

УДК.615.454.2.547; 66.061

СУВЛИ ЭРИТМАЛАРДАН КЛОЗАПИННИ ЭКСТРАКЦИЯ ЖАРАЁНИГА РН-МУХИТИНИНГ ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ**Г.Р. Зокирова**

Alfraganus Universiteti, Тошкент ш., Ўзбекистан Республикаси
Тошкент фармацевтика институти, Тошкент ш., Ўзбекистан Республикаси
 e-mail: g.zokirova84@gmail.com, tel. +998903281177

Аннотация: Эритмалардан клозапинни органик эритувчилар ёрдамида ажратиб олишда уларнинг табиати, эритманинг рН кўрсаткичининг таъсири ўрганилди. Тажриба натижалари асосида сувли эритмалардан клозапинни экстракциялаш муҳит рН кўрсаткичи 6,86 бўлганида, хлороформ билан 53,6% миқдорда ажратиб олишга эришилди.

Таянч иборалар: кимё-токсикологик таҳлил, биофармацевтик таҳлил, биологик объектлардан ажратиб олиш, экстракция, клозапин.

Клозапин кучли антипсихотик, мўътадил антиманик ва мўътадил трицикликка ўхшаш (моноаминларни қайтариб олишга таъсири билан боғлиқ) антидепрессант фаоллигини аниқ гипноз ва седатив таъсирлари билан биргаликда Допамин (D1, D2, D3, D4, D5), серотонин (5-НТ1А, 5-НТ2А, 5-НТ1с), мускариник (M1, M2, M3, M5), гистамин (H1) ва адреналиннинг турли хил пастки турларини блоклайди. (α_1 , α_2) рецепторлари; M4 рецепторлари учун агонизм хусусиятларига эга. Экстрапирамидал бузилишларнинг паст қисми (0-20%), кечикадиган дискинезияларнинг йўқлиги, мезолимбик йўлидаги допаминергик фаолликни бир вақтнинг ўзида бостириш билан миянинг мезокортикал минтақасидаги допамин D2 рецепторларига сагонистик таъсир кўрсатиши билан боғлиқ. Клозапиндаги мустақил антидепрессант таъсир (моноаминларни қайтариб олиш блокадаси) кунига 150-200 мг дозада, аниқ антипсихотик таъсир кўрсатадиган дозалардан кам (300-600 мг/кун), аммо ўзига хос бўлмаган ташвиш, гипноз ва седатив таъсир кўрсатадиган дозалардан юқори (ҳаяжон ва ташвиш даражасига қараб 25-50 мг ёки ундан кўп). Клозапиннинг сурункали деперсонализация билан боғлиқ самарадорлиги анча паст, аммо айти пайтда жуда муҳимдир. Клиник жиҳатдан анъанавий антипсихотикларга хос экстрапирамидал ножўя таъсирлар мавжуд бўлмаганда седатив компонент билан биргаликда кучли антипсихотик таъсир билан ажралиб туради, бу препаратнинг марказий антихолинергик таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин[1]. Шизофрения билан оғриган одамларда клозапинли терапия билан клиник яхшиланиш одатдаги антипсихотикларга қараганда анча юқори. Бу самарали симптомларга, шу жумладан бошқа антипсихотикларнинг таъсирига чидамли бўлганларга қарши жуда самарали. Сўнгги йилларда фармацевтика бозорида нисбатан арзон арзон генерик дори-дармонларнинг кўплиги сабабли руҳий касалликларни даволашда ҳам, тиббий бўлмаган ҳолда ҳам антипсихотик дорилар билан захарланиш ҳоллари кўпаймоқда. Руҳий ва хулқ-атвори бузилган беморларда антипсихотиклар билан захарланиш кўпинча қасддан амалга оширилади, аммо вақти-вақти билан захарланиш нотўғри фойдаланиш ёки дозани оширмастик туфайли содир бўлади[2]. Ушбу дориларнинг нисбатан паст токсиклигига қарамай, терапевтик дозаларни қабул қилишда ҳам ўткир захарланиш қайд етилган. Кўпинча захарланиш алкоғолли ёки гиёҳвандлик билан захарланиш фониди

антипсихотикларни ўз-ўзини даволаш (психозларни йўқ қилиш, олиб ташлаш аломатларини йўқ қилиш) ёки маст қилувчи таъсирни кучайтириш мақсадида қабул қилинганда юз беради[3]. Атипик антипсихотикларнинг фармакологик хусусиятлари ва токсиклиги тўғрисида тўлиқ маълумотга ега бўлишига қарамай, улар тез-тез ўткир захарланиш билан касалланган беморларни ташхислашда учрайди, улар тадқиқотчилар этиборини жалб қилишда давом этмоқда. Кўпгина замонавий атипик антипсихотиклар учун илмий адабиётларда изоляция ва идентификациялашнинг мавжуд ўзига хос усуллари ҳақида маълумот йўқ. Мавжуд экспериментал маълумотлар ноаниқ ва ушбу дориларни аниқлашнинг универсал усулини олиш учун етарли эмас. Антипсихотикларни бири-биридан ва бошқа психоактив моддалардан ажратиб олишга уриниш пайтида қийинчиликлар пайдо бўлади[4,5].

Мазкур дори воситаси кимё-токсикологик нуқтаи назардан чуқур ва тўлиқ ўрганилмаганлигини инобатга олиб, у билан захарланиш ҳолатлари рўй берганда тез тиббий ёрдамни аниқ кўрсатиш учун таҳлил қилиш усуллари такомиллаштириш ва мўътадил усулларни ишлаб чиқиш ҳамда уларга таъсир этадиган омилларни ўрганиш долзарб вазифа ҳисобланади[6-9].

Экстракция жараёни биофармацевтик таҳлил усулларида, куйидаги ҳолларда қўлланилади: биологик намуналардан дори моддалар ва метоболитларини ажратиб олишда; уларнинг коцентрациясини оширишда; биофармацевтик таҳлил усулларида халақит берадиган эндоген ва экзоген моддаларни биологик намуналардан ажратишда ишлатилади [10-16].

Заҳарли моддаларни биологик объект ва биосуюқликлардан ажратиб олиш, асосан, нордонлаштирилган сув, спирт ёки органик эритувчилар ёрдамида амалга оширилади. Клозапинни биологик намуналардан тўлиқ ажратиб олиш учун унинг органик эритувчиларда эрувчанлик ва кислота асослик хусусиятларини инобатга олиш лозим [16-21].

Ўткир захарланиш ҳолатларида беморларга тез тиббий ёрдам кўрсатиш учун уларга тўғри ташхис қўйиш жуда муҳим. Бунда захарланиш сабабларини зудлик билан аниқлаш мақсадида биологик суюқликлардан (қон, пешоб, ошқозон чайинди сувлари) захарларни ажратиб олиб, аниқлаш лозим [22-27]. Шуларни инобатга олиб клозапинни сувли эритмалардан ажратиб олишда, рН-муҳити ва органик эритувчиларнинг табиати ҳамда уларнинг экстракция жараёнига таъсирини ўрганиш мақсад қилиб қўйилди.

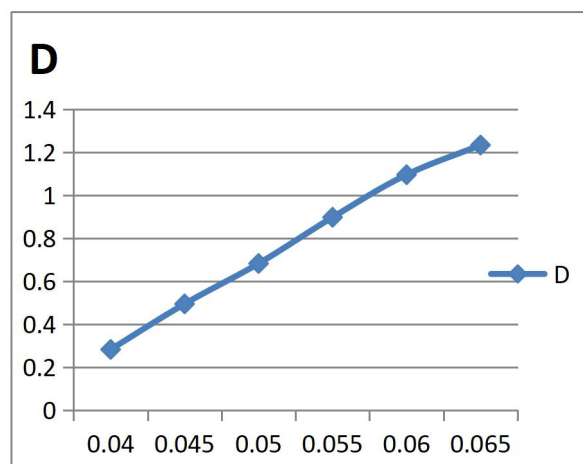
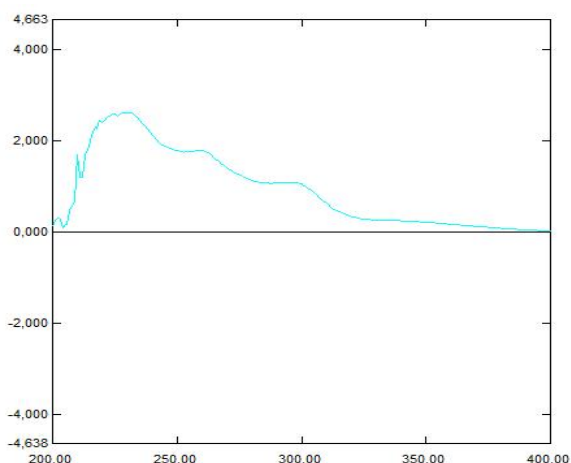
Сувли эритмалардан клозапинни экстракциялаб олиш жараёнига муҳитнинг рН кўрсаткичи катта таъсир кўрсатади. Шу туфайли клозапиннинг эритмалардан ажратиб олинишига рН кўрсаткичининг таъсири ўрганилди. Бунинг учун бензол (ГОСТ 5779-78), этилацетат (ГОСТ 12375-76), хлороформ (Р 76.822.279), петролей эфири ва ацетон (ГОСТ 6933-75) каби эритувчилардан фойдаланилди.

Таҳлилни амалга ошириш учун сиғими 250 мл бўлган оғзи зич ёпиладиган конуссимон колбаларга 9 мл дан турли рН кўрсаткичли эритмалардан олиниб, унга 125 мкг/мл клозапин сақловчи ишчи эритмадан 1 мл дан қўшилди ва органик эритувчидан 10 мл қўшиб, 15 дақиқа давомида механик чайқатгичда бир меъёрда чайқатилди.

Колбаларни қатламлар ажралиши учун 5 дақиқа қолдирилди. Қатламлар тўлиқ ажралгач, ажратиш воронкаси ёрдамида органик эритувчи қатлами олдиндан 5 г сувсиз

натрий сульфат солиб, эритувчи билан намланган фильтр қоғоз орқали курук чинни косачаларга фильтрлаб олинди. Фильтр қоғози 3-5 мл органик эритувчи билан ювилди ва чайинди асосий экстрактга қўшилди. Экстрактдан ажратиб олинган органик эритувчилар иссиқ ҳаво оқимида курук қолдиқ қолгунча буғлатилди. Курук қолдиқ 95%ли этил спиртида эритилиб, 5 мл га етказилди ва УБ спектрофотометрик усул ёрдамида таҳлил қилинди. Сувли муҳит таркибидаги клозапин миқдори олдиндан тузиб олинган калибрлаш графиги асосида аниқланди.

Экстракция қилинган намуналардаги клозапиннинг миқдорий таҳлили Shimadzu фирмасининг UV-1800 маркали спектрофотометрида, қатлам қалинлиги 10 мм бўлган кюветада, 230 нм тўлқин узунлигида оптик зичлиги аниқланиб, олдиндан тузиб олинган калибрланган чизма ва солиштирма нур ютиш кўрсаткичи асосида миқдори аниқланди. Бунинг учун 1,0 мг (а.т) клозапин тортиб олиниб, 100 мл ҳажмли ўлчов колбасига солиб ва 50 мл 96 % ли этил спиртида эритилди ва спирт билан белгисигача етказилди. Бу эритмадан клозапиннинг ишчи стандарт 30-300 мкг/мл ли эритмалари тайёрланиб, оптик зичлари ўлчанди, солиштирма нур ютиш кўрсаткич қиймати ҳисобланиб, ўртача 570,4 қийматни ташкил қилиши аниқланди (1-расм, 1-жадвал).



1-расм. Клозапинни УБ тўлқин узунлигида олинган УБ-спектри ва калибрланган чизмаси

1-жадвал

Клозапинни солиштирма ва моляр нур ютиш кўрсаткичларини аниқлаш натижалари (n=6)

Тажриба учун олинган модда миқдори, мг/мл	Оптик зичлик (D)	Солиштирма Нур ютиш кўрсаткичи (E)	Моляр нур ютиш кўрсаткичи (ε)
0,04	0,282	574	17564,4
0,045	0,494	573	17533,8
0,05	0,682	570	17442,0

0,055	0,897	563	17227,8
0,06	1,024	572	17503,2
0,065	1,233	574	17564,4
Ўртача		570,4	17454,24

Сувли эритманинг рН муҳити 6,86 бўлган шароитда клозапин органик эритувчига максимал миқдорда ўтиши аниқланди. Натижалар 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

Сувли муҳитдан клозапин қолдиқ миқдорини экстракциялашга органик эритувчи ва рН кўрсаткичининг таъсирини ўрганиш натижалари

Муҳит рН кўрсат- кичи	Органик эритувчи							
	хлороформ		этилацетат		ацетон		бензол	
	Экстракциялаб олинди							
	мкг	%	мкг	%	мкг	%	мкг	%
2,56	53,0	42,4	49,0	39,3	48,0	38,4	48,6	38,9
6,86	67,0	53,6	56,0	44,8	49,5	39,6	55,0	44,0
9,18	55,0	44,0	51,5	41,2	55,5	44,4	46,4	37,2
12,45	59,0	47,8	50,0	40,0	31,0	24,7	25,1	20,2

Тажрибаларнинг кейинги босқичида сувли эритмалардан клозапин экстракция жараёнига органик эритувчининг таъсирини ўрганишда хлороформ, этилацетат, бензол каби эритувчилардан фойдаланилди. Бунинг учун алоҳида сиғими 10 мл бўлган оғзи зич беркитиладиган экстракцион тубикларга 5 мл дан рН=6,86 кўрсаткичли буфер эритмалардан олиниб, унга клозапиннинг 96 % ли этил спиртидаги эритмасидан 100 мкл кўшилди ва ҳар бир экстракцион тубикларга 2 мл органик эритувчилар кўшиб экстракция амалга оширилди. Таҳлил натижасида эритма муҳити рН=6,86 бўлган шароитда, клозапин хлороформ қатламига максимал миқдорда (53,6%) ўтади.

Ўрганилган экстракция шароитлари асосида, клозапинни биологик намуналардан максимал ажратиб олиш, ёт моддалардан тозалаш ҳамда суд кимё, кимё токсикологик ва биофармацевтик таҳлилларини амалга ошириш мумкин.

Хулоса. Эритмалардан клозапинни органик эритувчилар ёрдамида ажратиб олишда уларнинг табиати, эритманинг рН кўрсаткичининг таъсири ўрганилди. Тажриба натижалари асосида сувли эритмалардан клозапин экстракциялашни муҳит (рН) кўрсаткичи 6,86 бўлганда хлороформ билан ажратиб олиш мақсадга мувофиқ деб топилди.

Адабиётлар:

1. Бабкина, А. С., Голубев, А. М., Сундуков, Д. В., Баширова, А. Р., & Голубев, М. А. (2018). Клозапин: Механизмы Токсичности и Побочных Эффектов. *Общая Реаниматология*, 14(2), 35-45.
2. Clark S. // *Isolation And Identification Of Drugs*. – London: The Pharmaceutical Press, 2004.V.1 – 1033 p.
3. Романова, О. Л., Степанова, Е. С., Барсегян, С. С., Сундуков, Д. В., & Чистяков, В. В. (2016). Одновременное Обнаружение Клозапина, Норклозапина и Клозапин-N-Оксида в Сыворотке Крови и Органах. *Фармация*, 65(5), 27-29.
4. Мосолов С.Н. *Клиническое Применение Современных Антидепрессантов*. Санкт Петербург: Медицинское Информационное Агентство 1995. – 568 с.
5. Zokirova, G. R., & Jalilov, F. S. (2023). Qon Tarkibidan Olanzapinni Ajaratib Olish Va Kimyo-Toksikologik Tahlili. *Yosh Tadqiqotchi Jurnal*, 2(2), 114-123
6. Зокирова, Г. Р., Жалилов, Ф. С., & Султонова, Г. А. (2021). Нейролептик Дори Воситаларнинг Контент Таҳлили Контент Анализ Нейролептических Лекарственных Веществ Тошкент Фармацевтика Институту. *О'zbekiston Farmatsevtik Xabarnomasi*, 27.
7. Ибрагимова М.М., Икрамов Л.Т. Экстракция Гликлазида Из Водных Растворов Органическими Растворителями в Химико-Токсикологическом Анализе// *Экспертная Служба Республики Узбекистан: Итоги и Пути Развития: Матер. Респ. Межвед. Науч.-Практ. Конф., Организованной Рцсэ Им. Х.Сулеймановой При Мю Руз*. - Ташкент, 2010. - С.99-103.
- 8.Ибрагимова М.М., Икрамов Л.Т. Экстракция Гликвилона Из Водных Растворов Органическими Растворителями// *Актуальные Проблемы Образования, Науки и Производства в Фармации: Сб. Матер.Науч. Конф.* - Ташкент: Ташфарми, 2009. –С. 188-189.
9. Пулатова, Л., Жалилов, Ф. С., & Алиходжаева, М. И. (2024). Методы Исследования Трамадола в Судебно-Химическом Анализе с Применением Методов Вэжж-Мс. *Universum: Химия и Биология*, 1(2 (116)), 65-69.
10. Jalilov, F., Zokirjon, Q., Lola, P., & Madina, A. (2023). Nos Vositasining Toksikologik Ahamiyati. *International Journal Of Scientific Researchers (Ijsr) Indexing*, 3(2).
11. Алиходжаева М.И., Попков В.А. Экспресс-Анализ Некоторых Диуретиков в Биологических Жидкостях // *Фармация Казахстана.-Алматы, 2009.- №1.- С. 27-28.*

12. Жалилов, Ф. С., Пулатова, Л. Т., Жалилова, У. А. К., Тураева, С. С. Ц., & Файзуллаева, Н. С. (2018). Создание Методов Современного Хромато-Спектрального Анализа При Экспертизе Лекарственного Препарата Пароксетин. *Science Time*, (12 (60)), 51-55.
13. Пулатова Л. Т., Искандаров А. И. Современные Возможности Экспертных Исследований В Отношении Наркотических Средств, Препаратов И Их Структурных Аналогов //The Scientific Heritage. – 2022. – №. 104. – С. 88-94.
14. Жалилов, Ф. С. (2020). Флувоксаминни Биологик Суюкликлар Таркибидан Ажратиб Олиш Жараёнини Ўрганиш. *Farmatsevtika Jurnal*.–Тошкент, 4, 38-43.
15. Жалилов, Ф. С., Султонова, Г. М., & Тожиев, М. А. (2009). Депрес Дори Воситасини Юпка Катламли Хроматография Усулида Тахлилини Ўрганиш. Ўзбекистон Фармацевтик Хабарномаси.–Тошкент, 2, 22-25.
16. Пулатова, Л. Т., Жалилов, Ф. С., Хакимова, Ф. А., & Мингбаева, С. И. Выявление Фальсифицированных Лекарственных Препаратов с Использованием Хроматографических Методов в Режиме On-Line При Проведении Таможенной Экспертизы. *Фармацевтический Журнал*, 2018(2), 60-65.
17. Jalilov, F. S., Po'Latova, L. T., Jalilova, F. S., Mustafiev, U., Zokirova, G. R., Vohidova, N. N., & Usmonova, M. K. Фс Жалилов, Лт Пулатова, Фс Жалилова, Уф Мустафаев, Гр Зокирова, Нн Вохидова, Мк Усмонова Кимё-Токсикологик Тадқиқотлар Учун Флуоксетин Дори Воситасини Газ-Хромато-Масс Спектрометрия
18. Sodiqovich, J. F. (2024). The Study Of The Authenticity Of Ketoprofen By The Thermodesorption Surface Ionization Spectroscopy Method. *Journal Of Innovation In Education And Social Research*, 2(1), 89-91.
19. Alixanov, X. C., Jalilov, F. S., Karimjonov, Y. M., & Serikbayeva, A. D. (2023). TERMODESORBSION SIRT IONLASHUV SPEKTROSKOPIYA TAHLIL USULIDA IBUPROFENNI CHINLIGINI ANIQLASH. *Yosh Tadqiqotchi Jurnal*, 2(3), 69-78.
20. Jalilov, F. S., & Sultonova, M. (2016). Development of conditions for sertraline analysis by the method of thermodesorption surface-ionizing spectroscopy. *British Journal of Education and Scientific Studies*, 12(1), 888-894.
21. Жалилов, Ф. С., & Тожиев, М. А. (2010). Применение метода термодесорбционной поверхностно ионизационной спектроскопии при анализе пароксетина. *Фармация: современное*.
22. Алиходжаева М.И., Атаханов А.Ш., Сим С. Ориентировочное распределение амиодарона во внутренних органах отравленных животных //Фармацевтический журнал.- 2012- №1.- С.34-37.
23. Жалилов, Ф. С., & Таджиев, М. А. (2016). Способы обнаружения флуоксетина избиологических жидкостей. *Фармация*.–Санкт-Петербург, 587-590.
24. Azamat, I. (2023). PESHOB TARKIBIDAN AJRATIB OLINGAN METFORMIN DORI VOSITASINI SEPEKTRAL TAHLILI. *International journal of scientific researchers (IJSR) INDEXING*, 3(2).

25. Tadjiev, M. A., Usmanalieva, Z. W., & Jalilov, F. S. (2014). On the development of detection mebendazole TLC. In The 52th Annual Meeting of TIAFT Joint Meeting of JSLM & TIAFT (Buenos Aires, Argentina 9-13 November) (No. 52, p. 209).
26. Жалилов, Ф. С., Таджиев, М. А., & Пулатова, Л. Т. Кимё-токсикологик ва биофармацевтик тадқиқотларда сертралинни аниқлаш Кимё-токсикологик ва биофармацевтик тадқиқотларда пароксетинни аниқлаш. Методические рекомендации, 2017, 38.