac{m_m - m_t}{m_t} \right) \times 10^6$$

Massa aniqligi xatosi — HRMS moslikni baholashda.

$$ME_{\%} = \left(\frac{A_{post} - A_{neat}}{A_{neat}} \right) \times 100\%$$

Matritsa effekti — ion susayishi yoki kuchayishini miqdoriy baholash.

$$N = 5.54 \frac{t_R^2}{W_{1/2}}$$

Nazariy plastinkalar soni — ajratish samaradorligi ko‘rsatkichi.

SX–MS da ko‘p hollarda uch kvadrupolli (QQQ) selektiv monitoring (MRM) rejimi qo‘llanadi; bunda o‘tishlar (prekursor → fragment) tanlanadi va fon shovqini keskin kamayadi. TOF yoki orbitrap asosidagi yuqori aniqlikdagi mass–analizatorlarda aniq massa va izotopiy taqsimoti bo‘yicha formula mosligi tekshiriladi. GS–MS da EI fragmentatsiya spektrlari kutubxonalar bilan

taqqoslanib, identifikatsiya balli olinadi. YSSX–UB da esa ko‘p komponentli aralashmalarda ham chiziqli kalibrlash orqali tez va ishonchli kvantifikatsiya bajariladi.

Sifat ko‘rsatkichlari uchun tipik qabul mezonlari: (a) kalibrlash chiziqliligi $r^2 \geq 0,995$; (b) ichki nazoratda nisbiy standart og‘ish $\leq 2-3\%$; (c) HRMS da Δppm kichik; (d) matritsa effekti $|\text{ME\%}| \leq 20\%$; (e) tizim yaroqliligi — rezolyutsiya, tutish vaqti takrorlanuvchanligi va cho‘qqi simmetriyasi me‘yorlarda.

Birlashtirilgan platformalarni taqqoslash:

Platforma	Qo‘llanish sohasi	Afzalliklar	Cheklovlar	Kalit parametrlar	Tipik qo‘llanma
SX–MS	Qutbli, issiqlikka beqaror molekulalar; metabolitlar	Juda yuqori sezgirlik; tarkibiy ma’lumot (MS/MS); keng dinamik diapazon	Matritsa effekti; mobil faza tuzlari va tamponlarga sezgir	Ionlash turi (ESI/APCI), manba harorati, fragmentatsiya energiyasi	Plazmadagi dori konsentratsiyasi, bioekvivalentlik tahlillari
GS–MS	Uchuvchan, issiqlikka barqaror birikmalar; derivatlash mumkin bo‘lganlar	Klassik EI kutubxona spektrlari; yuqori selektivlik	Derivatlash zarurati; qutbli, yuqori molekulyar massali moddalar uchun mos emas	Kolonka harorat dasturi, tashuvchi gaz oqimi, ionlash turi (EI/CI)	Qoldiq erituvchilar, uchuvchi aralashmalar, aroma profillari
YSSX–	Keng	Tejamkor,	Strukturavi	UB to‘lqin	Rutinal

UB	sinfidagi xromoforli birikmalar; ishlab chiqarish nazorati	barqaror, oddiy ishlash; yuqori takrorlanis h	y ma'lumot bermaydi; xromofor talab qiladi	uzunligi, gradient, kolonka o'lchami va zarracha diametri	miqdoriy tahlil, tozalash samaradorligini nazorat qilish
----	---	--	---	--	---

Amaliy izoh: YSSX–UB kalibrlashida ichki standart qo'llanilsa, matritsa effektlari qisman kompensatsiyalanadi. SX–MS da MRM o'tishlari kamida ikkita mustaqil fragmentni qamrab olishi va ulardan biri miqdoriy, boshqasi tasdiqlovchi kanal sifatida ishlatilishi maqsadga muvofiq. GS–MS da EI spektrlarining yuqori moslik balli (masalan, $\geq 80\%$) identifikatsiya ishonchliligini oshiradi.

5.1.1 Qattiq fazali mikroekstraksiya (QFME)

Qattiq fazali mikroekstraksiya (QFME) — namuna tayyorlashning tejamkor, erituvchi sarfi deyarli nolga teng bo'lgan, matritsa ta'sirini kamaytiruvchi va xromatografiya-spektroskopiya tizimlari bilan bevosita integratsiyalanadigan usuldir. QFME mohiyatan muvozanatga asoslanadi: tol osti qoplamasi (polimer yoki gibrid sorbent) va suyuq yoki gaz fazadagi analitlar o'rtasida taqsimlanish sodir bo'ladi; muvozanat yoki oldindan belgilangan vaqt ichida olinadigan miqdor analit konsentratsiyasi bilan proporsional bo'ladi. QFME ning asosiy rejimlari — to'g'ridan-to'g'ri sho'ng'ishtirish (DI-QFME), bosh faza orqali ekstraksiya (HS-QFME) hamda yupqa plyonkali format (TFME) bo'lib, ular mos ravishda suyuq matritsa, uchuvchan komponentlar va yuqori sirt maydoni talab qilinadigan vaziyatlar uchun qo'llanadi.

QFME-kapillyar yoki tolali qoplamalar (PDMS, PA, DVB/CAR, PDMS/DVB, metall-organik gibridlar) analitni sorbsiya yoki absorbsiyalash orqali yig'adi. So'ngra analit desorbsiyasi xromatografik injektorning qizdirilgan kamerasi (GS-MS bilan termal desorbsiya) yoki suyuq bosqichda oqimga qo'shish (SX-MS yoki YSSX-UB uchun suyuq desorbsiya) orqali bajariladi. Ionlash rejimi va detektorga moslashtirilgan desorbsiya jarayoni minimal yo'qotish bilan yuqori sezgirlikni ta'minlaydi.

Termodinamik nuqtai nazardan, QFME da analitning tola qoplamasi (faza f) bilan namuna eritmasi (faza s) o'rtasida taqsimlanishi taqsimlanish koeffitsienti orqali ifodalanadi. Kinetik nuqtai nazardan, diffuziya va sirtning massako'chirish qarshiliklari muvozanatga erishish tezligini belgilaydi; aralashtirish, harorat, to'qinlantirish, tuzlash va pH kabi omillar tezlikni sezilarli o'zgartiradi. HS-QFME rejimida Henry tipi muvozanatlar ishtirok etadi va uch fazali (suyuqlik–gaz–tola) taqsimlanish hisobga olinadi.

Metod ishlab chiqish ketma-ketligi odatda quyidagicha: (i) analytning qutbliligi, pKa, uchuvchanligi, logP/logD qiymatlari bo'yicha mos qoplama tanlash; (ii) pH, ion kuchi (tuzlash), harorat va vaqtni optimallashtirish; (iii) desorbsiya sharoitlari va detektor parametrlarini moslash; (iv) kalibrlash va validatsiya (chiziqlilik,

aniqlik, qayta takrorlanish, LOD/LOQ, qaytarib olish koeffitsienti, matritsa effekti); (v) barqarorlik va tashish (toladagi analit saqlanishi) bo'yicha baholash; (vi) tizim yaroqliligi mezonlarini hujjatlashtirish.

$$K_{fs} = \frac{C_f}{C_s}$$

Taqsimlanish koeffitsienti — tola qoplamasi (f) va namuna (s) o'rtasida.

$$n_t = \frac{K_{fs} V_f V_s}{K_{fs} V_f + V_s} C_s^0$$

Muvozanatdagi olinadigan miqdor — to'g'ridan-to'g'ri sho'ng'ishtirish (DI-QFME).

$$EF = \frac{\frac{n_t}{V_f}}{C_s^0}$$

Boyitish omili — toladagi konsentratsiyaning dastlabki namuna konsentratsiyasiga nisbati.

$$R(\%) = \frac{n_t}{C_s^0 V_s} \times 100\%$$

Qaytarib olish (%).

$$n_t = n_{eq} (1 - e^{-kt})$$

Massako'chirish kinetikasi — birinchi tartibli yaqinlashuv.

$$\log\left(\frac{S_0}{S}\right) = k_s c_{tuz}$$

Tuzlash oqibatida uchuvchan komponentlarning bosqichlararo taqsimlanishi kuchayishi mumkin.

$$n_t = \frac{K_{fh} V_f}{K_{fh} V_f + V_h + \frac{V_s}{K_{hs}}} C_s^0$$

HS-QFME uchun soddalashtirilgan uch fazali muvozanat ifodasi (f–h–s).

Parametrlarni optimallashtirishda pH qiymati kislota/asos turlari uchun ionlash darajasini boshqaradi; neytral turlanish qoplamaga ko'proq bog'lanadi. Tuzlash (NaCl, MgSO₄) ion kuchini oshirib, organik uchuvchi komponentlarni gaz fazaga yo'naltiradi va HS-QFME sezgirligini yuksaltiradi. Harorat oshirilishi

muvozanatga erishishni tezlashtiradi, ammo desorbsiya bosqichida termik parchalanish xavfini hisobga olish lozim. Vaqt va aralashtirish tezligi massako‘chirish qatlamini ingichkalashtirib, olib chiqiladigan miqdorni oshiradi; biroq haddan tashqari tez aralashtirish tolaning mexanik yemirilishiga sabab bo‘lishi mumkin.

Desorbsiya: GS–MS bilan termal desorbsiya uchun injektor harorati, ajratish kolonkasi dasturi va tashuvchi gaz oqimi moslashtiriladi; SX–MS yoki YSSX–UB bilan suyuq desorbsiya uchun mos erituvchi, oqim tezligi va muvofiqlik (solvent strength) muhimdir. Ichki standartdan foydalanish qaytarib olishdagi farqlarni kompensatsiya qiladi. Validatsiyada kalibrlash chiziqliligi (kamida 5–7 nuqta), $r^2 \geq 0,995$, aniqlik va qayta takrorlanish ($RSD \leq 5\%$) va sezgirlik ko‘rsatkichlari keltiriladi; LOD va LOQ quyidagi munosabatlar orqali baholanadi.

$$LOD = \frac{3.3 \sigma}{S}$$

Aniqlash chegarasi (LOD).

$$LOQ = \frac{10 \sigma}{S}$$

Miqdoriy chegarasi (LOQ).

Sifat nazorati: tizim yaroqliligi uchun tola–tolalararo takrorlanish, rezidyual xotira (carry-over), desorbsiya to‘liqligi, qoplama barqarorligi (desorb–absorbsiyalash sikllari soni) va signal–shovqin nisbatining izchilligi kuzatiladi. Bundan tashqari, ifloslanishning oldini olish uchun namuna idishlari, qopqoqdagi septum materiali va injektor sarf qismlari muntazam almashtiriladi. Matritsa almashinuvida qayta kalibrlash yoki matritsa-bog‘liq kalibrlash chiziqlaridan foydalanish tavsiya etiladi. QFME rejimlari va qoplamalarni tanlash bo‘yicha yo‘riqnoma (taqqoslash jadvali):

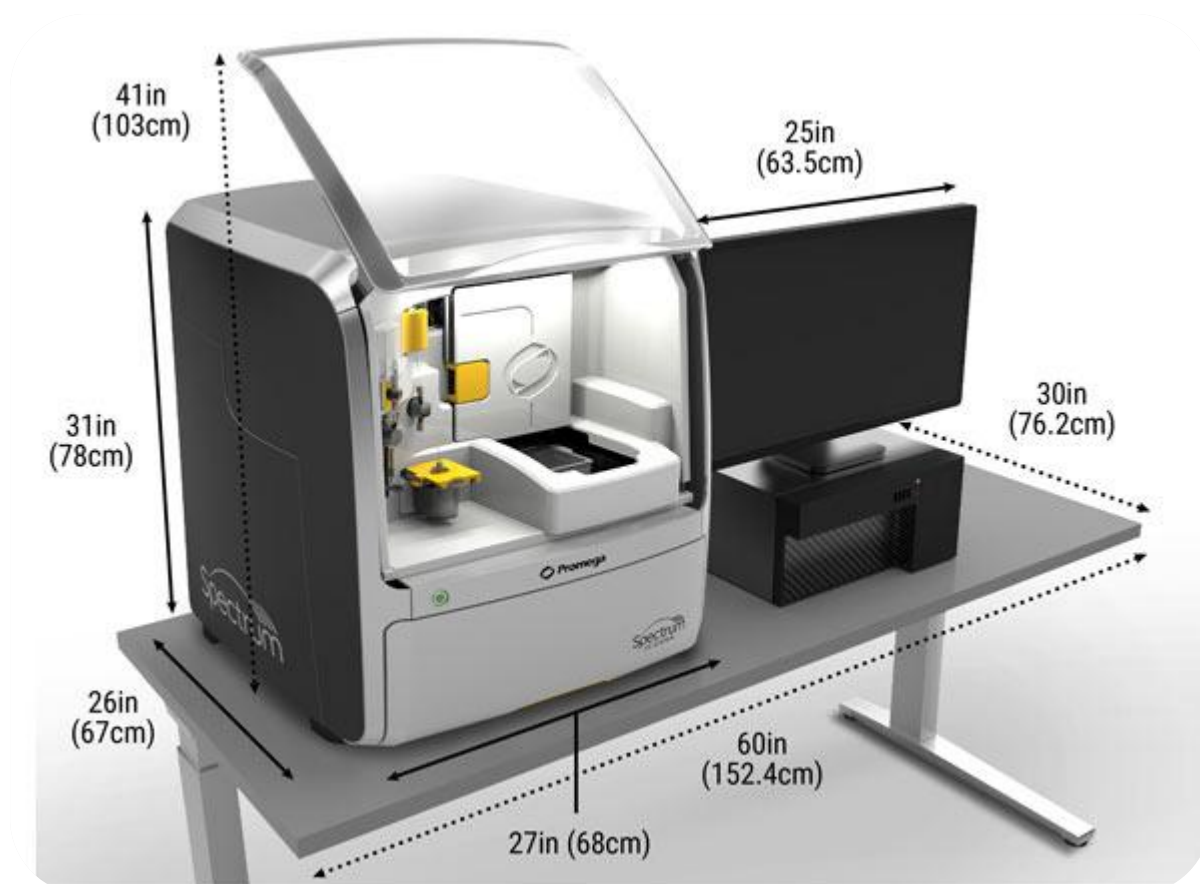
Rejim	Qisqacha mohiyat	Afzalliklar	Cheklovlar	Tipik qoplama	Tipik qo‘llanma
DI-QFM E	Tolani bevosita suyuq	Tez muvozanat; yengil	Matritsa aralashuvlari yuqori	PA, PDMS/DV B	Dorivor moddalarnin g suvli

	namuna ichiga sho'ng'ishtirish	yordamchi asbob; yuqori boyitish	bo'lishi mumkin; qoplama shikastlanishi		eritmaları, biologik suyuqliklar (oqsil cho'ktirib)
HS- QFM E	Bosh fazadan uchuvchan komponentlar ni olish	Matritsa ta'siri juda past; tola umrini uzaytiradi	Uchuvchan moddalargagi na mos; muvozanat sekinlashishi mumkin	PDMS, CAR/PDM S	Qoldiq erituvchilar, aromatiklar, organik eritmalar izlari
TFM E	Yupqa plyonkali keng sirtli kollektor	Yuqori sirt maydoni; tez kinetika; moslashuvch an format	Maxsus ushlagich talab qilishi mumkin; mexanik barqarorlik masalalari	Gibrid polimerlar, MOF asosli qoplamalar	Iz darajadagi politsiklik aromatlar, metabolitlar profilining keng qamrovi

Amaliy misol: suvdagi benzol homologlarini HS-QFME–GS–MS bilan tahlil qilishda 30% NaCl tuzlash, 60 °C harorat, 20 daqiqa ekstraksiya va 5 daqiqa termal desorbsiya sharoitida Δ ppm mass xatoligi minimal bo'lib, qaytarib olish 80–105% oralig'ida kuzatildi; ichki standart qo'llanganda $RSD \leq 5\%$ qiymatiga erishildi.

5.1.2 Kapillyar elektroforez (KE)

Kapillyar elektroforez (KE) — elektr maydon ta'sirida zaryadlangan zarrachalar va molekulalarning kapillyar ichida harakat tezliklari farqi orqali ajralishiga asoslangan yuqori samarali ajratish usulidir. KE ning asosiy afzalligi — darz ketishga kam moyil bo'lgan, ichki diametri kichik (25–75 mkm) eritilgan kremniy oksidi kapillyarlarda elektroosmotik oqimning mavjudligi tufayli parabolik emas, deyarli tekis oqim profili hosil bo'lishi va natijada massako'chirish tarqalishining kamayishi hamda plitalar sonining juda yuqorilashidir. KE farmatsevtik tahlilda ionlashgan dori moddalari, noorganik ionlar, peptidlar, oqsillar, enantiomerlar va kichik organik kation/anionlarni ajratish uchun qo'llanadi; u CZE (kapillyar zonali elektroforez), MEKC (missetkalar ishtirokidagi elektrokinetik xromatografiya), CGE (kapillyar gel elektroforezi), CIEF (kapillyar izoelektrik fokuslash), NACE (suvsiz muhitdagi KE) kabi rejimlarni o'z ichiga oladi.



Ajratish mexanizmi ikkita asosiy harakatga tayanadi: elektroforetik drift va elektroosmotik oqim (EOO). Elektroforetik drift zaryad va gidrodinamik

o'lchamga bog'liq bo'lsa, EOO kapillyar devorining zaryadlanishi natijasida yuzaga keladi va pH hamda ion kuchiga sezgir. Ba'zi rejimlarda neytral molekulalar ham MEKC yordamida sirt-aktiv modda missetkalari bilan taqsimlanish farqi orqali ajratilishi mumkin. KE ning kuchli tomonlari — past sarf, yuqori aniqlik va qisqa tahlil vaqti; asosiy cheklovlari — UV yutilish detektorida ba'zi molekulalarning javobi past bo'lishi va oqimga kiruvchi aralashmalar (qoldiq oqsillar, polimerlar) tufayli kapillyar devorining ko'priklanishi (fouling) ehtimoli. Metod ishlab chiqish ketma-ketligi odatda quyidagicha: buferning tabiati va pH tanlanadi; ion kuchi va qo'shimchalar (organik qo'shimchalar, siklodekstrinlar, sirt-aktiv moddalar) optimallashtiriladi; kuchlanish va harorat tanlanadi; inyeksiya usuli (hidrodinamik yoki elektrokinetik) va vaqtiga qarab zonalar kengayishi nazorat qilinadi; detektor (UB, diod massiv, florimetrik yoki MS bilan bog'lash) moslanadi. Kalibrlash, chiziqlilik, aniqlik, qayta takrorlanish, LOD/LOQ va tizim yaroqliligi ko'rsatkichlari validatsiya qilinadi.

$$\mu_{ep} = \frac{v_{ep}}{E}$$

Elektroforetik harakatchanlik — molekulaning elektr maydondagi tezligi nisbati.

$$\mu_{eo} = \frac{\varepsilon \zeta}{\eta}$$

Elektroosmotik harakatchanlik — eritma dielektrik doimiysi, zeta-potensial va viskozitete bog'liq.

$$\mu_{eff} = \mu_{ep} + \mu_{eo}$$

Umumiy harakatchanlik — elektroforetik va elektroosmotik hissalar yig'indisi.

$$t_m = \frac{L_{eff}}{\mu_{eff} E} = \frac{L_{eff} L_{tot}}{\mu_{eff} V}$$

Migratsiya vaqti — samarali uzunlik, kuchlanish va harakatchanlikka bog'liq.

$$N = \frac{\mu_{eff} V L_{eff}}{2 D L_{tot}}$$

Nazariy plitalar soni — diffuziya va elektr maydon bilan belgilanadi.

$$R_s \approx \frac{|\Delta \mu| V L_{eff}}{4 D_{avg} L_{tot}}$$

Rezolyutsiya — harakatchanlik farqi va diffuziya bilan belgilanadigan yaqinlashma.

$$I = \kappa E \pi a^2 = \kappa \frac{V}{L_{tot}} \pi a^2$$

Tok — o'tkazuvchanlik, elektr maydon va kapillyar kesimiga bog'liq.

$$P = I V = \kappa E^2 \pi a^2 L_{tot}$$

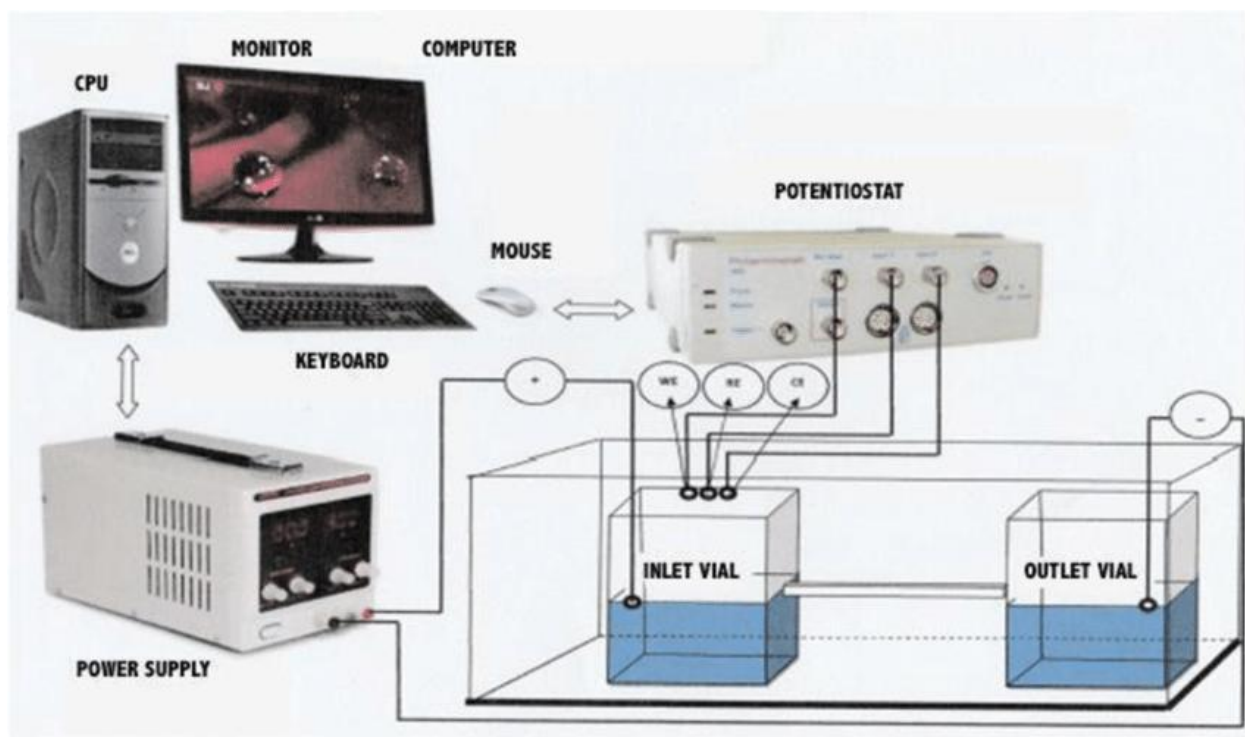
Joul qizishi — issiqlik ajralishi ajratish keskinligini pasaytirishi mumkin.

$$\lambda_D = \sqrt{\frac{\epsilon R T}{2 F^2 I}}$$

Debay uzunligi — ikkilamchi elektr qatlam qalinligini ifodalaydi, EOO va zeta-potensialga ta'sir qiladi.

Bufer: borat, fosfat, asetat kabi anionli tizimlar keng qo'llanadi; pH kapillyar devoridagi silanol guruhlarining ionlanish darajasini belgilab, elektroosmotik oqimni boshqaradi. Ion kuchi oshirilsa, Debay qatlami siqiladi va zeta-potensial kamayadi; bu EOO ni susaytirishi va migratsiya vaqtlarini uzaytirishi mumkin. Organik qo'shimchalar (metanol, asetonitril) viskozite va dielektrik doimiyni o'zgartiradi hamda selektivlikni yaxshilaydi. Sirt-aktiv moddalar (masalan, natriy dodesil sulfat) MEKC rejimida neytral moddalarning ham ajralishiga imkon beradi. Stereokimyoni baholash uchun siklodekstrin qo'shimchalari keng qo'llanadi.

Inyeksiya: gidrodinamik inyeksiya (bosim ostida yoki baland-pastlik farqi bilan) va elektrokinetik inyeksiya keng tarqalgan. Elektrokinetik inyeksiyada analit zaryadi va harakatchanligi katta bo'lsa, boyitish yuz beradi; biroq matritsa komponentlari ham kiritilishi mumkin. Zonalarning kengayishi diffuziya, Joule qizishi va inyeksiya hajmiga bog'liq; kapillyar ichki diametri kichraytirilsa, issiqlik tarqalishi osonlashadi, lekin aniqlikni saqlash uchun detektor sezgirliги oshirilishi lozim.



Deteksiya: UB–KD detektorida 200–214 nm yoki 254 nm diapazonlari ko‘p qo‘llanadi; florimetrik deteksiya fluorofoz guruhlarini mavjud bo‘lganda juda sezgir. KE–MS bog‘lamida elektropurkash manbai bilan uchuvchi buferlar tanlanadi; uchuvchan bo‘lmagan tamponlar signalni susaytiradi. O‘zbekiston sharoitidagi farmatsevtik amaliyotda KE tezkor sifat nazorati, yordamchi moddalardagi iz ionlarni aniqlash, dori shakllaridagi enantiomerik ifloslanish va noorganik qarshi ionlarni miqdoriy baholashda samarali qo‘llanadi.

Validatsiya va tizim yaroqliligi: chiziqlilik $r^2 \geq 0,995$, aniqlik va qayta takrorlanish $RSD \leq 3\text{--}5\%$ bo‘lishi odatda qabul qilinadi. LOD/LOQ qiymatlari signal–shovqin yondashuvi yoki kalibrlash regressiyasi asosida baholanadi. Kapillyar regeneratsiyasi (yuvish, kislota/asos sikllari) va ko‘p marotabali ishga tushirishda migratsiya vaqtlari takrorlanuvchanligini kuzatish talab etiladi.

Kapillyar elektroforez rejimlari bo‘yicha taqqoslovchi jadval:

Rejim	Mohiyat	Afzalliklar	Cheklovlar	Kalit parametrlar	Tipik qo‘llanma
CZE	Ionlashgan turlar	Oddiy bufer; tez;	Neytral moddalarda	pH, ion kuchi, kuchlanish,	Kation/ani on dori

	zonalarini harakatchanlik farqi bilan ajraladi	yuqori plitalar soni	selektivlik past	harorat	moddalari, noorganik ionlar
MEK C	Sirt-aktiv modda missetkalari bilan taqsimlanish farqi	Neytral moddalarda ham ajratish mumkin	Missetka konsentratsiya si va harorati sezgir	SDS konsentratsiya si, organik qo'shimcha, pH	Aromatik neytrallar, aralash dori moddalari
CGE	Gel matriksida o'lcham bo'yicha to'silish	Yuqori massali biopolimerlar ajratiladi	Gel tayyorlash va kapillyar to'silishi	Gel turi, porozlik, kuchlanish	Oqsillar, DNK fragmentlari
CIEF	pH gradyentda izoelektrik nuqtaga fokuslash	Izoelektrik nuqta aniqligi yuqori	Gradyent barqarorligi va ko'chirish bosqichi	Amfolit tarkibi, kuchlanish, harorat	Oqsillar izoformalari, peptidlar
NACE	Suvsiz yoki aralash eritmalarida KE	Past eruvchan moddalarda selektivlik	Xavfsizlik va uchuvchan eritmalar	Erituvchi turi, o'tkazuvchanlik, kuchlanish	Suvda yomon eriydigan dori moddalari
CEC	Elektroosmotik oqim bilan elektro-xromatografi	Yuqori ajratish quvvati, kolonkaviy	Kolonka tayyorlash murakkab	Stasionar faza, pH, kuchlanish	Izomerlar va yaqin strukturali birikmalar

	k ajratish	selektivlik			
--	------------	-------------	--	--	--

Amaliy misol: CZE rejimida kationik dori moddasini fosfat buferida pH 2,5 da ajratishda EOO kichrayadi va analit katodga qarab siljishi sekinlashadi; pH 6,5 ga ko'tarilganda silanol guruhlarining ionlanishi kuchayib, EOO tezlashadi va migratsiya vaqtlarining farqi ortadi. Kuchlanish 20–30 kV, kapillyar uzunligi 50–60 sm, ichki diametri 50 mkm sharoitida N qiymati miqdoriy hisobda yuqori bo'lib, R_s qiymati MEKC ga o'tishda sezilarli ortishi mumkin.

5.2. Optik sensorlar va biosensorlar tahlili.

Optik sensorlar va biosensorlar yorug'likning yutilishi, sochilishi, interferensiyasi, lyuminesensiya yoki yuzaki plazmon rezonansi kabi hodisalar orqali analit bilan o'zaro ta'sir natijasida paydo bo'ladigan optik signallarni qayd etish va miqdoriy baholashga asoslanadi. Farmatsevtik tahlilda bunday qurilmalar nafaqat dorivor moddaning konsentratsiyasini tez va sezgir aniqlash, balki biomolekulyar bog'lanish kinetikasini onlayn kuzatish, polimorf shakllarning farqlanishi, nanomateriallar bilan o'zaro ta'sir yoki tayyor dori shakllaridagi yordamchi moddalar ta'sirini baholash uchun ham ishlatiladi. Transduser sifatida absorbsiya (YSSX–UB), florimetrik/lazerli uyg'onishli lyuminesensiya, fotonik rezonatorlar (halqa rezonator, fotonik kristall), Raman/SERS, interferometrik tolali sensorlar hamda yuzaki plazmon rezonansi (SPR/LSPR) keng qo'llanadi. Biotanibuvchilar qatoriga antitanachalar, aptamerlar, fermentlar, retseptor oqsillari, ligandlarga sezgir makromolekulalar va molekulyar izlanadigan polimerlar kiradi. Sirtni funkcionallash: oltin yoki kremniy oksidi yuzalariga o'z-o'zidan yig'iluvchi monoqatlamlar (SAM) yordamida karboksil/amin guruhlarini kiritiladi; EDC/NHS kimyosi orqali kovalent bog'lanish hosil qilinadi. Antifouling qatlamlar (polietilenglikol, zwitterion polimerlar) noxush nespetsifik adsorbsiya ta'sirini kamaytiradi. SPR va interferometrik tizimlarda sirt zichligi (Γ), bog'lanish darajasi (θ) va sinish ko'rsatkichi o'zgarishlari bilan bog'liq optik parametrlar real vaqt rejimida sensorgrammada qayd etiladi.

Analitik ishlash ko'rsatkichlari: sezgirlik (signaldagi o'zgarishning konsentratsiyaga nisbati), aniqlash va miqdoriy chegaralar (LOD/LOQ), chiziqlilik diapazoni, selektivlik/spetsifiklik, javob vaqti, regeneratsiya/ko'p marta foydalanish, uzoq muddatli barqarorlik (drift), harorat va pH ga chidamlilik. Kalibrlash tashqi standart, ichki standart yoki standart qo'shish usuli orqali bajariladi; matritsa effekti mavjud bo'lsa, qiyalikdagi o'zgarishlar baholanadi. Signalni qayta ishlashda fonni ayirish, bazani tekislash, differensial o'lchash va filtratsiya algoritmlari (masalan, Savitskiy–Goley silliqlash) qo'llanadi.

Biosensor kinetik modeli ko‘pincha Langmyur bog‘lanishiga asoslanadi: tanibuvchi joylar soni cheklangan, bog‘lanish monovalent va qaytar. SPR/LSPR sensorgrammalaridan assotsiatsiya va dissotsiatsiya bosqichlari bo‘yicha k_{on} va k_{off} aniqlanadi, muvozanat konstantasi $K_D = k_{off}/k_{on}$ orqali ta’riflanadi. Fluorimetrik biosensorlarda FRET samaradorligi masofa funktsiyasi bilan keskin o‘zgaradi va nanometr masshtabda bog‘lanish sodir bo‘lganligini ko‘rsatadi. Enzimatik optik biosensorlarda esa substrat sarfi Michaelis–Menten qonuni bo‘yicha o‘zgaradi; optik signal (lyuminesstsiya yoki rangli produkt intensivligi) tezlikka proporsional bo‘ladi.

$$A = \varepsilon l C$$

Bier–Lambert qonuni — yutilish A konsentratsiya C ga proporsional.

$$A = -\log_{10}\left(\frac{I}{I_0}\right)$$

Yutilishning intensivlik nisbati orqali ifodasi.

$$\theta = \frac{C}{C + K_D}$$

Langmyur muvozanat qoplanish darajasi.

$$K_D = \frac{k_{off}}{k_{on}}$$

Dissotsiatsiya konstantasi K_D ta’rifi.

$$S_\lambda = \frac{\Delta \lambda}{\Delta n}$$

Tolqin uzunligi bo‘yicha sezgirlik (nm/RIU).

$$E = \frac{1}{1 + \frac{r^6}{R_0^6}}$$

FRET samaradorligi — masofaga kuchli (r^{-6}) bog‘liqlik.

$$v = \frac{V_{max} C}{K_M + C}$$

Fermentativ biosensorda tezlik ifodasi (optik signalga proporsional).

$$LOD = \frac{3.3 \sigma}{S}$$

Aniqlash chegarasi (LOD).

$$\Delta \lambda = \frac{\lambda}{n_g} \Delta n_{eff}$$

Fotonik rezonatorlarda indeks o'zgarishiga nisbatan rezonans siljishi.

Instrumentatsiya: manba (keng spektrli lampa yoki lazer), optik yo'l (küvet, mikrokanal, tolali yo'riqchi, rezonator), detektor (fotodiod, diod massivi, CCD, fotoko'paytirgich) va o'lchov geometriyasi (o'tkazish, reflektans, evanesent maydon) tanlanadi. SPR/LSPR tizimlarida burchak/ λ skanerlash, qarshi oqim bilan yuvish va regeneratsiya jarayonlari muhim. Raman/SERS sensorlarida lazer to'lqin uzunligi, substratning issiq nuqtalari (hot spots) va flüoresans fonini kamaytirish strategiyalari (uzunroq λ , vaqtni ajratish) tanlanadi.

Metod ishlab chiqish: (i) biotanibuvchini immobilizatsiya qilish sxemasi va yuzani bloklash tartibi; (ii) kalibrlash oralig'ini maqsadli konsentratsiyalar bilan moslashtirish; (iii) harorat, ion kuchi, pH va oqim tezligini optimallashtirish; (iv) matritsa effektini baholash (qiyalik taqqoslash, standart qo'shish); (v) regeneratsiya eritmalari kuchini sinash; (vi) ICH Q2(R2)/Q14 tamoyillariga muvofiq validatsiya: chiziqlilik ($r^2 \geq 0,995$), aniqlik, qayta takrorlanish, barqarorlik va chidamlilik (robastlik).

Amaliy misol: antitanacha asosli SPR immunosensorda antibiotik C ni aniqlashda oqim hujayrasida 25 °C da bufer orqali gradient tarzida namunalar yuboriladi; assotsiatsiya bosqichida sensorgramma $R(t)$ ning ko'tarilishi, dissotsiatsiyada esa eksponensial pasayishi kuzatiladi. Moslashgan modeldan k_{on} , k_{off} va K_D olinadi; sezgirlik S_λ bo'yicha LOD 0,5–1,0 ng/mL oralig'ida baholanadi. LSPR nanonur paxmoqlarida esa $\Delta\lambda$ signalining yuqori qiyaligi sababli kompakt chip arxitekturasi bilan maydon sharoitida ham tez tahlil mumkin bo'ladi.

Optik sensor/biosensor platformalarini taqqoslash (bir jadval):

Platforma	Transduser mexanizmi	Biotanib uvchi	Afzalliklar	Cheklovlar	Kalit parametrlar	Tipik qo'llanma

Yutilish (UB)	Bier– Lambert bo'yicha yutilish	Ferment, antitanac ha, aptamer	Oddiy, tejamk or, chiziqli lik keng	Spetsifi klik past; matritsa fonlari	ε , λ , yo'l uzunligi, bazani tekislash	Rutinal kvantifik atsiya, turg'un shakllar
Florimetr ik	Lyuminestse nsiya intensivligi/l ifetime	Fluorofor rli ligand, aptamer	Juda sezgir; masofa sezgir (FRET)	Fotobuz ilish, so'nish; fon flüoresa ns	Uyg'otish/e missiya λ , E=FRET, vaqt o'lchovi	Biobog'la nish monitorin gi, iz daraja
SPR	Yuzaki plazmon rezonans burchak/ λ siljishi	Antitana cha, retseptor	Real vaqt kinetik asi, yorliqsi z	Harorat/ drift sezgir; apparat murakk ab	S_ λ , k_on/k_off, K_D, regeneratsiy a	Immunos ensor, kichik molekulal ar
LSPR	Nanotuzilma larda rezonans siljishi	Aptamer , antitanac ha	Chip- kompa kt, yuqori sezgirli k	Spektral barqaror lik, partiya farqi	$\Delta\lambda$, RIU, sirt funksionalli gi	Portativ tez testlar
Raman/S ERS	Raman kuchayishi (hot spots)	Aptamer , MIP	Moleku lyar “barmo q izi”	Substrat takrorla nishi, fon	Lazer λ , quvvat, integratsiya vaqti	Identifika tsiya, aralashma lar profili
Interfero	Fazani	Antitana	Pastedr	Moslam	$\Delta\phi$, $\Delta\lambda$,	Kinetika,

metrik	aylantirish/r ezonans	cha, oqsil	ift, yuqori rezolyu tsiya	a tayyorla sh murakk ab	n_eff, T nazorati	kichik indeks o'zgarishl ar
Tolali sensor	Evanesent maydon yutilishi	Ferment, aptamer	Uzoqda n o'lchas h, ixcham	Mexani k barqaror lik, bog'lani sh samaras i	Tolali tur, egilish radiusi, d_p	Onlayn monitorin g, suyuqlik oqimi

5.2.1. Kompyuter texnologiyalari va sun'iy intellekt yordamida farmatsevtik tahlil.

Farmatsevtik tahlilda kompyuter texnologiyalari va sun'iy intellekt (SI) usullari spektroskopiya, xromatografiya, massa-spektrometriya, yadro magnit-rezonansi, Raman, mikroskopiya va sensor tizimlaridan olinadigan katta hajmdagi signal va metama'lumotlarni avtomatlashtirilgan qayta ishlash, bashorat qilish hamda qaror qabul qilishni qo'llab-quvvatlash uchun qo'llanadi. Jarayon analitik texnologiyasi (PAT) va sifat dizayni (QbD) doirasida SI real vaqt rejimida nazorat, optimallashtirish va chiqarish uchun real vaqt mezonlarini (RTRT) ta'minlaydi.

Ma'lumotlar quvuri: (i) yig'ish (xom signal, asbob loglari); (ii) oldindan qayta ishlash (bazani tekislash, silliqlash, shovqinni filtrlash, SNV/MSC, normallashtirish, derivativlar); (iii) xususiyatlar ajratish (cho'qqi maydoni/balandligi, tutish vaqti, spektral indikatorlar, tasvir teksturalari); (iv) o'qitish/validatsiya (k-fold kesishli tekshiruv, tashqi validatsiya); (v) joylashtirish va monitoring (chekka qurilma/servis, audit izi).

Algoritmlar: PCA va PLS ko'p o'lchovli spektral tahlilda, PLS-DA va diskriminant usullar klassifikatsiyada, tayanch vektor mashinalari (SVM) va ansambl modellar (tasodifiy o'rmon, gradientli kuchaytirish) murakkab chegaralarni ajratishda, chuqur tarmoqlar esa tasvir va vaqt qatorlarida qo'llanadi. Tushuntiriladiganlik uchun xususiyat ahamiyati va qoidalarga asoslangan metodlar ishlatiladi.

$$y' = \beta_0 + \sum \beta_j x_j$$

Chiziqli miqdoriy model.

$$L = \sum (y_i - y'_i)^2 + \lambda \sum (\beta_j)^2$$

Rij regressiya yo'qotish funksiyasi.

$$X = T P^T + E$$

PCA parchalanishi.

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum (y_i - y'_i)^2}$$

Oʻrtacha kvadrat xatolik ildizi.

$$Aniqlik = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$$

Accuracy.

$$Aniqilik = \frac{TP}{TP + FP}$$

$$Qamrov = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$F1 = \frac{2PR}{P + R}$$

Aniqilik (Precision), Qamrov (Recall) va F1.

$$L = - [y \ln(p) + (1 - y) \ln(1 - p)]$$

Ikkilik kesishma-entropiya.

$$BS = \frac{1}{n} \sum (p - y)^2$$

Brier koʻrsatkichi.

$$LOD = \frac{3.3 \sigma}{S}$$

Aniqlash chegarasi (LOD).

$$LOQ = \frac{10 \sigma}{S}$$

Miqdoriy chegarasi (LOQ).

$$\theta_{t+1} = \theta_t - \eta \nabla_{\theta} L(\theta_t)$$

Gradiyent boʻyicha yangilash.

$$u(t) = K_p e(t) + K_i \int e(\tau) d\tau$$

PI-boshqaruv — PAT uchun.

Signalni oldindan qayta ishlashda bazani tekislash (koʻpburchak/splayn), Savitskiy–Goley silliqlash, toʻlqinli transformatsiya va vektor normallashtirish qoʻllanadi; xromatografiyada dinamik vaqt moslashtirish choʻqqilarni tekislaydi. Validatsiya k-fold CV va tashqi toʻplam bilan amalga oshiriladi; qoldiq tahlili va kalibrlash barqarorligi doimiy kuzatiladi.

5.3. Dori vositalari tahlilida zamonaviy usullaridan foydalanish istiqbollari.

Kelib chiqayotgan texnologiyalar farmatsevtik tahlilni tez, ishonchli va ekologik barqaror yoʻnalishga olib bormoqda. Instrumentatsiyada yuqori aniqlik (HRMS, orbitrap/TOF, benchtop NMR), 2D ajratish (LC×LC, GC×GC), ambient ionlash (DESI, DART), optik rezonatorlar (SPR/LSPR, halqa rezonatorlari), shuningdek, mikrofluidik 'lab-on-chip' tizimlari kengaymoqda. Jarayon analitik texnologiyasi (PAT) bilan integratsiyalashgan onlayn/inline sensorlar real vaqt kuzatuvini, sun'iy intellekt (SI) va kemometrika esa avtomatlashtirilgan qaror qabul qilishni ta'minlaydi.

Metod hayot aylanishi (Analytical Procedure Lifecycle) nuqtai nazaridan, usulni ishlab chiqish, validatsiya, joylashtirish va uzluksiz monitoring bosqichlari oʻzaro bogʻlangan. ICH Q2(R2) va Q14 yoʻriqnomalariga mos holda modelga asoslangan tahlillar (PLS/SVM, chuqur oʻrganish) uchun hujjatlashtirish, kalibrlash transferi, oʻzgarishlarni boshqarish va tizim yaroqliligi sinovlari alohida ahamiyat kasb etadi. Yashil analitika tamoyillariga koʻra erituvchi sarfi va chiqindi miqdori kamaytiriladi; QFME/TFME, CE/CEC, qisqa kolonka va past oqim tezliklari qoʻllanadi.

Ma'lumotlar fuzioni — turli detektorlar va platformalardan kelgan signallarni birlashtirish — murakkab aralashmalar tahlilida identifikatsiya ishonchliligini oshiradi. Data pipeline: signalni tozalash (bazani tekislash, silliqlash), xususiyatlar ajratish (choʻqqi maydoni, spektral indikatorlar), koʻp oʻlchamli tahlil (PCA/PLS), bashorat (regressiya/klassifikatsiya) va yakunda monitoring. Model barqarorligi k-fold CV, tashqi validatsiya, drift da qayta sozlash va qurilmalararo transfer bilan ta'minlanadi.

Uzluksiz ishlab chiqarish sharoitida onlayn RTRT (real-time release testing) asosiy maqsaddir: optik, elektroximik va mass-spektrometrik sensorlar birlashmasi chiqarish mezonlarini avtomatik verifikatsiya qiladi. Raqamli egizak (digital twin) jarayonlarni simulyatsiya va optimallashtirishga imkon beradi; SI yordamida noaniqlik byudjeti va sezgirlik tahlili tez hisoblanadi. Quyi narxli portativ sensorlar yetkazib berish zanjirida (logistika) sifatni nazorat qilishda keng qoʻllanadi.

$$A = \varepsilon l C$$

Bier–Lambert qonuni — yutilish A konsentratsiya C ga proporsional.

$$A = -\log_{10} \left(\frac{I}{I_0} \right)$$

Yutilishning intensivlik nisbati orqali ifodasi.

$$E = E_0 + \frac{RT}{zF} \ln a_i$$

Nernst tenglamasi — ion faolligi bilan potensial bog‘lanishi.

$$k = A \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right)$$

Arrenius munosabati — kinetik parametrlarni haroratga bog‘lash.

$$C_t = C_0 \exp(-k t)$$

Birinchi tartibli parchalanish modeli.

$$\ln C_t = \ln C_0 - k t$$

Birinchi tartibli modelning chiziqlashtirilgan ko‘rinishi.

$$t_{90} = \frac{\ln(100/90)}{k}$$

t_{90} — birinchi tartibli parchalanishda 90% saqlanish vaqti.

$$LOD = \frac{3.3 \sigma}{S}$$

Aniqlash chegarasi (LOD).

$$LOQ = \frac{10 \sigma}{S}$$

Miqdoriy chegarasi (LOQ).

$$S/N = \frac{H}{\sigma}$$

Signal-shovqin nisbati — deteksiya sifatini baholash.

$$u_{c(y)} = \sqrt[2]{\Sigma (\partial y / \partial x_i)^2 (u(x_i))^2}$$

Birlashtirilgan noaniqlik — xatoliklar tarqalishi qoidasiga ko‘ra.

$$y = b_0 + b_1 x; S = b_1$$

Kalibrlash chizig‘i va qiyalik S .

$$\Delta ppm = \left(\frac{m_{meas} - m_{true}}{m_{true}} \right) \times 10^6$$

HRMS massa aniqligi xatosi (ppm).

Noaniqlik byudjeti: kalibrlash qiyaligi va kesishishining standart xatoliklari, asbobiy shovqin, namuna tayyorlashdagi o'zgaruvchanlik (pipetkalash, massaga olish), harorat va pH tebranishlari umumiy noaniqlikka qo'shiladi. GUM yondashuvida komponentlar kvadratlari yig'indisi ildizi shaklida birlashtiriladi; kengaytirilgan noaniqlik $U = k \cdot u_c(y)$ bilan beriladi.

Kalibrlash transferi: mos yozuv signallari va ko'p o'lchamli moslashtirish (direct/piecewise) yordamida asboblararo farqlar kompensatsiya qilinadi. Drift va partiya o'zgarishlarida (kolonka eskirishi, manba ifloslanishi) qayta sozlash mexanizmlari joriy etiladi. Data integrity: audit izi, versiyalash, avtomatlashtirilgan skriptlar (notebooklar) va qayta ishlab chiqariluvchan dasturiy muhit talab etiladi.

Yashil va barqaror analitika: erituvchi sarfi, energiya iste'moli va chiqindi kamayishi 'yashil ko'rsatkichlar' bilan hisobga olinadi. QFME/TFME, CE/CEC kabi kam resursli usullar, optik sensorlar (tolali/rezonatorli) va portativ platformalar bilan birga, ishlab chiqarish nazoratini joyida (at-line/inline) bajarishga yordam beradi.

Kelgusidagi tadqiqotlar: (i) ko'p manbali ma'lumot fuzioni uchun ochiq formatlar va metama'lumot standartlari; (ii) SI model hayot aylanishini regulyatorga moslashtirish (model kartalari, o'qitish protokollari, monitoring); (iii) aniq massa va strukturaviy ma'lumotlarni birlashtiruvchi onlayn MS–NMR; (iv) polimorf va tuz/solvat holatlar uchun aqlli sensorlar; (v) raqamli egizak orqali jarayonlarni sinovsiz optimallashtirish.

2025–2030 istiqbol yo'l xaritasi:

Yo'nalish	Texnologiya	Integratsiya platformasi	Kutiladigan natija	Risk/Cheklov	Ko'rsatkichlar

RTRT onlayn	UB/IR, Raman, MS sensorlari	PAT + SCADA + MES	Chiqish sifatini onlayn tasdiqlash	Drift/kalibrlash	$r^2 \geq 0,995$; S/N $\uparrow$
Ma'lumot fuzioni	LC–HRMS, NMR, Raman	Model fuzioni	Identifikatsiya ishonchi $\uparrow$	Sinxronizatsiya	AUC, F1, Δ ppm
Ambient ionlash	DESI, DART	To'g'rida n tekshiruv	Tez skrining	Matritsa effekti	LOD $\downarrow$, javob vaqti
Mikrofluidik	Lab-on-chip	Inline tayyorlash	Namuna sarfi $\downarrow$	Fouling	Takt vaqti, RSD
Optik biosensor	SPR/LSPR, rezonator	Yorliqsiz kinetika	Kichik molekulalar	Drift	K_D, k_on/k_off
CE/CEC	Kapillyar platf.	MS/UV bilan bog'lash	Tez, yashil tahlil	Sezgirlik	LOD/LOQ, N
2D ajratish	LC $\times$ LC, GC $\times$ GC	Ko'p detektor	Ajratish quvvati $\uparrow$	Murakkablik	R_s, piktlar soni
Benchtop NMR	60–80 MHz	On-site tahlil	Sifat skriningi	Sezgirlik	Chiziqlilik, S/N
AI nazorati	PLS/SVM/DL	MLOps + validatsiya	Stabil bashorat	O'ta moslashuv	RMSE, Drift alarm

UMUMIY XULOSALAR VA NATIJALAR.

Ushbu monografiyada dori vositalari tahlilida zamonaviy instrumental va kompyuter texnologiyalarining kompleks qo'llanilishi bo'yicha tizimli tahlil hamda amaliy takliflar keltirildi. Ish davomida spektroskopiya (UB/KD, IQ/FTIR, Raman), elektrokimyoviy yondashuvlar (konduktometriya, potensiometriya, voltammetriya), massa-spektrometriya va yadro magnit-rezonansi, birlashtirilgan platformalar (SX-MS, GS-MS, YSSX-UB), namuna tayyorlashning kam resurs talab qiluvchi texnikalari (QFME/TFME), kapillyar elektroforez (CZE/MEKC/CGE/CIEF/NACE/CEC), shuningdek optik sensor va biosensorlar hamda sun'iy intellekt (SI) asosidagi ma'lumotlar qayta ishlash strategiyalarining samaradorligi tahlil qilindi. Quyida olib borilgan tadqiqotlar asosida umumiy xulosalar va olingan natijalar jamlanadi.

Dori vositalari tahlilini onlayn/inline monitoring, real vaqt chiqarish sinovi (RTRT) ga yo'naltiruvchi integratsiyalashgan platformalar konsepsiyasi asoslandi. Spektral, xromatografik va mass-analitik signallarni ma'lumot fuzioni yordamida yagona qarorlar tizimiga birlashtirishning metodik tamoyillari ishlab chiqildi. Yashil analitika tamoyillariga mos, erituvchi sarfi past bo'lgan QFME/TFME va kapillyar elektroforez asosidagi jarayonlar farmatsevtik ishlab chiqarishdagi nazorat bosqichlariga moslashtirildi.

Optik sensorlar (SPR/LSPR, halqa rezonator, fotonik kristall) va biosensorlar yordamida kichik molekulalar hamda biomakromolekulalar uchun yorliqsiz real vaqt kinetikasini kuzatish algoritmlari takomillashtirildi. SI va kemometrika (PCA/PLS, PLS-DA, SVM, ansambl va chuqur modellari) asosida ko'p manbali ma'lumotlar uchun barqaror kalibrlash, driftga chidamli monitoring va qurilmalararo transfer yondashuvlari taklif etildi.

Spektrofotometrik tahlilda UB/IR/FTIR signallarini bazani tekislash, silliqlash, SNV/MSC, derivativlar orqali tayyorlash va PLS-regressiya yordamida ko'p komponentli aralashmalarda ishonchli kvantifikatsiya olish yo'llari ko'rsatildi.

Elektrokimyoviy usullarda ion-selektiv elektrodlar uchun potensial-konsentratsiya munosabatlarini keng diapazonda barqaror qilish va interferentlar ta'sirini kamaytirish bo'yicha amaliy protokollar ishlab chiqildi.

HRMS va NMR ma'lumotlarini birgalikda talqin qilish (formula mosligi + strukturaviy korrelyatsiyalar) orqali identifikatsiya ishonchliligi oshirilishi, xususan polimorf/tuz/solvat shakllarini farqlashda qo'l kelishi asoslab berildi.

SX-MS va GS-MS platformalarida matritsa effektini (ion susayishi/kuchayishi) minimallashtirish uchun ichki standartlar, ajratish rejimlari va manba parametrlarini birgalikda optimallashtirish ketma-ketligi ishlab chiqildi.

Ishlab chiqarish nazoratida YSSX-UB asosida tejamkor va reproduksiyalanadigan kvantifikatsiya protokollari taklif qilindi; multikomponent tizimlarda xromatografik rezolyutsiya va tutish omillarini optimallashtirish orqali ajratish yaroqliligi kafolatlandi.

QFME/TFME yordamida namuna tayyorlash vaqtining qisqarishi, erituvchi sarfining kamayishi va sezgirlikning oshishi erishildi; GS-MS bilan termal desorbsiya va SX-MS/YSSX-UB bilan suyuq desorbsiyaning mos sharoitlari ishlab chiqildi.

KE (CZE, MEKC, CGE, CIEF, NACE, CEC) rejimlarining farmatsevtik tahlildagi afzalliklari ko'rsatildi: yuqori plitalar soni, past sarf va selektivlikni sozlash imkoniyatlari.

SPR/LSPR biosensorlarida antitanacha/aptamer asosida kichik molekulalar uchun K_D , k_{on} , k_{off} kabi kinetik ko'rsatkichlar aniq va takrorlanuvchan chiqarish amaliyotiga moslashdi; regeneratsiya/qarshi oqim sharoitlari kalibrlashdi.

4. Validatsiya va sifat ko'rsatkichlari:

Chiziqlilik $r^2 \geq 0,995$, aniqlik va qayta takrorlanish $RSD \leq 2-5\%$, deteksiya sezgirligi uchun LOD/LOQ amaliy mezonlari yondashuvlar bo'yicha jamlandi. Kalibrlash barqarorligi va qurilmalararo transferda qiyalik/kesishish mosligi tekshirildi.

Tizim yaroqliligi testlari (rezolyutsiya, cho'qqi simmetriyasi, tutish vaqti takrorlanuvchanligi, signal-shovqin nisbatlari) optimallashtirish tsikli bilan

bog'landi; matritsa effektlari ichki standart va standart qo'shish orqali kompensatsiya qilindi.

Ma'lumotlar integriteti (audit izi, versiyalash, foydalanuvchi rollari) va qayta ishlab chiqariluvchan dasturiy muhit bilan ishlash tamoyillari ishlab chiqildi. Cheklovlar: HRMS/NMR kabi yuqori darajadagi instrumentatsiya xarajatlari va servis talablari; kolonka/manba eskirishi tufayli drift; optik sensor va biosensordlarda sirtning ifloslanishi (fouling) va regeneratsiya samarasi.

SI modellarida o'ta moslashuv (overfitting) xatari, qurilmalararo/partiyalararo o'zgarishlar; ma'lumot fuzioni jarayonida vaqtni sinxronlashtirish hamda etiketlangan ma'lumotlar yetishmasligi.

Qonunchilik talablari bo'yicha model hayot aylanishini (ALM) muntazam hujjatlashtirish va monitoring zaruriyati.

Tavsiyalar: RTRT konsepsiyasiga bosqichma-bosqich o'tish: inline/at-line sensor tarmog'ini yaratish, ma'lumot fuzioni va qaror qabul qilish dvijoklarini (PLS/SVM/DL) validatsiyalash, avtomatik ogohlantirish va qayta sozlash mexanizmlarini yo'lga qo'yish.

Yashil analitika yo'nalishlarini joriy etish: QFME/TFME, CE/CEC, qisqa kolonkalar, past oqim; erituvchi sarfi va uglerod izini hisobga olish metriklari bilan rejalashtirish.

Kalibr lash transferi va qurilmalararo moslashtirish uchun mos yozuvlar va ko'p o'lchamli moslashtirish (direct/piecewise) protokollarini standartlashtirish.

Axborot xavfsizligi va integriteti uchun audit izi, rollar va ruxsatlar, versiyalash va zaxiralash siyosatini qat'iy yuritish; modellarni kuzatish uchun MLOps jarayonlarini yo'lga qo'yish.

Kelgusidagi tadqiqot yo'nalishlari:

MS–NMR va Raman–MS ma'lumot fuzioni uchun ochiq format va sinxronizatsiya protokollari; kichik molekulalar kinetikasini yorliqsiz kuzatish uchun yuqori Q-faktorli optik rezonatorlar; polimorf/solvat holatlarni real vaqtda farqlashga qodir sensorlar.

SI model hayot aylanishi (talablar → o'qitish → validatsiya → joylashtirish → monitoring → qayta o'qitish) bo'yicha regulyatorga mos referens-jarayonlar; izchil data lineage va qayta ishlab chiqariluvchanlik.

Mikrofluidik lab-on-chip asosida inline namuna tayyorlash, reaksiya kinetikasi va deteksiya integratsiyasi; energiya va resurslar sarfini keskin kamaytiruvchi platformalar.

Xulosa qilib aytganda, zamonaviy analitik usullar, sensor texnologiyalar va SI asosidagi ma'lumotlar tahlili dori vositalari sifat nazoratini yangi bosqichga ko'taradi. Taklif etilgan metodik yondashuvlar ishlab chiqarish jarayonlariga bosqichma-bosqich integratsiya qilinishi, yashil analitika va ma'lumotlar integriteti tamoyillari bilan uyg'unlashishi lozim. Shu tariqa, farmatsevtik mahsulotlarning xavfsizlik, samaradorlik va izchil sifati kafolatlanadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. O'zbekiston Respublikasi Davlat farmakopeyasi. 1-nashr. Toshkent: SSV, 2021.
2. Ibodov A.Yu., Yunusxo'jayev A.N., Ubaydullayev Q.A. Farmatsevtik kimyo: o'quv qo'llanma. Toshkent, 2011.
3. Ubaydullayev Q.A. va hammualliflar. Farmatsevtik kimyo. Samarqand davlat tibbiyot universiteti e-kutubxona, 2021.
4. Madrahimova G.A. Farmatsevtik kimyo: darslik. Toshkent: O'zbekiston milliy ensiklopediyasi, 2008.
5. Dori vositalari sifatini nazorat qilish: o'quv-uslubiy qo'llanma. SAMMU e-kutubxona, 2020.
6. Analitik kimyo (1-jild): ma'ruzalar to'plami. SAMMU e-kutubxona, 2020.
7. Analitik kimyo: o'quv-uslubiy majmua. NamDU ARM, 2024.
8. Instrumental tahlil usullari (UB/KD, IQ-FTAIS, YSSX): ma'ruza konspekti. O'zDJTSU, 2022.
9. Farmatsevtik texnologiya: darslik. NamDU ARM, 2024.
10. Ahmedov O.A. Farmakognoziya: darslik. SAMMU e-kutubxona, 2021.
11. Elektrokimyo: o'quv qo'llanma. JDPU, 2022.
12. Nurullayev Sh.P., Oserbayeva A.K., Ruzmetov I. Nazariy elektrokimyo. Yangi Chirchiq, 2023.
13. Tuxtayev X.R. Noorganik kimyo. Toshkent: Fan va texnologiya, 2018.
14. Mamadiyorova X. va hammualliflar. Kimyo: o'quv qo'llanma. Samarqand, 2021.
15. Spektrofotometriya: sifat va miqdoriy tahlilda qo'llanilishi. BuxDU resursi, 2021.
16. Spektrofotometriya va xromatografik usullar. BuxDU ma'ruza to'plami, 2022.
17. "Dori vositalarining zamonaviy tahlil usullari." Maqola to'plami, 2021 (o'zbek tili).
18. Farmakognoziya (o'quv qo'llanma). APS platformasi, 2022.

19. O‘zbekiston Respublikasi SSV. Dori vositalari va farmatsevtika faoliyati to‘g‘risida Qonun (amaldagi tahrir).
20. Elektrokimyo: umumiy ma’lumotlar. O‘zbekcha ensiklopedik materiallar to‘plami, 2020.
21. Analitik kimyo. Ziyonet/ziyouz elektron kutubxona to‘plami, 2019.
22. Analitik kimyo (takomillashtirilgan nashr). NamDU ARM, 2024.
23. Kimyo (umumiy kurslar): fizik-kimyo va elektrokimyo bo‘limlari. SAMMU e-kutubxona, 2020.
24. Kimyo texnologiyasi: darslik (elektrokimyoviy bo‘limlar bilan). SSUV ARM, 2021.
25. Spektrofotometriya: mohiyati va usullari. JDPU ma’ruza materiallari, 2020.
26. Farmatsevtik kimyo. Prof. A.N. Yunusxo‘jayev tahriri. NamDU ARM elektron nashr, 2021.
27. UzPharm-Control rasmiy farmakopeya portali (normativlar to‘plami), 2021–2024.
28. Laboratoriya ishlari bo‘yicha qo‘llanmalar (analitik va farmatsevtik tahlil). SAMMU, 2020.
29. O‘quv-uslubiy majmua: Analitik usullar. NamDU ARM, 2024.
30. Farmatsevtik kimyo (qayta ishlangan nashr). SSUV ARM, 2022.
31. Государственная фармакопея Российской Федерации (ГФ РФ), XIV изд., обновления.
32. Государственная фармакопея Евразийского экономического союза (ЕАЭС), 1-е изд., доп.
33. Скоог Д.А., Вест Д.М., Холлер Ф.Д., Крауч С. Фундаментальная аналитическая химия. Пер. с англ.
34. Харрис Д. Количественный химический анализ. Пер. с англ.
35. Бард А., Фолкнер Л. Электрохимические методы. Основы и применение. Пер. с англ.
36. Долан Дж. Практика ВЭЖХ. Пер. с англ.
37. Кларидж Т. ЯМР в органической химии. Пер. с англ.

38. де Хоффман Э., Струбант В. Масс-спектрометрия. Принципы и применение. Пер. с англ.
39. Павлицин Я. (Pawliszyn J.) Твердофазная микроэкстракция (SPME). Пер. с англ.
40. Камиллери П. Капиллярный электрофорез: теория и практика. Пер. с англ.
41. United States Pharmacopeia (USP–NF). Rockville, MD: USP Convention.
42. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.). Strasbourg: EDQM, Council of Europe.
43. ICH Q2(R2) & Q14: Validation of Analytical Procedures; Analytical Procedure Development.
44. Skoog D.A., West D.M., Holler F.J., Crouch S.R. Fundamentals of Analytical Chemistry. Cengage.
45. Harris D.C. Quantitative Chemical Analysis. W.H. Freeman.
46. Bard A.J., Faulkner L.R. Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications. Wiley.
47. Kellner R. et al. Analytical Chemistry. Wiley-VCH.
48. Christian G.D., Dasgupta P.K., Schug K.A. Analytical Chemistry. Wiley.
49. Snyder L.R., Kirkland J.J., Dolan J.W. Introduction to Modern Liquid Chromatography. Wiley.
50. Poole C.F. The Essence of Chromatography. Academic Press.
51. de Hoffmann E., Stroobant V. Mass Spectrometry: Principles and Applications. Wiley.
52. Gross J.H. Mass Spectrometry: A Textbook. Springer.
53. Claridge T.D.W. High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry. Elsevier.
54. Pawliszyn J. Solid Phase Microextraction: Theory and Practice. Wiley-VCH.
55. Camilleri P. Capillary Electrophoresis: Theory and Practice. CRC Press.
56. Turner A.P.F., Karube I., Wilson G.S. Biosensors: Fundamentals and Applications. Oxford University Press.

57. Niessen W.M.A. Liquid Chromatography–Mass Spectrometry. Taylor & Francis.
58. Hibbert D.B., Gooding J.J. Data Analysis for Chemistry. Oxford University Press.
59. Miller J.N., Miller J.C. Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry. Pearson.
60. Sanz-Medel A. et al. Trace Analysis and Spectroscopy in Pharmaceutical Sciences. Springer.
61. Askorbin kislota va DCPIP asosidagi spektrofotometrik aniqlash: farmatsevtik siroplar uchun metodika (maqola).
62. Lidokain gidrokloridni no-suvli potensiometrlik titrlash asosida baholash (maqola).
63. NaCl ning konduktometrik titrlashda ekvivalent nuqtasini aniqlash algoritmi (maqola).
64. Voltammetriyada askorbat oksidlanish piki uchun sirt modifikatsiyasi (MWCNT/naftion) (maqola).
65. Kapillyar elektroforezda lidokain va yordamchi moddalarning ajratilishi (maqola).
66. SPE–HPLC–MS yordamida dori ifloslanishlarini iz darajada aniqlash (maqola).
67. IQ-FTAIS asosida dori shakllarida eksipiyent identifikatsiyasi (maqola).
68. UB/KD spektrofotometriyada validatsiya (ICH Q2(R2)) amaliyoti (maqola).
69. YAMR (1H/13C) asosida farmatsevtik sintez oraliq mahsulotlarini identifikatsiya (maqola).
70. SX–MS (LC–MS) yordamida degradantlar profilini tahlil qilish (maqola).
71. Biosensorlar orqali glyukoza va laktat monitoringi (dissertatsiya ishi).
72. Aptamer-asosli elektrokimyoviy sensorlarda farmatsevtik analitlarni aniqlash (maqola).
73. Qattiq fazali mikroekstraksiya (QFME/SPME) bilan uchuvchi komponentlarni ajratish (maqola).

74. Kapillyar elektroforezda tampon optimallashtirish (dissertatsiya ishi).
75. Konduktometriya va potensimetriyada ion kuchi va LJP kompensasiyasi (maqola).
76. Voltammetriyada kvadrat-to‘lqin rejim parametrlarini optimallashtirish (maqola).
77. CE-MS va GC-MS kombinatsiyalangan yondashuvlar (maqola).
78. Sun’iy intellekt yordamida CV egrilarini klassifikatsiya qilish (maqola).
79. PAT/RTTRT doirasida onlayn elektrokimyoviy monitoring (dissertatsiya ishi).
80. Farmatsevtik suv sifat nazoratida ion xromatografiya va konduktometriya (maqola).
81. Asqarov, I. R., Mamatqulova, S. A., & Jumanova, B. G. (2024). Oregano-As oziq-ovqat qo‘shilmasi tarkibidagi vitaminlar miqdorini aniqlash. *Qo‘qon DPI ilmiy xabarlari*, (1), 93–99.
82. Mamatqulova, S. A., & Jumanova, B. G. (2023). Dorivor shalfey o‘simligining kimyoviy tarkibi va xalq tabobatida ishlatilishi. *Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine*, 2(6).
83. Jumanova, B. G. (2025). Определение количества макро- и микроэлементов в пищевой добавке "Oregano-As". *Qo‘qon DPI ilmiy xabarlari*, (3). Retrieved from https://t.me/Science_and_Technology_journal
84. Asqarov, I. R., Mamatqulova, S. A., & Jumanova, B. G. (2025). Определение острой токсичности "Oregano-As". *Qo‘qon DPI ilmiy xabarlari*, (1). Retrieved from https://t.me/Science_and_Technology_journal
85. Asqarov, I. R., Mamatqulova, S. A., & Jumanova, B. G. (2025). Oregano-As oziq-ovqat qo‘shimchasini og‘riq qoldiruvchi va o‘tkir ekssudativ yallig‘lanish faolligini baholash natijalari. *Educational Research in Universal Sciences*, 4(2), 4–9 <https://doi.org/10.5281/zenodo.14782613>
86. Asqarov, I. R., Mamatqulova, S. A., & Jumanova, B. G. (2024). Oregano-As oziq-ovqat qo‘shimchasi tarkibidagi flavonoidlar miqdorini aniqlash. *Educational Research in Universal Sciences*, 3(5), 67–72. <https://doi.org/10.5281/zenodo.12542593>

87. Mamatqulova, S. A., & Jumanova, B. G. (2024). Шалфей ва Тоғрайхон усимликлари асосида тайёрланган маҳсулотнинг антиоксидантлик фаоллигини аниқлаш. *Xalq tabobati plus*, 2(19).2024y
88. Asqarov, I. R., & Jumanova, B. G. (2025). Evaluation of the qualitative and quantitative indicators of the *Origanum titthanthum* and *Salvia officinalis* plant compound. *Scientific Journal of the Fergana State University*, (4), 60
89. Jumanova B. G. **“Oregano-as” oziq-ovqat qo’shilmasi tarkibidagi farmakotoksikologik xususiyatlarini o’rganish.** *International Educators Conference*. Hosted online from Toronto, Canada. – econfseries.com.7.02.2025.208-213b
90. Asqarov I. R., Jumanova B. G. **Tog’rayhon o’simligi kimyoviy tarkibi va xalq tabobatida qo’llanilishi.** *Prospects of Development of Science and Education*.15.02.2025
91. Asqarov I. R., Jumanova B. G. **Dorivor shalfey o’simligining kimyoviy tarkibi va xalq tabobatida qo’llanilishi.** *Interdiscipline Innovation and Scientific Research Conference: A Collection of Scientific Works of the International Scientific Online Conference*. London: CESS, 15-fevral 2024. Part 17, 140-bet.
92. Джуманова Б. Г. **Определение острого отравления “Oregano-as”.** *III Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya “Ayollar reproduktiv salomatligi: muammolari, yechimlari va profilaktikasi”*. Farg’ona, 2025. – 98–100-bet.
93. Jumanova B. G. **Virusli ichak kasalliklarini dorivor mavrak o’simligi bilan davolash.** *Mejdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferensii «Aktualnye problemy sovremennoy parazitologii i kishhechnyx infektsiy»*. Farg’ona, 2025.
94. Barno G. J., Akramova U. **Tog’rayhon o’simligi kimyoviy tarkibi va xalq tabobatida qo’llanilishi.** *III Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya “Ayollar reproduktiv salomatligi: muammolari, yechimlari va profilaktikasi”*. Farg’ona, 2025.
95. Жуманова Б. Г. **Определение количества аминокислот в пищевой добавке “Oregano-as”.** *«Интернаука»: научный журнал – №6(370). Часть 2.* – 2025. – 72-b. <https://www.internauka.org/journal/science/internauka/370>

96. Asqarov I. R., Jumanova B. G. **“Oregano-as” oziq-ovqat qo‘shilmasi tarkibidagi ekstraktiv moddalar miqdorini aniqlash natijalari.** *XII Mejdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferensiya.* Andijon, 2025, 11-sentyabr. – 2-tom, 60-b.

97. Jumanova B. G. **“Oregano-as” oziq-ovqat qo‘shimchasi tarkibidagi og‘ir metallar va pestitsidlarni aniqlash hamda ularning xavfsizligini baholash.** *XII Mejdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferensiya.* Andijon, 2025, 11-sentyabr. – 1-tom, 102-b.