



БИОЛОГИК ОБЪЕКТЛАРДА ФИНЛЕПСИН ДОРИ ВОСИТАСИНИ АНИҚЛАШ

Гадаева З.М.

РСТЭИАМ Самарқанд филиали

Аннотация

Ушбу мақолада суд-кимёвий экспертиза амалиётида биологик объектлар таркибида Финлепсин (карбамазепин) дори воситасини сифат ва миқдорий жиҳатдан аниқлаш имкониятлари ёритилган. Тадқиқотда қон, сийдик, ошқозон ва ингичка ичак таркиби, жигар ҳамда буйрак тўқималари текширув объектлари сифатида олинди. Биологик материалдан карбамазепинни кислотали-сувли экстракция усулида ажратиш олиш ва кейинчалик хлороформ ёрдамида экстракция қилиш усули қўлланилди. Моддани идентификация қилишда рангли кимёвий реакциялар, микрокристаллоскопик таҳлил ва юпқа қатлам хроматографияси усулларида фойдаланилди. Миқдорий таҳлил газ хроматографияси усулида «Кристаллюкс-4000М» хроматографида бажарилди. Олинган натижалар Финлепсинни биологик объектлардан ажратиш олиш ва уни суд-кимёвий мақсадларда идентификация қилиш имкониятини кўрсатди.

Калит сўзлар: карбамазепин, Финлепсин, суд-кимёвий экспертиза, суд токсикологияси, биологик объектлар, экстракция, юпқа қатлам хроматографияси, газ хроматографияси.

Карбамазепин — марказий асаб тизимига таъсир қилувчи дори воситаси бўлиб, клиник амалиётда асосан тутқаноқ синдромлари, айрим психиатрик ҳолатлар ва нейропатик оғриқ синдромларини даволашда қўлланилади. Унинг фармакокинетик хусусиятлари, дори-дармонлар билан ўзаро таъсири ҳамда қондаги концентрациясини назорат қилиш зарурати сабабли карбамазепин терапевтик дори мониторингида муҳим препаратлардан бири ҳисобланади [1–3]. Замонавий адабиётларда карбамазепинни биологик намуналарда аниқлаш учун газ хроматографияси (GC), юқори самарали суюқлик хроматографияси (HPLC), HPTLC, LC-MS/MS ва бошқа инструментал усуллар қўлланилиши кўрсатилган [1].

Карбамазепиннинг организмда метаболизми асосан жигарда кечади. Унинг асосий метаболитларидан бири карбамазепин-10,11-эпоксид бўлиб, ушбу метаболит кейинги биотрансформация босқичларидан ўтади ва сийдик орқали чиқарилади [4]. Шу сабабли суд-токсикологик текширувларда нафақат қон, балки сийдик ва ички аъзолар тўқималарини текшириш ҳам маълум ахборот бериши мумкин.



Карбамазепиннинг терапевтик ва токсик концентрациялари орасидаги фарқнинг нисбатан торлиги унинг концентрациясини аналитик усуллар ёрдамида аниқлашни муҳим қилади. Терапевтик дори мониторингига бағишланган тадқиқотларда карбамазепин концентрациясини назорат қилиш токсик таъсир эҳтимолини баҳолаш, даволаш самарадорлигини назорат қилиш ва дори-дармонлар ўзаро таъсирини ҳисобга олишда муҳим эканлиги таъкидланган [2,3,5]. 2023 йилда чоп этилган тадқиқотда ҳам карбамазепин билан боғлиқ заҳарланиш ҳолатларида биологик намуналарда унинг концентрациясини аниқлашнинг аналитик аҳамияти қайд этилган [6].

Суд-тиббий амалиёт нуқтаи назаридан карбамазепин билан заҳарланишни лабораторияда тасдиқлаш алоҳида аҳамиятга эга. Wachowiak ва ҳаммуаллифлар карбамазепин ҳамда унинг асосий метаболитларини биологик материалларда юқори самарали суюқлик хроматографияси ёрдамида сифат ва миқдорий аниқлаш усулини таклиф қилганлар. Муаллифлар мазкур усулнинг токсикологик-суд экспертизасида амалий қўлланиш имкониятини ҳам кўрсатган [7].

Биологик объектлардан дори моддаларини ажратиб олиш суд-токсикологик таҳлилнинг энг муҳим босқичларидан бири ҳисобланади. Экстракция усулини танлаш модданинг физик-кимёвий хусусиятлари, биологик матрицанинг таркиби ва кейинги аналитик усулга боғлиқ. Суюқлик-суюқлик экстракцияси ва қаттиқ фазали экстракция суд токсикологиясида кенг қўлланилади; уларнинг мақсади таҳлил қилинаётган моддани биологик матрицадан ажратиш, ҳалақит берувчи компонентларни камайитириш ва аналитик сигнални яхшилашдан иборат [8,9].

Шу билан бирга, суд-токсикологик текширувларда биологик материални тўғри танлаш ва сақлаш ҳам муҳим аҳамият касб этади. Айниқса, ўлимдан кейинги текширувларда автолиз, чириш жараёнлари ва моддаларнинг постмортал тақсимланиши таҳлил натижаларининг интерпретациясига таъсир қилиши мумкин [10].

Шу нуқтаи назардан, биологик объектларда Финлепсин (карбамазепин)ни ажратиб олиш, унинг сифат белгилари ва миқдорини аниқлашга имкон берувчи содда ҳамда амалий суд-кимёвий усулларни ўрганиш суд-токсикологик экспертиза амалиёти учун долзарб вазифалардан бири ҳисобланади.

Тадқиқотнинг мақсади

Биологик объектлардан Финлепсин (карбамазепин) дори воситасини ажратиб олиш, унинг сифат ва миқдорий таҳлилини амалга ошириш ҳамда суд-кимёвий экспертиза амалиётида қўллаш имкониятларини баҳолаш.

Тадқиқот объектлари ва усуллари

Тадқиқот объектлари сифатида қон, сийдик, ошқозон ва ингичка ичак таркиби, жигар ҳамда буйрак тўқималари олинди.



Биологик объектлардан карбамазепинни ажратиб олиш учун кислотали-сувли экстракция усули қўлланилди. Олинган ажралмалар кейинги таҳлиллар учун тайёрланди.

Финлепсинни идентификация қилишда қуйидаги сифат таҳлили усулларидадан фойдаланилди:

- рангли кимёвий реакциялар;
- микрокристаллоскопик реакция;
- юпка қатлам хроматографияси (ЮҚХ).

Микдорий таҳлил газ хроматографияси усулида «Кристаллюкс-4000М» газ хроматографида амалга оширилди.

Тадқиқот натижалари ва муҳокама

Финлепсин (карбамазепин) ташқи кўриниши бўйича оқ рангли кристалл кукун бўлиб, сувда ёмон эрийди, айрим органик эритувчиларда, жумладан этил спирти, хлороформ ва ацетонда яхши эрийди.

Карбамазепинни сифат жиҳатдан идентификация қилиш мақсадида бир нечта рангли реакциялар ўтказилди.

1. Рангли реакция

Карбамазепиннинг кимёвий тузилишида ароматик ҳалқа мавжудлиги сабабли тегишли реагентлар таъсирида характерли рангли реакция кузатилди. Натрий ишқорининг спиртли ёки сувли эритмаси таъсирида модда концентрациясига боғлиқ равишда зарғалдоқ-қизилдан бинафша ранггача бўлган ранг ўзгариши қайд этилди.

2. Оксидланиш реакцияси

Карбамазепинни сульфат кислота муҳитида водород пероксиди билан оксидлаш натижасида УБ-нур таъсирида яшил флюоресценция берувчи сариқ рангли маҳсулот ҳосил бўлиши кузатилди.

3. Аммоний ванадат билан реакция

Концентрланган сульфат кислота муҳитида аммоний ванадат эритмаси билан реакция ўтказилганда ва қиздирилганда сарғиш-яшил ранг ҳосил бўлди.

4. Микрокристаллоскопик таҳлил

Финлепсиннинг хлороформдаги эритмаси билан ўтказилган микрокристаллоскопик реакция натижасида таёқчасимон ва нинасимон шаклдаги микрокристаллар ҳосил бўлди.

5. Юпка қатлам хроматографияси

Карбамазепинни хроматографик идентификация қилиш учун «Сорбфил» пластинкасида фойдаланилди.

Хроматографик система:

хлороформ : ацетон = 9 : 1.



УБ-нур таъсирида хроматографик пластинкада $R_f = 0,38-0,45$ соҳасида бинафша рангли флюоресценцияланувчи доғ кузатилди.

Пластинкага Драгендорф реактивининг Мунье модификацияси бўйича тайёрланган эритмаси билан ишлов берилганда ҳам худди шу $R_f = 0,38-0,45$ қийматларида қизғиш-жигарранг доғ ҳосил бўлди.

Хроматографик усулдан фойдаланиш карбамазепинни биологик объектлардан ажратилган экстрактларда идентификация қилиш учун қўшимча тасдиқловчи усул сифатида аҳамиятлидир. Илмий адабиётларда карбамазепинни биологик намуналарда хроматографик усуллар билан аниқлашнинг бир нечта вариантлари, жумладан HPLC, HPTLC ва GC усуллари келтирилган [1].

Миқдорий таҳлил

Финлепсиннинг миқдорий таҳлили «Кристаллюкс-4000М» газ хроматографида амалга оширилди.

Хроматографик ажратиш шароитлари:

Кўрсаткич	Шароит
Детектор	ПВД — ион-алангаланувчи детектор
Колонка серияси	№2905
Колонка	2,0 м × 2,0 мм
Сорбент	7% ПФМС-4
Қаттиқ фаза	ХРОМАТОН N-AW-DMCS
Фракция	0,16–0,20 мм
Азот сарфи	25 мл/дақ
Водород сарфи	30 мл/дақ
Ҳаво сарфи	250 мл/дақ
Буғланиш мосламаси	140 °С
Колонка ҳарорати	150 °С
Детектор ҳарорати	150 °С
Лента тезлиги	10 мм/дақ



Таҳлил вақти	10 дақиқа
Ташқи стандарт	Финлепсиннинг 1 мг/мл спиртли эритмаси

Микдорий аниқлашда ташқи стандарт усулидан фойдаланилди. Биологик материалдан ажратилган намунадаги карбамазепин концентрацияси аналитик сигнал баландлигининг стандарт эритма сигнали баландлигига нисбати асосида ҳисобланди.

Умумий ҳолда ҳисоблаш қуйидаги кўринишда ифодаланади:

$$C_x = \frac{H_x \times C_d}{H_d}$$

бу ерда:

C_x — аниқланаётган модда концентрацияси;

H_x — биологик материалдан ажратилган экстрактнинг аналитик сигнал баландлиги;

H_d — эталон эритманинг аналитик сигнал баландлиги;

C_d — стандарт эритманинг концентрацияси.

Карбамазепин учун газ хроматографияси ва бошқа хроматографик усулларнинг қўлланилиши илмий адабиётларда кенг ёритилган. Хусусан, карбамазепиннинг биологик намуналарда микдорий таҳлили учун GC, HPLC ва LC-MS/MS каби инструментал усуллар қўлланиши қайд этилган [1,6].

Хулоса

1. Биологик объектлардан Финлепсин (карбамазепин)ни ажратиб олиш учун кислотали-сувли экстракция ва кейинги органик экстракция босқичларидан фойдаланиш имконияти кўрсатилди.
2. Карбамазепинни сифат жиҳатдан идентификация қилишда рангли кимёвий реакциялар, микрокристаллоскопик таҳлил ва юпқа қатлам хроматографиясини биргаликда қўллаш моддани идентификация қилиш ишончилигини оширади.
3. ЮҚХда хлороформ–ацетон (9:1) системасида $R_f = 0,38-0,45$ соҳасида характерли хроматографик белги қайд этилди.
4. Финлепсиннинг микдорий таҳлилини газ хроматографиясида ташқи стандарт усули ёрдамида амалга ошириш мумкин.
5. Таклиф этилган комплекс ёндашув суд-кимёвий экспертизада карбамазепин мавжудлигини тасдиқлаш ва унинг микдорий кўрсаткичларини баҳолашда амалий аҳамиятга эга.



6. Замонавий суд-токсикологик тадқиқотларда карбамазепинни аниқлаш учун хроматографик усулларнинг турли вариантлари қўлланилаётгани ушбу йўналишнинг амалий аҳамиятини тасдиқлайди.

Фойдаланилган адабиётлар

1. Kumar S., et al. Quantitative bioanalytical and analytical method development of dibenzazepine derivative, carbamazepine: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2015. — Vol. 5. — P. 213–222. DOI: 10.1016/j.jpha.2015.02.005.
2. Neels H.M., Sierens A.C., Naelaerts K., Scharpé S.L., Hatfield G.M., Lambert W.E. Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2004;42(11):1228–1255. DOI: 10.1515/CCLM.2004.245.
3. Abou-Khalil B.W. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: a 2018 update. *Epilepsy & Behavior*. 2018.
4. Pynnönen S. Pharmacokinetics of Carbamazepine in man: a review. *Therapeutic Drug Monitoring*. 1979;1(3):409–431. DOI: 10.1097/00007691-197901030-00014.
5. Janicak P.G. The relevance of clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring: anticonvulsant mood stabilizers and antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1993;54(Suppl):35–41.
6. de Gouveia G.C., dos Santos B.P., Sates C., Sebben V.C., Eller S., Arbo M.D., de Oliveira T.F. A simple approach for determination of plasmatic levels of carbamazepine and phenobarbital in poisoning cases using DLLME and liquid chromatography. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2023;35(4):293–305. DOI: 10.1016/j.toxac.2023.06.001.
7. Wachowiak R., Tobolski J., Klimaszyk D. Chemical diagnosis of carbamazepine intoxication and its usefulness in toxicological jurisprudence. *Archiwum Medycyny Sądowej i Kryminologii*. 2004;54(4):223–233.
8. Scheurer J., Moore C.M. Solid-phase extraction of drugs from biological tissues—A review. *Journal of Analytical Toxicology*. 1992;16(4):264–269. DOI: 10.1093/jat/16.4.264.
9. He Y., Concheiro-Guisan M. Microextraction sample preparation techniques in forensic analytical toxicology. *Biomedical Chromatography*. 2019;33(1):e4444. DOI: 10.1002/bmc.4444.
10. Dinis-Oliveira R.J., Carvalho F., Duarte J.A., Remião F., Marques A., Santos A., Magalhães T. Collection of biological samples in forensic toxicology. *Forensic Science International*. 2010. DOI: 10.3109/15376516.2010.497976.
11. Therapeutic monitoring of anti-seizure medications in low- and middle-income countries: a systematic review. *Epilepsy & Behavior*. 2023. PMID: 37457427