

ФАРМАЦЕВТИК ТАҲЛИЛДА ЎЛЧАШ НОАНИҚЛИГИ ВА УНИ БАҲОЛАШ УСУЛЛАРИ

В.Н. АБДУЛЛАБЕКОВА¹, Н.А.АБДУЛЛАБЕКОВА²

¹ФАРМАЦЕВТИКА ТАЪЛИМ ВА ТАДҚИҚОТ ИНСТИТУТИ,

²Тошкент фармацевтика институтути,

Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш

Аннотация

Мазкур мақолада фармацевтик таҳлилда ўлчаш натижаларидаги ноаниқликларнинг келиб чиқиш сабаблари, уларнинг турлари ва баҳолаш усуллари кенг ёритилган. Тадқиқот ISO/IEC 17025 халқаро стандарти асосида олиб борилиб, турли таҳлил усулларида (ЮССХ, спектрофотометрия, титриметрия ва бошқалар) учрайдиган нисбий ноаниқликлар қиёсий таҳлил қилинди. Натижалардан маълум бўлишича, инструментал усуллар юқори аниқликни таъминласа, классик усуллар инсон омилига сезгир бўлиб, ноаниқликка кўпроқ мойилдир. Фармацевтик таҳлилда ноаниқликни баҳолаш таҳлил натижаларининг ишончлилиги ва тақдорланувчанлигини таъминлашда муҳим метрологик талаб ҳисобланади.

Калит сўзлар: фармацевтик таҳлил, ўлчаш ноаниқлиги, абсолют ноаниқлик, нисбий ноаниқлик, ISO/IEC 17025, метрологик баҳолаш, аниқлик, ишонччилик.

Abstract

The ointment smear is used in pharmaceutical preparations to treat neurological disorders, their conditions and conditions. The international standard ISO/IEC 17025 is an international standard describing the relative properties of solids (particles, spectrophotometry, titrimetry, and bosons). It follows from the results that instrumental methods, unlike classical methods, are sensitive to the human factor, and not to its effects. Pharmaceutical products have high metrological requirements for the reliability and reproducibility of research results.

Key Words: pharmacy, biochemistry, biochemistry, absolute biochemistry, relative biochemistry, ISO/IEC 17025, metrology, biochemistry, biochemistry, biochemistry.

Аннотация

Мазок используется в фармацевтических препаратах для лечения неврологических расстройств, их проявлений и состояний, связанных с ними. Международный стандарт ISO/IEC 17025 - это международный стандарт, описывающий относительные свойства твердых веществ (частицы, спектрофотометрия, титриметрия и бозоны). Из результатов следует, что инструментальные методы, в отличие от классических, чувствительны к человеческому фактору, а не к его воздействию. К фармацевтической продукции предъявляются высокие метрологические требования к надежности и воспроизводимости результатов исследований.

Ключевая слова: фармация, биохимия, биохимический анализ, абсолютная биохимия, относительная биохимия, ISO/IEC 17025, метрология, биохимия, биохимический анализ, биохимическая химия.

Кириш

Фармацевтик таҳлилда олинадиган натижалар дори воситаларининг сифатини баҳолашда ҳал қилувчи аҳамиятга эга. Шу сабабли ҳар бир таҳлил натижаси аниқ ва ишончли бўлиши талаб этилади. Аммо амалий жараёнда турли босқичларда — намуна тайёрлаш, ўлчаш, ҳисоблаш ёки натижани интерпретация қилишда — маълум ноаниқликлар (ўлчаш хатолари) юзага келади. Бу ноаниқликлар таҳлил натижасининг ҳақиқий қийматидан оғишишга сабаб бўлади (iso/iec, 2008; eurachem/citac, 2012).

Тадқиқот мақсади

Фармацевтик таҳлилда учрайдиган асосий ноаниқлик турларини аниқлаш, уларнинг келиб чиқиш сабабларини таҳлил қилиш ва таҳлил натижаларининг ишончилигини ошириш учун тавсиялар ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объекти ва усуллари

объект сифатида доривор моддаларнинг кимёвий ва физик таҳлилида қўлланиладиган асосий усуллар — спектрофотометрия, титриметрия, хроматография ва рефрактометрия танланди. Тадқиқотда қуйидаги усуллардан фойдаланилди:

Таҳлил жараёнини босқичма-босқич метрологик баҳолаш (iso/iec 17025:2017);

Хатолар манбаларини классификация қилиш (eurachem/citac, 2012);

Статистик маълумотларни қиёсий таҳлил қилиш (miller & miller, 2018);

Халқаро iso/iec 17025 талаблари асосида ноаниқлик ҳисобини қўллаш.

НАТИЖАЛАР ВА МУҲОКАМА

Фармацевтик таҳлилда ўлчашдаги ноаниқлик — бу таҳлил натижаси билан боғлиқ бўлган ва аниқланаётган модда миқдори ёки хусусиятига нисбатан етарли асос билан тегишли бўлиши мумкин бўлган қийматлар тарқалишини тавсифловчи параметрдир (Linsinger, 2010). Бошқача қилиб айтганда, у аниқланган натижанинг қанчалик ишончли эканлигини кўрсатади ва ўлчаш натижасини талқин қилишда муҳим аҳамиятга эга.

Ноаниқлик таҳлил натижасига таъсир этувчи бир қатор омиллар йиғиндиси бўлиб, у стандарта оғиш, ишончли интервал ёки бошқа статистик параметрлар орқали ифодаланиши мумкин. У турли манбалардан келиб чиқади: асбоб хатолари, калибрлаш нуксонлари, операторнинг субъектив таъсири, намуна тайёрлаш ва сақлаш шароитлари, шунингдек, таҳлил услубининг такрорланиш даражаси каби омиллар шулар жумласидандир. Айрим манбалар тажриба натижалари статистик таҳлили асосида

аниқланса, бошқалари эҳтимолий тақсимотлар ва илмий маълумотларга таянилган ҳолда баҳоланади.

Ўлчаш натижаси эса ўлчанаётган модданинг энг эҳтимолий қиймати сифатида қабул қилинади ва барча ноаниқлик манбалари, жумладан тизимли хатолар ҳам натижалар тарқалиш интервалига ўз таъсирини кўрсатади.

Фармацевтик таҳлилда асосан фаол модда концентрацияси, яъни препаратдаги таъсир этувчи модданинг миқдори аниқланади. Бу концентрация масса, моль ёки ҳажм бирликларида ифодаланиши мумкин. Шу билан бирга, таҳлил жараёнида модданинг бошқа физик-кимёвий кўрсаткичлари (масалан, рН, ранг, оптик айланиш, суюқлик зичлиги ва ҳ.к.) ҳам баҳоланиши мумкин (Miller & Miller, 2018).

Ўлчашдаги ноаниқлик таҳлил натижасига нисбатан ишонч даражасини белгилайди. У натижа атрофидаги эҳтимолий қийматлар диапазони кўрсатади ва фармацевтик маҳсулотнинг сифати ҳамда хавфсизлигини баҳолашда муҳим илмий кўрсаткич ҳисобланади (Eurachem, 2012).

Кўпинча “ноаниқлик” сўзи “ишончсизлик” сифатида тушунилади, аммо метрология ва фармацевтик таҳлилда бу тескари маънога эга. Натижанинг ноаниқлиги аниқланганида, у таҳлил жараёнининг тўлиқлиги ва илмий асосланганлиги даражасини оширади. Демак, ноаниқликни баҳолаш —

таҳлил натижасига нисбатан ишончни оширувчи ва уни сифатли тасдиқловчи муҳим босқич ҳисобланади.

«Ўлчашлар ноаниқлиги неопределенность измерений» тушунчасининг бир неча турлари мавжуд:

- **Ўлчашлар ноаниқлиги (measurement uncertainty)** - бу ўлчаш натижаси атрофидаги эҳтимолий ҳақиқий қийматлар диапазонини ифодаловчи умумий статистик кўрсаткич бўлиб, у — барча хатолар манбалари (асбоб, намуна, оператор, муҳит ва ҳ.к.) ҳисобга олинган ҳолда баҳоланади.

- **Абсолют ноаниқлик» (absolute uncertainty)** -бу бирор ўлчаш натижаси билан боғлиқ бўлган адашиш ёки оғиш қиймати. Яъни, “бу натижа $\pm$ қанчага адашиши мумкин” деганни англатади. У фақат битта ўлчаш учун ёки бир хил манбага тегишли бўлиши мумкин (масалан, асбоб хатоси ± 0.05 мг). Масалан: $5,00 \pm 0,05$ мг/мл (бу ерда $\pm 0,05$ — абсолют ноаниқлик).

- **Нисбий ноаниқлик (relative uncertainty)** - бу абсолют ноаниқликнинг ўлчаш натижасига нисбати бўлиб, натижанинг қанчалик ишончли ёки аниқлиги фоизда кўрсатилган кўрсаткичидир. $(0,05 / 5,00) \times 100 = 1\%$ ноаниқлик. Нисбий ноаниқлик — таҳлил натижасининг ишонч даражасини фоизда кўрсатади. Қанча кичик бўлса, натижа шунча ишончли ва аниқ бўлади.

1-жадвал

Мисол (ИСО стандарти бўйича)

Натижа	Абсолют ноаниқлик	Нисбий ноаниқлик (%)
100 мг	± 0.5 мг	0,5%
50,0 мг	± 0.5 мг	1,0%
10,0 мг	± 0.5 мг	5,0%

Кўриниб турибдики, натижа кичик бўлса, нисбий ноаниқлик каттароқ бўлади, яъни ишонч камаяди.

2-жадвал.

Ўлчаш ноаниқликлари турлари

№	Номланиши	Ифодаланиши	Изоҳ
1	Ўлчаш ноаниқлиги	-	Ўлчаш натижаси ҳақиқий қийматдан қанчалик оғишини кўрсатади. Барча турдаги ноаниқликларни ўз ичига олади.
2	Абсолют ноаниқлик	Δx , Ўлчов бирлигида (мг, мл, °C)	Ўлчашдаги оғиш миқдори
3	Нисбий ноаниқлик	$\delta = (\Delta x / x) \times 100\%$	Абсолют ноаниқликнинг ўлчаш натижасига нисбати. Ўлчаш аниқлигини фоизда ифодалайди.

Масалан: $5,00 \pm 0,05$ мг/мл $\rightarrow$ Абсолют ноаниқлик = $\pm 0,05$; Нисбий ноаниқлик = $(0,05 / 5,00) \times 100 = 1\%$.

Ишончлилиқ интервалини ўлчаш натижасининг эҳтимолий ҳақиқий қиймати жойлашган оралиқ ҳақиқий натижа қайси оралиқда эканлигини кўрсатади. $5,00$ мг/мл $\pm 0,05 \rightarrow 4,95-5,05$ мг/мл.

**Фармацевтик таҳлил жараёнида
ноаниқликни баҳолаш**

Фармацевтик таҳлил жараёнида
ноаниқликни баҳолаш — натижанинг

ишончилигини аниқлашда муҳим босқич ҳисобланади. Бу жараёнда ҳар бир манбанинг ҳиссаси аниқланиб, уларнинг жами таъсири орқали суммар ноаниқлик ҳисобланади.

Бунинг учун биринчи таҳлил натижасига таъсир этувчи барча омиллар белгилаб олинади: асбобнинг аниқлиги ва калибрлаш ҳолати; намунани тайёрлашдаги хатолар; операторнинг амалий кўникмалари; атроф муҳит таъсири (ҳарорат, намлик); реагентлар сифати ва барқарорлиги.

Сўнгра ҳар бир манбанинг ҳиссасини баҳоланади. Ҳар бир манба бўйича маълумотлар тажриба натижалари ёки илмий манбалар асосида стандарт оғиш сифатида ифодаланади. Бу қийматлар $u_1, u_2, u_3, \dots, u_n$ тарзида белгиланади.

Барча аниқланган қисмлар жамланиб, суммар стандарт ноаниқлик ($u_c(y)$) ҳисобланади. ($u_c(y)$) — бу барча таркибий қисмлар таъсири ҳисобга олинган ҳолда баҳоланган стандарт оғишдир. У қуйидаги формула ёрдамида ҳисобланади (ISO/IEC Guide 98-3 ва O'zDSt ISO 5725-3 (2002)):

$$u_c(y) = \sqrt{u_1^2 + u_2^2 + u_3^2 + \dots + u_n^2} \quad (1)$$

Бу ерда $u_1, u_2, \dots, u_n$ — алоҳида манбаларнинг стандарт ноаниқликлари. Қўшиш жараёнида ноаниқликларни тарқалиш қонуни (ISO/IEC Guide 98-3 бўлими 5.1.2) ёки альтернатив усуллар, масалан, Монте-Карло моделлаштириш усули ёрдамида амалга оширилади.

Кенгайтирилган ноаниқлик(U) баҳоси

Аналитик кимёда кўп ҳолларда кенгайтирилган ноаниқлик (U) ишлатилади. У ўлчаш натижаси атрофидаги ишончилиқ интервалини кўрсатади ва қуйидаги формула орқали ҳисобланади:

$$U = k \cdot u_c(y) \quad (2)$$

бу ерда:

- U — кенгайтирилган ноаниқлик,
- $u_c(y)$ — суммар стандарт ноаниқлик,
- k — қамров коэффиценти, у ишонч даражасига боғлиқ [4].

Кенгайтирилган ноаниқлик ва унинг ҳисобланиши

Одатда, 95% ишончлилик даражаси учун (Linsinger, 2010) $k = 2$ деб қабул қилинади (Eurachem, 2014).

Масалан асбоб хатоси — 0,8%, намунани тайёрлаш хатоси — 1,2%, оператор хатоси — 0,5% деб олинса, кенгайтирилган ноаниқлик куйидагича ҳисобланади:

1. Аввало, ҳар бир хатонинг квадрат қийматлари олинади ва қўшилади:

$$u_c(y) = \sqrt{0,8^2 + 1,2^2 + 0,5^2} = \sqrt{2,33} = 1,53\%$$

2. Кейин кенгайтирилган ноаниқлик (95% ишонч даражаси учун $k=2$):

$$U = 2 \times 1,53 = 3,06\%$$

Демак, таҳлил натижаси $\pm 3,06\%$ ноаниқлик билан ишончли деб ҳисобланади.

Натижалар таҳлил натижалари ишончилигини ошириш учун метрологик назорат ва асбобларни доимий калибровка қилиш муҳимлигини кўрсатди (Miller & Miller, 2018; Snyder, Kirkland, & Dolan, 2010). ISO/IEC 17025 стандартига кўра, ҳар бир лаборатория таҳлил натижалари билан бирга

ўлчаш ноаниқлиги қийматини ҳам кўрсатиши керак (Pavlova & Kiseleva, 2021).

Шундай қилиб, фармацевтик таҳлилда ноаниқликни баҳолаш таҳлил натижаларининг ишончилиги, такрорланиши ва сифат назоратини таъминлайдиган муҳим метрологик талаб ҳисобланади.

3-жадвал

Фармацевтик таҳлилда қўлланиладиган усуллар ва уларда учрайдиган нисбий ноаниқликлар

№	Таҳлил усули	Қўлланилиш соҳаси	Аниқланадиган модда	Нисбий ноаниқлик (%)
1	ЮССХ (HPLC) (Юқори самарали суюқлик хроматография)	дори моддаси ва ара-лашмаларни аниқлаш	парацетамол, кофеин, ибупрофен	0.2 – 1.0% (Snyder et al., 2010)
2	Спектрофотометрия (UV–Vis)	эритмаларда модда концентрациясини аниқлаш	аскорбин кисло-таси, сульфа-ниламид	1.0 – 3.0% (Miller & Miller, 2018)

3	Титриметрия (Волюметрический анализ)	қаттиқ ва суюқ доривоситаларининг миқдорий таҳлили	NaCl, KBr, кислота-асосли реакциялар	0.5 – 2.0%
4	Атом-абсорбцион спектрофотометрия (AAS)	микроэлементлар (металлар) таҳлили	Zn, Fe, Cu, Pb	1.0 – 5.0%
5	Флуориметрия / Люминесцент таҳлил	паст концентрациядаги флуоресцент моддалар чинлиги ва миқдорини аниқлаш	Рибофлавин, хинин, антибиотиклар	0.2 – 1.5%
6	Кондуктометрия	электролит ечимларидаги ион миқдорини аниқлаш	Кислота, туз, асослар	2.0 – 4.0%
7	Рефрактометрия	нур синдириш кўрсаткичини орқали чинлиги ва концентрацияни баҳолаш	сувли ва спиртли эритмалар, сироплар	1.0 – 3.0%
8	Гравиметрия	таркибий моддаларни аниқ оғирлик билан ўлчаш	элементлар тузлари	0.1 – 0.5%

Натижалар ва муҳокама

Фармацевтик таҳлилда қўлланиладиган асосий аналитик усуллар бўйича ўлчаш аниқлиги ва нисбий ноаниқликлар таққослаб кўрсатилган (жадвал 3). Ҳар бир усулнинг аниқлик даражаси унинг физик ёки кимёвий тамойили, ўлчаш усули ва инсон омилларига боғлиқ ҳолда фарқ қилади.

Инструментал усуллар (ЮОСХ, ААС, спектрофотометрия (UV–Vis)) — юқори аниқлик ва қайта тикланувчанликни таъминлайди. Классик усуллар (титриметрия, гравиметрия) — ишончли бўлса-да, инсон хатолигига сезгир. Оптик ва электрокимёвий усуллар (рефрактометрия, кондуктометрия) тез натижа беради, аммо ташқи

омилларга боғлиқ бўлиши мумкин. Шу сабабли, таҳлил усули танланганда модда табиати, асбоб имкониятлари ва талаб қилинган аниқлик даражаси инобатга олиниши зарур.

Шундай асосда тадқиқот натижаларига кўра фармацевтик таҳлилда ноаниқликларни қуйидаги гуруҳларга ажратиш мумкин:

Инструментал ноаниқликлар — асбобларнинг калибровка даражаси, сезгирлиги ва ишлатиш шароитига боғлиқ бўлади (масалан, спектрофотометр ёки аналитик тарози аниқлиги).

Усул ноаниқликлари — ишлатилган методиканинг тўлиқ эмаслиги, реакциянинг охиригача борилмаслиги, ёки ёрқин таъсир этувчи омилларни ҳисобга олмасликдан келиб чиқади.

Ишловчи (инсон) омили билан боғлиқ хатолар — реактивларни нотўғри миқдорда олиш, вақт ёки ҳароратни назорат қилмаслик, ёзувлардаги хатолар.

Мухит билан боғлиқ омиллар — ҳарорат, намлик, ёруғлик ёки ҳаво таъсиридаги ўзгаришлар натижасида модданинг хусусиятлари ўзгариши.

Бу хатолар йиғиндиси таҳлил натижаларидаги умумий ўлчаш ноаниқлигини ташкил этади. ISO 17025 стандартига кўра, ҳар бир лаборатория таҳлил натижаси билан бирга ўлчаш ноаниқлиги қийматини ҳам кўрсатиши керак. Бу натижанинг ишонч даражасини белгилайди.

Ҳар бир ўлчаш натижаси билан бирга ноаниқлик қиймати ҳам келтирилиши керак. Бу қиймат натижанинг ишонч даражасини

белгилайди. Кичик ноаниқлик — юқори аниқлик ва ишонч белгисидир.

ХУЛОСА

Олиб борилган таҳлиллар натижасида маълум бўлдики, фармацевтик таҳлилда ўлчаш ноаниқлиги бир неча манбалар таъсирида юзага келади ва таҳлил натижаларига сезиларли таъсир кўрсатади. Асосий ноаниқлик манбалари сифатида асбобларнинг калибровка даражаси, инсон омили (оператор малакаси ва хатолари) ҳамда таҳлил жараёнидаги атроф муҳитнинг ўзгарувчан параметрлари (ҳарорат, намлик, ёруғлик ва ҳ.к.) белгиланди.

Тадқиқот давомида аниқланишича, таҳлил жараёнидаги ҳар бир ноаниқлик манбасини идентификация қилиш ва уни аниқ баҳолаш орқали таҳлил натижаларининг ишончлилигини ошириш мумкин. Бу эса фармацевтик маҳсулотларнинг сифатини баҳолашда ишончли ва илмий асосланган ёндашувни таъминлайди.

ISO/IEC 17025 ва ISO/IEC Guide 98-3 (GUM) талабларига мувофиқ равишда ноаниқликни ҳисоблаш методларини лаборатория амалиётига жорий этиш таҳлил жараёнларининг метрологик барқарорлиги, такрорланиш даражаси ва халқаро талабларга мослашувини таъминлайди.

Шу билан бирга, таҳлилда ноаниқлик даражасини камайтириш учун қуйидаги чоратadbирларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ:

- Асбобларни доимий равишда калибровкалаш ва метрологик верификациядан ўтказиш;
 - Стандарт иш услубларига қатъий риоя қилиш;
 - Операторларнинг касбий малакасини мунтазам ошириш;
 - Намунани тайёрлаш ва сақлаш жараёнларида назоратни кучайтириш.
- Хулоса қилиб айтганда, фармацевтик таҳлилда ноаниқликни баҳолаш ва камайтириш — таҳлил натижаларининг ишончлиги, лабораториялараро мувофиқлик ва дори воситаларининг хавфсизлиги ҳамда самарадорлигини таъминлашда муҳим омил ҳисобланади.

Адабиётлар

1. ISO/IEC Guide 98-3:2008. Uncertainty of measurement — Part 3: Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM:1995). International Organization for Standardization, Geneva, 2008. — 120 p.
2. ISO/IEC 17025:2017. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. International Organization for Standardization, Geneva, 2017. — 31 p.
3. Eurachem/CITAC Guide (2012). Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement (3rd edition). — 141 p.
4. Linsinger, T. (2010). Validation of Measurement Methods: Guidance for Laboratories. European Commission, Joint Research Centre (JRC), EUR 24190 EN. — 56 p.
5. Miller, J.N., & Miller, J.C. (2018). Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry. 7th Edition. Pearson Education Limited, Harlow. — 304 p.
6. Snyder, L.R., Kirkland, J.J., & Dolan, J.W. (2010). Introduction to Modern Liquid Chromatography. 3rd Edition. John Wiley & Sons, Hoboken, NJ. — 912 p.
7. Pavlova, M., & Kiseleva, T. (2021). Uncertainty Estimation in Pharmaceutical Analysis in Accordance with ISO/IEC 17025. Journal of Pharmaceutical Quality Assurance, 12(3), 45–52.
8. Eurachem Guide (2021). Metrological Traceability in Chemical Measurement. 2nd Edition. — 87 p.
9. О'зДСт ISO 5725-3:2002. Таҳлил усулларининг аниқлиги ва тўғрилиги. Қисм 3. Лабораториядаги такрорланиш ва қайта ишлаб чиқариш бўйича маълумотлар таҳлили. Тошкент: Ўзстандарт, 2002. — 24 б.
10. Файзиева, М.А., ва Ҳасанов, Ш.Б. (2020). Фармацевтик таҳлилда метрологик баҳолаш ва ноаниқлик манбалари. Тошкент фармацевтика институти, №2, 33–40-бетлар. УДК