

Жалилов Фазлиддин Содиқович
ФЛУВОКСАМИННИ БИОЛОГИК СУЮҚЛИКЛАР ТАРКИБИДАН АЖРАТИБ ОЛИШ
ЖАРАЁНИНИ ЎРГАНИШ

Тошкент фармацевтика институти

* e-mail: dr.fazliddin@umail.uz, dr.fazliddin@gmail.com

Мақола флувоксамин антидепрессант дори воситасини биологик суюқликлардан экстракция жараёнига таъсир қилувчи омилларни ўрганишга бағишланган. Экстракция усули замонавий криминалистикада, суд-кимё, кимё-токсикологик ва биофармацевтик таҳлилларда, сувли намуналардан текширилувчи моддаларни ажратиб олишда, ёт моддалардан тозалашда ҳамда уларни таҳлилини олиб боришда жуда кенг қўлланилади. Ушбу мақолада флувоксаминни экстракция натижари келтирилган. Эритмалардан флувоксаминни экстракция қилиш жараёнига органик эритувчиларнинг табиати, эритманинг рН кўрсаткичи ва экстракция сонининг таъсири ўрганилди. Тажриба натижалари асосида сувли эритмалардан флувоксаминни экстракциялаш муҳит рН кўрсаткичи 9,18 бўлганида, хлороформ билан уч қайта (94,2-95,1%) амалга ошириш мақсадга мувофиқ деб топилди. Ишлаб чиқилган экстракция шароитлари флувоксаминни қон таркибидан ўртача 52,28% миқдорда ажратиб олишга эришилди.

Таянч иборалар: флувоксамин, антидепрессант, кимё-токсикологик таҳлил, биологик суюқликлардан ажратиб олиш, қон, экстракция.

Флувоксамин оқ ёки рангсиз оқиш ҳидсиз кукун. Сувда кам, метанол, этанол, хлороформда осон эрийди, диэтил эфирда амалда эримайди[1,7].

Флувоксамин дори воситасини тиббиёт амалиётида тобора кенг қўлланилиб, асосан келиб чиқиши турли хил бўлган депрессия касалликларида кенг қўлланилмоқда. Дори воситасининг узок вақт, кўп миқдорда қўлланилишида безовталаниш, асабийлашиш, бош оғриғи, уйқуни бузилиши, оғизни қуриши каби ҳолатларни рўй бериши оқибатида заҳарланишлар кузатилмоқда[2,11].

Токсикологик аҳамиятли моддаларни турли хил нарсалардан ажратиб олиш масалалари ўрганилаётган моддаларнинг физик-кимёвий хоссаларига ва объект табиатига қараб ишлаб чиқилади[4,5]. Замонавий кимёвий ва токсикологик таҳлилларда экстракция усули токсик моддаларни биологик келиб чиқиш объектларидан ажратиб олиш, биологик материалдан экстрактларни аралашмалардан (оқсиллар, липидлар, аминокислоталар, ёғлар ва бошқалар) тозалаш, токсик моддаларни олдиндан тозаланган экстрактлардан ажратиш ва ўрганилаётган моддаларни концентратлаш учун кенг қўлланилади, суюлтирилган эритмаларда ва бошқа бир қатор мақсадларда ҳам қўлланилади[3, 8, 9].

Экстракция - турли хил нарсалардан тегишли моддаларни эритувчилар ёрдамида ажратиб олиш жараёни тушунилади. Тегишли бирикмалар олинадиган нарсалар қаттиқ ва суюқ бўлиши мумкин. Шу билан бирга экстракция жараёнлари қаттиқ-суюқ ва суюқлик-суюқлик экстракцияси ёки суюқлик экстракцияси деб аталади. Шуни таъкидлаш керакки, экстракторни танлашда аналитнинг ўзидаги кимёвий хоссалар муҳим рўл ўйнайди. рН ёрдамида кислота текширилувчи моддалари ва асос анализаторларининг кутбланишини бошқаришнинг оддий усули мавжуд[6,9].

Экстракция жараёни наркотик ва токсикологик моддалар экспертизасида қуйидаги ҳолларда қўлланилади: намуналардан моддалар ва уларнинг ҳосилаларини ажратиб олишда; уларнинг коцентрациясини оширишда; экспертиза жарёнида таҳлил усулларида ҳалақит берадиган эндоген ва экзоген моддаларни намуналардан ажратишда ишлатилади. Флувоксаминни биологик суюқликлардан тўлиқ ажратиб олиш учун унинг органик эритувчиларда эрувчанлик хусусияти инобатга олиш лозим [10].

Тадқиқот мақсади: Шунингдек улар билан ўткир заҳарланиш ҳолатларида беморларга тез тиббий ёрдам кўрсатиш учун тўғри ташхис қўйиш жуда муҳим. Бунда заҳарланиш сабабларини тезкорлик билан аниқлаш муҳим, биологик суюқликларидан(қон, пешоб, ошқозон чайинди сувлари) заҳарларни ажратиб олиб, аниқлаш лозим[6,10]. Шуларни инобатга олиб флувоксаминни сувли эритмалардан ажратиб олишда, рН-муҳит ва органик эритувчиларнинг табиати, уларнинг экстракция таъсирини ўрганишни мақсад қилиб қўйилди.

Тажриба қисми

Материаллар ва усуллар. Тадқиқот объекти сифатида флувоксамин эритмаси сувли эритмалардан флувоксаминнинг эритмалардан ажратиб олинишига рН кўрсаткичининг таъсири ўрганиш учун стандарт фиксаналлар ёрдамида (ГОСТ 8.135 – 74, рН метрик стандарт – титр) рН муҳитининг кўрсаткичлари 1,56; 3,56; 6,86; 9,18 ва 12,45 га тенг бўлган буфер эритмалардан ва турли органик эритувчилардан фойдаланилди. Шунингдек олинган натижаларни таҳлил қилишда УБ-спектрометрия усулидан фойдаланилди.

Сувли эритмалардан флувоксаминни экстракциялаб олиш жараёнига муҳитнинг рН кўрсаткичи катта таъсир кўрсатади. Шу туфайли флувоксаминнинг эритмалардан ажратиб олинишига рН кўрсаткичининг таъсири ўрганилди. Сигими 10 мл бўлган оғзи зич беркитиладиган экстракцион тюрбикларга 5 мл дан турли рН кўрсаткичли буфер эритмалардан олиниб, унга флувоксаминнинг 96 % ли этил спиртидаги 2 мг/мл эритмасидан 100 мкл органик эритувчидан 2 мл қўшилди. Тюрбик оғзи беркитилиб, 3-5 дақиқа давомида чайқатилди, сўнгра 3000 айл/дақ 5 дақиқа центрифугаланди. Органик эритувчи қатлами пипетка ёрдамида ажратиб олиниб, уни иссиқ ҳаво оқими ёрдамида қуруқ қолдиқ қолгунча буғлатилди. Қуруқ қолдиқ 4 мл 96% ли этил спиртида эритилиб, миқдорий таҳлили амалга оширилди.

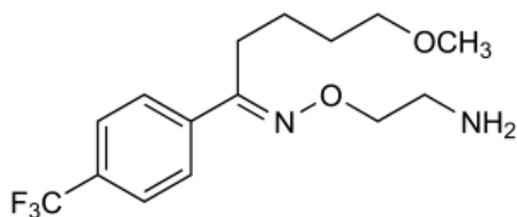
Экстракция қилинган намуналардаги флувоксамин миқдорий таҳлили УБ-спектрофотометрда, қатлам қалинлиги 10 мм бўлган кюветада, 254 нм тўлқин узунлигида оптик зичлиги аниқланиб, олдиндан тузиб олинган калибрланган чизма ва солиштирма нур ютиш кўрсаткичи асосида миқдори аниқланди.

Бунинг учун 0,05 мг (а.т) флувоксамин тортиб олиниб, 100 мл ҳажмли ўлчов қолбасига солиб ва 10 мл 96 % ли этил спиртида эритилди ва спирт билан белгисигача етказилди. Бу эритмадан флувоксаминнинг ишчи стандарт 5-50 мкг/мл ли орлиғида турли эритмалари тайёрланиб, оптик зичликлари ўлчанди.

Флувоксамин биологик намуна қон таркибидан ажратиб олиш жараёнларига қўлланиб кўрилди. Бунинг учун 5 мл қон намунасида олиниб (0,15 мг флувоксамин қўшилди), устига 10 мл тозаланган сув солиниб, 15-20 дақиқага қолдирилади. Сўнгра суюлтирилган қон 2 н. хлорид кислота билан рН 2,0-2,5 келтирилади(Универсал индикатор қоғози билан аниқланади). Қолба оғзи герметик беркитилиб, сув ҳаммомида 50-60 °С ҳароратда 20-30 дақиқа қиздирилади. Сўнгра қонли аралашма хона ҳароратигача совиши учун қолдирилади. Совиган аралашма филтр қоғози ёрдамида филтрланади. Филтрда қолган қоннинг шаклий элементлари 2 н. хлорид кислота билан ювилиб, филтрланади ва бошланғич филтратга қўшилади. Филтрат бўлувчи воронкага ўтказилиб, устига 10 мл хорбутан қўшилади, ҳамда 10 дақиқа давомида механик чайқатгичда чайқатилади ва хорбутан қатламини қуйиб олинади(кислотали, нейтрлар хоссали ва бошқа ёт моддаларда тозалаш мақсадида). Сувли қаталам натрий ишқор эритмаси билан рН 9,0-9,5 га келтирилади ва устига 10 мл хлороформ қўшиб, 10 дақиқа давомида механик чайқатгичда чайқатилади ва хлороформ қатламини қуйиб олинади бу жараён яна икки қайта такрорланади. хлороформ ажратмалар бирлаштирилади(V1) ва 5 дақиқа (3000 айл/дақ) центрифугаланади. Эҳтиёткорлик билан центрифугат ажратгич воронкасига қуйилади. Хлороформ қатлам сувли қатламдан ажратилиб, 5 г сувсизлантирилган натрий сульфат сақлаган филтр қоғозидан ўтказилади. Филтратдан органик эритувчи хона ҳароратида порлатилади. Қолдиқ 5 мл 96% этил спиртида эритилиб, ЮҚХ таҳлил усули ёрдамида флувоксамин ёд моддалардан тозаланади.

Қолдик 5 мл 95% ли этил спиртида эритилиб, сўнгра ёрдамида таҳлили амалга оширилди. Бажарилган таҳлил натижалари 4-жадвалда келтирилган.

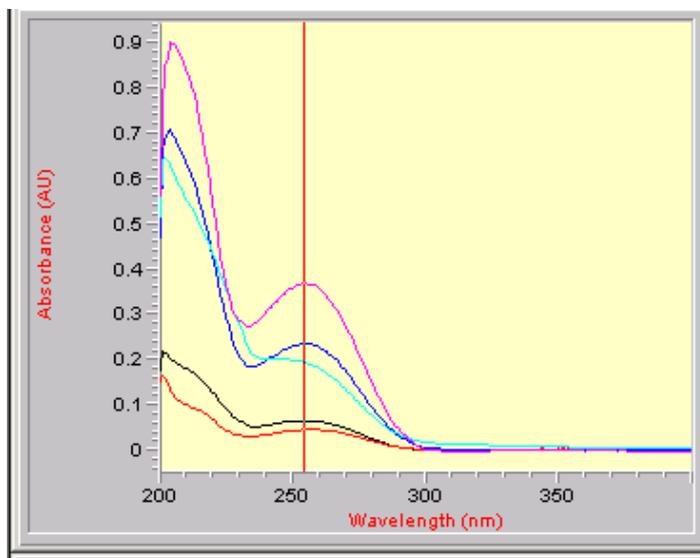
Натижалар ва муҳокама. Таҳлил натижалари шуни кўрсатдики флувоксаминнинг 96 % ли этил спиртида УБ-спектрометри усулида таҳлил қилинганда солиштирма нур ютиш кўрсаткич қиймати ҳисобланиб, ўртача 5803,25 қийматни ташкил қилиши аниқланди (1-жадвал).



ИЮПАК: ((*E*)-5-Methoxy-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1-pentanone *O*-(2-aminoethyl)oxime

$C_{15}H_{21}F_3N_2O_2$

318.3г/моль



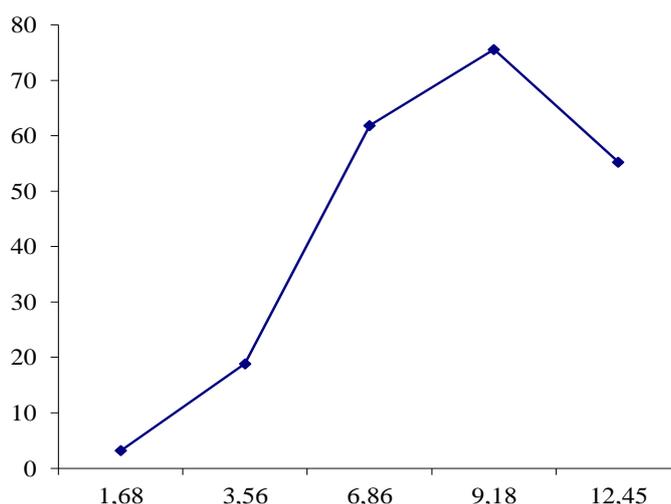
1 - расм. Флувоксаминнинг УБ-спектри

1-жадвал

Флувоксаминнинг УБ-спектрометри усулида таҳлил қилиш услубининг валидация кўрсаткичлари

<i>Кўрсаткичлар</i>	<i>Натижалар</i>
λтах, нм	254
Ламберта-Бера қонцига бўйсунуш диапазони, мкг/мл	4-48
a - регрессия тенгламасининг эркин ҳади	0,0004
b - регрессия коэффиценти	0,0214
Корреляция коэффиценти (r ²)	0,9999
Солиштирма нур ютиш кўрсаткичи (E)	181,90
Моляр нур ютиш кўрсаткичи(ε)	5803,25
АЧ, мкг/мл	0,0362
ИҚЧ, мкг/мл	0,1087
Нисбий стандарт четланиш, %	0,9951

Сувли эритманинг рН муҳити 9,18 бўлган шароитда флувоксамин органик эритувчига максимал миқдорда ўтиши аниқланди. Натижалар 1-расмда келтирилган.



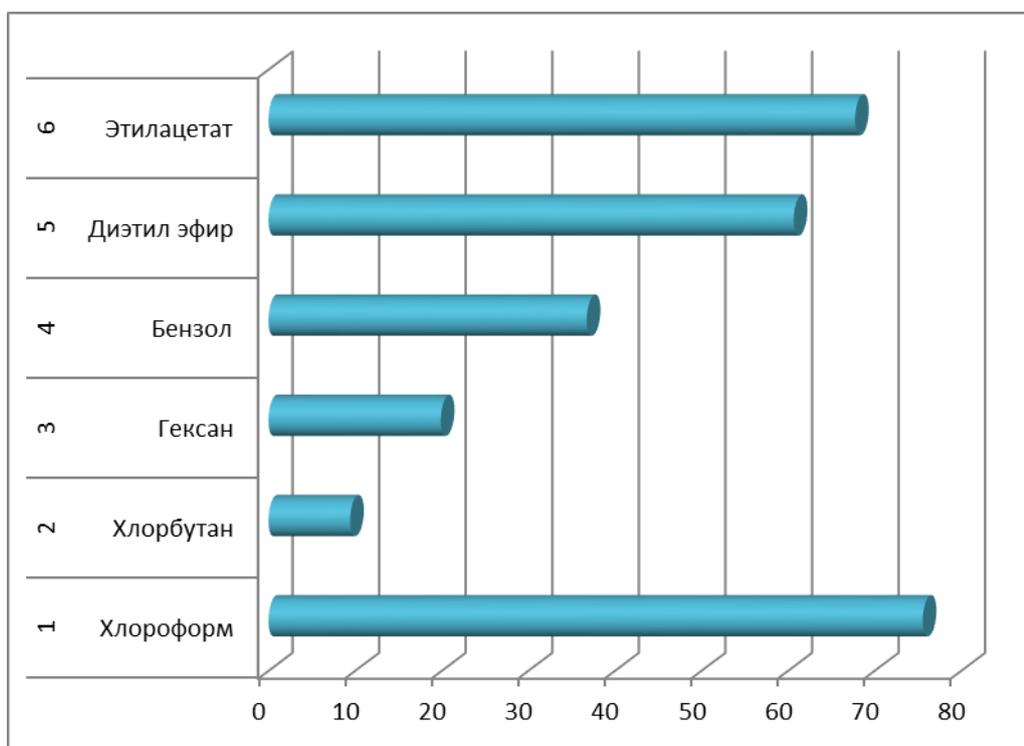
1-расм. Флувоксаминни экстракция жараёнига муҳит рН кўрсаткичларининг таъсири

Тажрибаларнинг кейинги босқичида сувли эритмалардан флувоксамин экстракция жараёнига органик эритувчининг таъсирини ўрганишда диэтил эфири, хлороформ, гексан, бутанол-1, толуол, этилацетат, дихлорметан каби эритувчилардан фойдаланилди. Бунинг учун алоҳида сифими 10 мл бўлган оғзи зич беркитиладиган экстракцион тюрбикларга 5 мл дан рН=9,18 кўрсаткичли буфер эритмалардан олиниб, унга флувоксаминнинг 96 % ли этил спиртидаги 2 мг/мл эритмасидан 100 мкл қўшилди ва ҳар бир экстракцион тюрбикларга 2 мл органик эритувчилар қўшиб экстракция амалга оширилди. Таҳлил натижалари 2-жадвал ва 2-расмда келтирилган.

2-жадвал

Флувоксамин (рН=9,18)ни сувли муҳитдан экстракция жараёнига органик эритувчи табиатининг таъсирини ўрганиш натижалари (n=5)

№	Органик эритувчи	экстракциялаб олинган миқдор	
		мкг	%
1	Хлороформ	15,87	75,57
2	Хлорбутан	1,98	9,43
3	Гексан	4,18	19,90
4	Бензол	7,72	36,76
5	Диэтил эфир	12,74	60,67
6	Этилацетат	14,23	67,76



2-расм. Флувоксаминни экстракция жараёнига органик эритувчиларнинг таъсири

Юқоридаги 2-жадвал ва 2-расмда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, эритма муҳити рН=9,18 бўлган шароитда, флувоксамин хлороформ қатламига максимал миқдорда (75,57%) ўтади.

Адабиётлар таҳлили шуни кўрсатдики, аксарият моддаларни сувли қатламдан органик эритувчилар ёрдамида ажратиш олиш даражаси экстракцияда экстракция сони ва электролитларнинг қатнашишига боғлиқ бўлади. Кўпгина ҳолларда электролитлар моддаларни сувли қатламдан кўпроқ миқдорда ажратиш олишга ёрдам беради. Бунда электролит таъсирида модданинг сувдаги эрувчанлиги камайиши, шунингдек, ҳосил бўлган эмульсияларни парчалаш ёки оксил моддаларни чўктиришда электролитлардан фойдаланилади. Аммо баъзи ҳолларда моддаларни сувли эритмалардан ажратиш олиш даражаси электролитлар таъсирида сезиларли даражада камайд.

Шуларни инобатга олиб тажрибаларда эритмалардан флувоксаминнинг экстракция жараёнига экстракция сонининг таъсири ва электролитларнинг таъсири ўрганилди. Бунда адабиётларда аммоний сульфат ва натрий хлорид тузлари электролит сифатида кенг қўлланилганлигини инобатга олиб, ушбу электролитларнинг флувоксаминни эритмалардан экстракция қилиш жараёнига таъсири ўрганилди. Натрий хлорид ҳамда аммоний сульфатнинг эритмалари таёрланди. Сўнгра ажратгич воронкага 5 мл рН=9,18 бўлган эритма ва 2 мл миқдорда электролит ва уларга флувоксаминнинг 2 мг/мл эритмасидан 100 мкл қўшилди ва юқорида келтирилган шароитда флувоксамин 2 мл органик эритувчи билан 2, 3, 4 марта экстракция жараёни олиб борилиб, таҳлили амалга оширилди. Тажриба натижалари 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал

Флувоксаминни экстракция жараёнига экстракция сони ва электролитларнинг таъсири(n=5)

Электролит	Экстракция сони ва экстрагирланган модда миқдори			
	1 марта	2 марта	3 марта	4 марта
	%	%	%	%
(NH ₄) ₂ SO ₄	77,24	87,38	94,69	95,12

NaCl	76,96	86,79	94,24	96,01
------	-------	-------	-------	-------

Бажарилган таҳлил натижалари 3-жадвалда келтирилган. Жадвалда келтирилган маълумотлардан кўришиб турибдики, тўрт қайта органик эритувчи билан экстракциялаш натижасида флувоксаминни нг миқдори сезиларли даражада ошмаганлиги сабабли сувли ажратмадан уч қайта органик эритувчи хлороформ ёрдамида экстракциялаш мақсадга мувофиқдир. Аммо келтирилган маълумотлардан кўришиб турибдики, флувоксаминни эритмалардан экстракция жараёнига электролитлар сезиларсиз таъсир кўрсатди.

Бунда флувоксаминни ўртача хлороформ қатламга 94,2-95,1% миқдорда экстракция қилиб олишга эришилди.

Ўрганилган экстракция шароитлари асосида, флувоксамин биологик намуна қон таркибидан ажратиб олиш жараёнига қўлланиб кўрилди.

4 - жадвал

Флувоксаминни қондан экстракциялаб ажратиб олиш натижалари

Модда номи	Аниқланди		Метрологик таҳлил натижалари	
	мкг	%		
Флувоксамин	74,52	49,68	$f = 5$ $X_{\text{ўр}} = 52,28$ $S = 3,2837$ $\Delta X_{\text{ўр}} = 3,4452$	$T(95\%,5) = 2,57$ $S^2 = 10,7825$ $S_x = 1,3406$ $\varepsilon = 6,5894$
	71,25	47,5		
	81,98	54,65		
	84,85	56,56		
	79,12	52,74		
	78,84	52,56		

Жадвалда келтирилган маълумотлардан кўришиб турибдики, тавсия этилаётган экстракция шароитларида қон таркибидан, мос равишда флувоксамин 52,28% миқдорида ажратиб олинди. Ўрганилган экстракция шароитлари асосида, флувоксаминни биологик намуналардан максимал ажратиб олиш, ёт моддалардан тозалаш ҳамда суд кимё, кимё токсикологик ва биофармацевтик таҳлилларини амалга ошириш мумкин.

Хулоса. Эритмалардан флувоксаминни органик эритувчилар ёрдамида ажратиб олишда уларнинг табиати, эритманинг рН кўрсаткичининг таъсири ўрганилди. Тажриба натижалари асосида сувли эритмалардан флувоксамин экстракциялашни муҳит (рН) кўрсаткичи 9,18 бўлганда 3 қайта хлороформ билан ажратиб олиш мақсадга мувофиқ деб топилди. Ишлаб чиқилган экстракция шароитлари флувоксаминни қон таркибидан ўртача 52,28% миқдорда ажратиб олишга эришилди.

Адабиётлар:

1. Clarke's Analysis of drugs and Poisons. /Antony C Moffat, David M, Osselton and Brian Widdop./ London: The Pharmaceutical Press, 2004.V.1 – P. 703.
2. Lu Q, Cui YH, Liu ZS, et al. [Investigation on the status of monotherapy for newly diagnosed tic disorders and its comorbidity in children]. Zhonghua er ke za zhi = Chinese Journal of Pediatrics. 2020 Nov;58(11):887-892. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200628-00671.
3. Mozayani A., Noziglia C. The forensic laboratory handbook procedures and practice. – New York Springer Science & Business Media, 2010.– 585 p.
4. Tillaeva G. U., Aripov A. N., Averyanova A. A. Guidelines for quality control of laboratory tests. Tashkent. 2000: VI.
5. Tulaganov, A.A., Gaibnazarava, D.T. Isolation and identification of flavonoids from Sophora japonica occurring in Uzbekistan (2001) Pharmaceutical Chemistry Journal, 35 (8), pp. 433-434

6. Yuldashev, Z.A., Zainutdinov Kh., S., Popkov, V.A., Ikramov, L.T. *Etoxylin detection in biologic fluids (1993) Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa*, 36 (1), pp. 41-43.
7. Ziqi Yuan, Zhenlei Chena, Maoqiang Xueb, Jie Zhang, Lige Leng *Application of antidepressants in depression: A systematic review and meta-analysis(2020) Journal of Clinical Neuroscience Volume 80*, pp. 169-181.
8. Zulfikarieva D.A., Yuldashev Z.A. *Development ways of detecting boxwood evergreens alkaloids by gc-ms method // Global Journal of Medical, Physical and Health Education. -USA. -2019. -Vol. 7 (3). -pp. 280-283 (GIF Impact Factor 0.676).*
9. Жалилов Ф.С., Таджиев М.А. *Способы обнаружения флуоксетина избиологических жидкостей // Фармация. – Санк-Петербург, 2016. – Спец.выпуск. – С. 587-590.*
10. Жалилов Ф.С., Таджиев М.А., Пулатова Л.Т. *Сувли эритмалардан сертралинни мўътадил экстракция жараёни ўрганиши // Farmatsevtika jurnali. – Тошкент, 2018. – №2. – Б. 56-60.*
11. Касьянова Ю. А., Бекенева Л.В. *Выявление нежелательных побочных реакций при терапии антидепрессантами // Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования сборник статей по материалам XXIX международной научно-практической конференции. Общество с ограниченной ответственностью "Интернаука" - Москва. - 2019. 29 ноября. - С.80-87.*

Jalilov Fazliddin Sodiqovich
STUDY OF THE PROCESS OF EXTRACTION FROM BIOLOGICAL LIQUIDS OF FLUVOXAMINE

Tashkent Pharmaceutical Institute

* e-mail: dr.fazliddin@umail.uz, dr.fazliddin@gmail.com

The article is devoted to the study of factors affecting the extraction of fluvoxamine from aqueous solutions. Extraction methods in modern criminalistic, forensic chemistry, chemical-toxicological and biopharmaceutical analyzes are used to extract and remove ballast substances. This article presents the results of fluvoxamine extraction. The study examined the influence on the extraction process of fluvoxamine by factors such as the nature of organic solvents, pH and the number of extraction. Based on the results of the experiment, the most optimal conditions for the extraction of fluvoxamine from aqueous solutions was a pH of 9,18 three times extraction with chlorobutane (94,2-95,1%).

Key words: fluvoxamine, antidepressant, chemical-toxicological analysis, biopharmaceutical analysis, isolation from biological fluids, blood, extraction.

Жалилов Фазлиддин Содикович
ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТОВ ФЛУВОКСАМИНА

¹Ташкентский фармацевтический институт

²Таможенный институт Государственного таможенного комитета Республики Узбекистан

* e-mail: dr.fazliddin@umail.uz, dr.fazliddin@gmail.com

Статья посвящена изучению факторов, влияющих на экстракцию из водных растворов флувоксамина. Методы экстракции в современной криминалистике, судебной химии, химико токсикологических, и биофармацевтических анализах используется для извлечения и удаления балластных веществ. В данной статье приведены результаты экстракции флувоксамина. При исследовании изучена влияние на процесс экстракции флувоксамина таких факторов как природа органических растворителей, pH-среды и число экстракции. На основании результатов эксперимента наиболее оптимальные условия экстракции флувоксамина из водных растворов явилась pH показатель среды 9,18 трехкратная экстракция

с хлороформом (94,2-95,1%). Разработанные условия экстракции привели к выделению флувоксамина из крови в среднем 52,28%.

Ключевые слова: флувоксамин, антидепрессант, химико-токсикологический анализ, выделение из биологических жидкостей, кровь, экстракция.

*Жалилов Фазлиддин Содиқович, фармацевтика фанлари номзоди, доцент, Тошкент
фармацевтика институти докторанти
Тел.:(+99897)450-99-07, E-mail: dr.fazliddin@gmail.com;*