



## TOXICOLOGICAL SIGNIFICANCE OF THE DRUG PREGOBALIN

Yuldashev Z.A.

Abdukhaliqova N.O'.

Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, Uzbekistan

<https://doi.org/10.5281/zenodo.11149129>

### ARTICLE INFO

Received: 30<sup>th</sup> April 2024

Accepted: 07<sup>th</sup> May 2024

Online: 08<sup>th</sup> May 2024

### KEYWORDS

Psychotropic, drug, euphoric, Lyrica, Pregabalin, Algerica, Replica, dose, psychoactive, toxic, drug, pharmacological, central nervous system. cases of death; forensic examination; forensic toxicology; liquid chromatography-mass spectrometry.

### ABSTRACT

*In today's rapidly advancing science, the pharmaceutical industry is developing along with all other industries. However, it is noteworthy that despite the high growth rate, diseases continue to increase. At the same time, among the diseases, various problems related to the nervous system occupy a significant place. In order to alleviate these pathological conditions, several drugs have been created. However, there are also cases of using the psychoactive substances contained in these preparations for other purposes, in particular, as a drug. In this article, the toxicological significance of one of these drugs, pregobalin, is detailed based on available sources.*

## PREGOBALIN DORI VOSITASINING TOKSIKOLOGIK AHAMIYATI

Юлдашев З.А.

Абдухалиқова Н.Ў.

Тошкент фармацевтика институти, Тошкент, Ўзбекистон

<https://doi.org/10.5281/zenodo.11149129>

### ARTICLE INFO

Received: 30<sup>th</sup> April 2024

Accepted: 07<sup>th</sup> May 2024

Online: 08<sup>th</sup> May 2024

### KEYWORDS

Psixotrop, Pregabalin, doza, psixofaol, toksik, giyohvand modda, farmakologik, markaziy asab tizimi, sud ekspertizasi, sud toksikologiyasi, suyuqlik xromatografiyasi-mass-spektrometriya.

### ABSTRACT

*Bugungi ilm-fan shiddat bilan taraqqiy etib borayotgan zamonda barcha sohalar qatori farmasevtika sohasi ham rivojlanib bormoqda. Ayni vaqtda kasalliklar orasida turli xil asab tizimi bilan bog'liq muammolar salmoqli o'rin egallaydi. Mazkur patologik holatlarni yengillashtirish maqsadida bir qancha dori preparatlari yaratilgan. Mazkur maqolada ayni preparatlardan biri pregobalin dori vositasining toksikologik ahamiyati mavjud manbalar asosida atroflicha yoritib berilgan.*

Pregabalin preparati (savdo nomlari: Lyrica®, Pregabalin, Algerica, Replica) tibbiyotda antikonvulsant va og'riq qoldiruvchi vosita sifatida keng qo'llaniladi. Pregabalinning dori shakli



kapsulalar bo'lib, A.Ikromov va boshqa qator mutaxassislar ta'kidlashicha mazkur dori vositasi dorixonalarda miqdoriy ro'yxatda turadi va shifokorning retsepti bilan bemorlarga beriladi[1].

E.V.Xoxlovaning yozishicha pregabalin preparati terapevtik dozalarda qo'llanilganda yaxshi samara beradi. Biroq uning giyohvandlik vositalari, tinchlantiruvchi dori vositalari va spirtli ichimliklar ta'sirini kuchaytirishi va uzaytirishi hamda buning oqibatda eyforiya ta'siri yuzaga kelishi ko'rsatib o'tilgan. Mana shu ta'sir tufayli ushbu dori vositasini suiste'mol qilish holatlari ko'plab uchramoqda[24].

Tadqiqotchining ta'kidlashicha, 2008 yildan buyon giyohvandlik vositalarini qabul qilgandan keyingi eyforik ta'sirni his qilish, giyohvandlik va boshqa psixofaol dorilarning ta'sirini "kuchaytirish", shuningdek, giyohvandlik vositalaridan voz kechish jarayonini yengillashtirish uchun haddan tashqari ko'p dozalarda psixotrop moddalarni iste'mol qilish holatlari ko'pincha giyohvandlar tomonidan qo'llanilishi qayd etilgan. Ammo giyohvandlik vositalari yoki psixotrop moddalarni iste'mol qilish jarayonini to'xtatgandan so'ng nojo'ya alomatlari qayd etilgan. Olimning fikricha, preparatdan bu tarzda betartib foydalanish o'linga yoki o'tkir zaharlanishga olib kelishi mumkin[6, 24].

Rossiyalik tadqiqotchi G.G.Nazarenkoning qayd etishicha, pregabalin gamma aminomoy kislotaning (GABA) analogidir. Oqdan oppoq ranggacha bo'lgan kristalli qattiq modda, suvda ham, kislotali suvli muhitda ham erkin eriydi. Molekulyar og'irligi 159,23 g/m teng[. Mazkur ma'lumot yana bir qancha tadqiqotchilarning asarlarida ham uchraydi va ularning barchasi yuqoridagi fikrini tasdiqlaydi[17].

Shuningdek tadqiqotchining o'tkazgan tajribalari natijasiga ko'ra, pregabalin markaziy asab tizimi zo'riqishi bilan bog'langan kaltsiy kanallarining qo'shimcha bo'linmasi a2-d protein bilan bog'lanib, 3H-gabapentinni qayta tiklanmas tarzda almashtirishi aniqlangan. Bunday bog'lanish uning analgetik va antikonvulsant ta'siriga hissa qo'shishi mumkin deb taxmin qilinadi[17]. Tadqiqotchining tajribalari natijasi ushbu tadqiqotgacha mazkur mavzu yuzasidan amalga oshirilgan izlanishlar xulosalari ichida yangilik bo'ldi.

N.V. Yurgeliyaning yozishicha pregabalinning samaradorligi diabetik neyropatiya va postherpetik nevralgiya bilan og'rikan bemorlarda qayd etilgan[9].

R.P.Kamchatnov, M.L.Kukushkin, G.G.Nazarenkolar qayd etishlaricha pregabalinni tajriba tariqasida kuniga 2 marta 13 haftagacha va 8 haftagacha kuniga 3 marta qabul qilingan. Natija esa, kuniga 2 yoki 3 marta qabul qilinishidan qat'iy nazar samaradorlik va nojo'ya ta'sirlar xavfi bir xil aniqlangan. Shuningdek, 13 haftagacha bo'lgan kursni qabul qilganda, 1-haftada og'riq kamaygan va ta'sir davolash oxirigacha davom etgan[13, 14, 17].

Shuningdek, G.G.Nazarenkoning ta'kidlashicha pregabalin qabul qilgan bemorlarning 35 foizida va platsebo iste'mol qilgan kasallarning esa, 18 foizida og'riq darajasi 50 foizga kamaygani qayd etilgan. Bemorlarda uyquchanlik holati kuzatilmaganda preparatni og'riqni kamaytirishdagi ta'siri pregabalin dori vositasi qo'llangan kasallarda 33 foiz va platsebo preparatidan foydalanilgan bemorlarda 18 foiz qayd etilgan. Davolash jarayonida pregabalindan foydalanilgan bemorlarning 48 foizida hamda platsebo qo'llangan kasallarlarining 16 foizida uyquchanlik holati kuzatilgan[17].

M.L.Kukushkinning olib brogan tadqiqotlari natijasiga ko'ra, pregabalinni kuniga 300 dan 600 mg gacha bo'lgan dozalarda qo'llanilganda fibromiyalgiya bilan bog'liq og'riq belgilarining sezilarli kamayishi kuzatiladi. Preparatning 450 va 600 mg/kun dozalaridagi samaradorligi



solishtiriladi. Ammo o'g'riqlar sezilarli kamaysa-da 600 mg/kun dozasiining so'riuvchanligi, nisbatan yomonroq bo'lgan[14].

Shuningdek, olim ta'kidlashicha, pregabalin qo'llanilganda bemorlarning funktsional faolligining sezilarli yaxshilanishi va uyqu buzilishi holatini kamayishi kuzatiladi[14]. Tadqiqotchining izlanishlari natijalari pregabalinni kuniga 600 mg dozada qo'llash kuniga 300-450 mg dozaga nisbatan uyquning yaxshilanishiga olib kelishini isbotlagan.

S.G.Burd, E.V.Krikova, O.L.Badliyan va boshqalarning tadqiqotlari natijalariga ko'ra, monoterapiya yangi tashxis qo'yilgan bemorlarda 56 haftalik nazorat ostida bo'lgan klinik tadqiqotda pregabalinni kuniga ikki marta dozalash 6 oylik tutqanoq faolligining so'nggi nuqtasiga asoslangan holda lamotrigin kabi samaraga erishilgan. Pregabalin va lamotrigin o'zaro o'xshash bo'lib, har ikkisi xavfsiz va uzoq ta'sirga ega ekanligi aniqlangan[23, 24, 25, 37, 38].

Qolaversa, G.G.Nazarenko tadqiqotlari davomida davolashning ilk haftasida umumiy ruhiy holat buzilishi belgilarining pasayishi kuzatilganligini qayd etadi. Kuzatuvlari davomida 8 hafta mobaynida foydalanilganda, pregabalin qabul qilgan bemorlarning 52% va platsebo olgan bemorlarning 38% da Hamilton tashvish shkalasi (HAM-A) bo'yicha simptomlar 50% ga pasayganligini qayd etgan[17].

Bir qancha klinik tadqiqotlarda, xususan, V.G.Belkov, G.G.Nazarenkolar olib brogan tajribalari natijalaridan ma'lum bo'lishicha, ko'zga nojo'ya ta'sirlari: hira ko'rish, ko'rish o'tkirligining pasayishi, ko'rish maydonining o'zgarishi kabi holatlar platsebo qabul qilgan bemorlarga nisbatan, pregabalinni surunkali iste'mol qilgan kasallarda (ko'z tubidagi o'zgarishlar bundan mustasno) tez-tez qayd etilgan[3, 17].

Barqaror holatda pregabalinning farmakokinetik ko'rsatkichlari sog'lom insonlarda, antiepileptik terapiya olgan, epilepsiya bilan og'rikan bemorlarda va surunkali og'riq sindromi uchun pregabalin qabul qilgan bemorlarda o'xshashligi qayd etilgan[5, 6].

Pregabalin deyarli metabolizmga uchramaydi. Belgilangan pregabalinni qabul qilgandan keyin, radioaktiv izlovchining taxminan 98% siydikda o'zgarmagan holda aniqlangan. Siydikda topilgan asosiy metabolit bo'lgan N-metillangan pregabalin hosilasining ulushi dozaning 0,9% ni tashkil qiladi. Pregabalinning S-enantiomerining R-enantiomeriga rasemizatsiya belgilari mavjud emas.[5, 6].

Pregabalin asosan buyraklar orqali o'zgarmagan holda chiqariladi. O'rtacha  $T_{1/2}$  6,3 soatni tashkil etadi. Pregabalinning plazma klirensi va buyrak klirensi kreatinin klirensiga to'g'ridan-to'g'ri proporsionaldir (buyrak faoliyatining buzilishiga e'tibor qaratish lozim). Buyrak funktsiyasi buzilgan bemorlarda va gemodializda bo'lgan bemorlarda dozani moslashtirish lozim[5].

Umuman olganda yuqoridagi holatlar tufayli pregabalinni yuqori sezgir va o'ziga xos usullar bilan aniqlash usullarini ishlab chiqish zarurati tug'iladi. Mazkur zarurat yuzasdan bugungi kungacha bir nechta olimlar tomonidan mazkur preparatning turli xil xususiyatlari, xossalari, o'zaro ta'siri kabi masalalari tadqiqot ostiga olingan.

Yosh tadqiqotchi E.V.Xoxlova tomonidan "Milichrome A-02" mahalliy suyuq mikrokolonkali xromatograf yordamida pregabalinni yuqori yorug'lik yutuvchi birikmaga (dansilxlorid bilan reaksiya) aylantirgandan so'ng RP HPLC tomonidan aniqlash usuli taklif etiladi[24].



Tadqiqotning amaliy ahamiyati shundan iboratki, ishlab chiqilgan pregabalinni aniqlash usuli farmatsevtik tahlilda (pregabalinni dozlash shakllarida aniqlash), shuningdek uni namunalarda (biologik) identifikatsiyalash maqsadida suyuqliklar - peshob, qon, ichki organlarning to'qimalari) va ashyoviy dalillar orqali kimyoviy va toksikologik tahlilda qo'llanilishi mumkin[24].

E.V.Xoxlovagacha bo'lgan adabiyotlarda pregabalinni tahlil qilish usullari va uslublari haqida tarqoq ma'lumotlar mavjud. Muallif turli obyektlarda pregabalinni identifikatsiya qilish va miqdoriy aniqlash usulini ishlab chiqdi[24].

Olima eksperimental ishning barcha bosqichlarini, shu jumladan reaktivlarni tayyorlash, harakatlanuvchi faza, tahlil qilingan eritmalar, tayyorlash va analitik asbob-uskunalar ustida ishlash, olingan ma'lumotlarni to'plash va qayta ishlash, shuningdek, uning talqinini mustaqil ravishda amalga oshiradi. O'rganilayotgan mavzular bo'yicha davriy va ilmiy adabiyotlarni izlash va tahlil qilish ishlarini olib boradi. U ilmiy ishning matnini ilmiy tilda malakali tarzda shakllantiradi hamda keng jamoatchilik e'tiboriga taqdim etadi. Muallif ishining yutuqli tomoni shundaki, u taklif etgan tahlil usuli o'zigacha yaratilgan usullar ichida eng qulay va samaralisi edi.

Pregabalin tibbiy amaliyotda keng qo'llaniladi. U gamma-aminomoy kislota ((S)-3-(aminometil)-5-metilgeksan kislota) hosilasi hisoblanadi. Asosiy harakat analgetik, antikonvulsant, anksiyolitik ta'sirlarning namoyon bo'lishi bilan bevosita bog'liq.

Pregabalin neyropatik og'riqlar, fibromiyalgiya va umumiy uyqu buzilishini davolash uchun va qisman tutqanoqli epilepsiya uchun qo'shimcha davo sifatida ko'rsatiladi. Preparat og'iz orqali, ovqatdan qat'iy nazar, kuniga 150 dan 600 mg gacha, 2 yoki 3 dozaga bo'lingan holda qo'llanilishi mumkinligi qator olimlar tomonidan o'rganilib tasdiqlangan [5, 7, 9, 10, 12, 17, 18, 22, 24, 28, 33, 34, 36].

Pregabalin og'iz orqali qabul qilinganidan keyin tez so'riladi. Og'iz orqali qabul qilinganda pregabalinning biologik mavjudligi 90% dan ziyod. Murakkab qon plazmasi oqsillari bilan bog'lanmaydi, deyarli metabolizmga uchramaydi va asosan buyraklar tomonidan o'zgarmagan holda chiqariladi[6].

Preparatning nojo'ya ta'sirlarga quyidagilar kiradi: bosh aylanishi, uyquchanlik, diqqatning buzilishi, xotira buzilishi, tremor, konvulsiyalar; psixikadan - eyforiya, libidoning pasayishi, uyqusizlik, asabiylashish. Giyohvand moddalarga qaramlik tarixi qayd etilgan bemorlar pregabalinga qaramlik belgilari paydo bo'lishi tez bo'lib, muntazam tibbiy nazoratni talab qiladi[5].

Pregabalin qabuli galaktoza intoleransi, laktaza yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda, shuningdek, 17 yoshgacha bo'lgan bolalar va o'smirlarda yuqoridir[6].

Pregabalin farmatsevtika bozorida 2006-yilda paydo bo'lgan. Giyohvand modda sifatida iste'mol qilishning birinchi holati 2008-yilda Shvetsiyada qayd etilgan. Keyingi yillarda pregabalinni tibbiy bo'lmagan maqsadlarda qo'llashning ko'payishi qayd etilgan. 2010-2012 yillarda AQSh, Fransiya, Germaniya va Turkiyada ham holatlar qayd etilgan. 2012-yildan boshlab bunday faktlar Rossiyada ham qayd etila boshlandi[6]. Bugungi kunda yurtimizda ham turli psixotrop moddalarni tibbiy bo'lmagan maqsadlarda qabul qilish holatlari tez-tez uchrab turadi. Ayniqsa, yoshlar orasida ushbu holat ko'payib borayotgani achinarlidir.



Preparat noto'g'ri maqsadlarda iste'mol qilingan taqdirda, preparatning dozasi kuniga o'rtacha 1 g pregabalinni tashkil etadi (har bir doza uchun 5-10 kapsula), odatda preparat og'iz orqali, ingalatsiya ko'rinishida qabul qilinadi, eritlgandan so'ng kapsulalarning tarkibini burun yoki tomir ichiga yuborish hollari ham bo'lgan[5].

Klinik tajribaga asoslanib, mutaxassislar pregabalinga qaramlik shaklini, birinchi navbatda aqliy, keyin esa jismoniy qaramlikni rivojlantirish imkoniyatini qayd etadilar. Ko'pincha bu kimyoviy qaramlik va depressiya bilan og'rigan bemorlarda uchraydi. Preparatni doimiy yuqori dozalarda uzoq muddat qo'llashda eyforiya paydo bo'ladi. Va bu, albatta, pregabalinni qayta qabul qilish istagiga olib keladi[5, 6, 9, 17, 24].

Pregabalinga qaramlikning o'ziga xos diagnostik xususiyatlari yo'q. Chalkashlik, disingibisyon ko'tarilish va boshqa narsalar qatorida mastlik holati bilan tavsiflanadi. Bu holatlarning deyarli barchasi aholi orasida uning tibbiy bo'lmagan qo'llanilishini ommalashtiradi va shuning uchun toksikologik tahlil muammosi yuqori ijtimoiy ahamiyatga ega bo'ladi [5, 6, 15, 16, 17, 24, 25, 26, 27, 30, 32, 35].

E.V.Xoxlova fikriga ko'ra, "BD-2003" usulida tahlil qilish juda ko'p vaqtini oladi (40 daqiqadan ko'proq). Bundan tashqari, litiy perklorat va perklorik kislota o'z ichiga olgan bufer eritmasidan foydalanish holatning yomonlashishiga olib keladi. Shuning uchun, keyingi tadqiqotlar boshqa bufer eritmalar (trifloroasetik kislota eritmasi 0,1% pH 2-3) bilan o'tkazilmoqda[24].

Yuqorida ta'kidlangan E.V.Xoxlova ishlab chiqqan usul yordamida sinov moddasini tahlil qilish uchun maqbul sharoitlarni tanlash bo'yicha olib borilgan tadqiqot natijalari farmatsevtik va toksikologik maqsadlarda qo'llanilishi va turli tadqiqot obyektlarida pregabalinni sifat va miqdoriy aniqlash usullarini ishlab chiqish uchun asos bo'lishi mumkin.

Kalibrlash bog'liqligi (usulning chiziqliligi)da tahlil qilinadigan namunadagi tahlil qiluvchi moddaning konsentratsiyasiga analitik signalning funktsional bog'liqligi mavjudligi tushuniladi. Lineerlikni aniqlash uchun tadqiqotchilar tomonidan pregabalin kontsentratsiyasi 0,25-1,5 mg / ml bo'lgan eritmalar tayyorlandi va 5 kontsentratsiya darajasining har birida kamida 4 ta parallel holat o'rganildi. Namunalar xromatografiya tizimi yordamida izokratik tahlil qilindi; TFA eritmasi 0,1% (pH 2-3): asetonitril (60%). Tadqiqotlar davomida pregabalinning (dansil hosilasi) xromatografik cho'qqilarining balandligi va maydoni aniqlandi[24].

Hozirgi vaqtda g-aminomoy kislota hosilalarini, xususan, pregabalinni tarqatish qoidalari qat'iy lashtirildi, bu dori dorixonalaridan faqat retsept bo'yicha chiqariladi[5].

Adabiy manbalarda aminokislotalar, peptidlar va pregabalinlarni aniqlash usullari haqida ma'lumotlar mavjud[2., 3, 7, 8, 17, 24, 25]

Aminokislotalar va ularning hosilalari pregabalinni identifikatsiya qilish va miqdoriy aniqlash usuli yordamida aniqlanadi; hosilalarni olish uchun quyidagi reaktivlar qo'llaniladi: ningidrin, o-ftalik aldegid (etanetiol yoki 2-merkaptioetanol bilan birikmalar mumkin), fenil izotiosiyonat, 1-naftil izosiyonat, 9-floren. xloroformat, dabsil xlorid (4-dimetil-aminoazobenzol-4'-sulfonilxlorid). Derivatlangan aminokislotalarni ajratish C8 yoki C18 guruhlar bilan payvandlangan silika jeli bilan to'ldirilgan teskari fazali ustunlarda amalga oshiriladi. Mobil fazalar sifatida bufer eritmalarining (fosfat, sitrat, asetat - pH 4,5-7,2) asetonitril va (yoki) metanol bilan aralashmalari, kamroq - natriy oktan sulfonat yoki



tetrahidrofuran, mis (II) sulfat eritmasi bilan bufer eritmalarining aralashmalari ishlatiladi. [17, 23, 24, 27].

Bir qancha olimlar tomonidan aminokislotalarni ularning hosilalarini olmasdan aniqlash variantlari taklif etiladi. Bunday holda, aniqlash ultrabinafsha nurda, refraktometrik yoki elektrokimyoviy usullar bilan amalga oshiriladi[9, 13, 14, 25, 28, 36]].

Aminokislotalarni aniqlash uchun quyidagi reaksiyalarni amalga oshirishda kimyoviy usul qo'llaniladi: esterifikatsiya, aldegidlar va ketonlar bilan kondensatsiyalash, Shiff asoslarini hosil qilish, asillanish, diazotlash, 1,2-naftoxinon-4-sulfon kislota (Erlix-Gerter reaktivi), oksidlovchi dezaminlanish, ningidrin reaksiyasi[13, 14, 17, 24].

Ayrim tadqiqotchilar tomonidan pregabalinni spektrofotometrik aniqlash usullari ham taklif etilgan: dimetilformamid ishtirokida pregabalinning birlamchi amin sifatida askorbin kislota bilan o'zaro ta'siri, natijada 530 nm yutilish maksimal bo'lgan rangli mahsulot (binafsha rang); pregabalinning salitsil aldegid bilan pH 7,0 (sariq mahsulot) bilan o'zaro ta'siri, maksimal yutilish 410 nm. Ushbu usullardan aksariyat hollarda, zavodda ishlab chiqarilgan kapsulalarda pregabalinni aniqlash uchun foydalaniladi[17, 18, 24, 27,].

Yana bir tadqiqot usulida pregabalinni 1,2-natriy naftakinon-4-sulfonik kislota bilan ishqoriy eritmada kondensatsiya qilib, apelsin mahsulotini olish va optik zichlikni 353 nm to'lqin uzunligida o'lchashga asoslangan. Mazkur usul beshta pregabalin preparatining sifatini va inson siydigi namunalarini baholash uchun ishlatilgan [29, 31].

Pregabalinni identifikatsiya qilish va miqdoriy aniqlash usuli hozirda peptidlar va aminokislotalar uchun faol qo'llaniladi. Ammo, peptidlarning qoldiq silanol guruhlar bilan o'zaro ta'sirini kamaytirish va shu bilan birga statsionar fazaning gidrofobik yuzasi bilan o'zaro ta'sirini yaxshilash uchun eluentga kuchli kislotalar yoki tuzlar qo'shiladi. Peptidlarning polaritesini kamaytirish uchun xromatografiya past pH qiymatlarida (3 dan past) o'tkazilishi lozim[17, 24].

Peptidlar uchun erituvchi sifatida triftorsirka va chumoli kislotalarning 0,1% li eritmaları ishlatiladi. E.V.Xoxlova usulida peptid elutsiyasi odatda organik modifikator, ko'pincha asetonitril qo'shilishi bilan gradient rejimida amalga oshiriladi [24].

Shunina M.V, Chernobrovkina M.G. asarlarida va boshqa bir qator tadqiqotchilar asarlarida pregabalinni identifikatsiya qilish va miqdoriy aniqlash usuli yordamida aminokislotalarni aniqlash uchun ularni organik reagent 5-dimetilaminonaftalin-1-sulfonilxlorid (dansilxlorid) yordamida dastlabki faol birikmalarga aylantirish tavsiya etiladi. Dansil hosilalari yuqori yorug'lik yutilishi va floresansga ega, shuning uchun ularni aniqlash uchun spektrofotometrik yoki florimetrik detektor mos keladi. Reaksiya uchun optimal pH qiymati bufer eritmalaridan foydalangan holda:9,5-9,6 (pH 9,6 va 9,0 boratli bufer; pH 9,5 bo'lgan litiy karbonat buferi; pH 9,5 natriy bikarbonat buferi), xona haroratida, qorong'i joyda 40-50 daqiqani tashkil qiladi[7, 18].

Biologik materialdan pregabalinni ajratib olish va aniqlashning bir nechta samarali usullar rossiyalik tadqiqotchi G.G.Nazarenko tomonidan ishlab chiqilgan. Olim tadqiqotining asosiy maqsadi biologik suyuqliklardan izolyatsiya qilish uchun maqbul sharoitlarni tanlashni tashkil etadi[17].



Olim tadqiqotining ahamiyatli jihati shundaki, uning deyarli barcha tajribalari bevoita inson organizimida amalga oshirilgan va bugungi kunda sud-ekspertiza jarayonlarida muhim ahamiyat kasb etadi.

Giyohvandlik vositalari va psixotrop moddalarni iste'mol qilish ustidan nazorat kuchaytirilishi munosabati bilan majburiy nazoratdan o'tkazilmaydigan giyohvandlik vositalarini, ko'pincha alkogolli ichimliklar bilan qo'shib iste'mol qilish hollari ko'paydi. Masalan, olim tadqiqot o'tkazgan marhum ertalab zo'ravon o'lim belgilarisiz topilgan. Yotishdan oldin holsizlik va bosh aylanishi kabi shikoyatlari bo'lgan. Voqea joyini ko'zdan kechirish chog'ida "LYRICA 300 mg Pfizer capsules pregabalin" preparatining bo'sh pufakchalari, ko'rsatilgan preparatning ikkita kapsulasi, shuningdek, bo'sh shisha "Jigulevskoe" pivosi topiladi. Otopsiya davomida sud-kimyoviy ekspertiza uchun qon va siydik olinadi. Tadqiqot davomida qon va siydikda 2,61 mg/sm<sup>3</sup> va 2,76 mg/sm<sup>3</sup> konsentratsiyada etil spirti aniqlangan. Giyohvandlik va psixotrop moddalar (barbituratlar, fenotiazin hosilalari, 1,4-benzodiazepin, trisiklik antidepressantlar) tadqiqot davomida aniqlanmagan. Qon va siydikni umumiy sxema bo'yicha tekshirishda (kislotali - pH 2 va ishqoriy - pH 9 ekstraktlarini skrining) yupqa qatlamli xromatografiya (aniqlash reagentlari: ningidrin eritmasi, FPN reagenti, Dragendorff reagenti, kislotali yod platina eritmasi, temir xlorid) yordamida tekshiriladi. eritmasi, simob nitrat eritmasi, qon va siydik ekstrakti joylarida xromatogrammalarda rangli dog'lar paydo bo'lmagan[17].

Olim tadqiqot obyektlari sifatida: pregabalin kukuni, murda qoni va siydigini oladi.

Kapsuladagi kukun (300 mg) 300 ml distillangan suvda eritiladi. PH 6 bo'lgan loyqa eritma olinadi. Eritmadagi preparatning konsentratsiyasi 1 mg/ml ni tashkil etdi. Pregabalinning pKa (4,2 va 10,6) ni hisobga olgan holda, ekstraksiya kislotali (pH 2) va ishqoriy (pH 11) muhitdan, shuningdek neytral muhit (pH 6) bo'lgan tabiiy eritmada o'tkaziladi. 1 ml eritma pH 2, pH 6 va pH 11 da dietil efir bilan uch marta ajratilgan; xloroform; etil asetat. Identifikatsiya massa selektiv detektorli gaz xromatografiyasi yordamida amalga oshiriladi [2]. Ekstraktlar har biri 0,5 ml xloroformda eritildi, flakonlarga o'tkazildi va AGILENT TECHNOLOGIES modeli 5973N-6890N (AQSh) xromatografiya-massa spektrometrida EVDX-5MS 25 m × 0,20 × 3 mm plyonkali kapillyar ustun bilan tekshiriladi. Geliy tashuvchi gaz sifatida 1,0 ml/min tezlikda ishlatilgan. Erituvchini ushlab turish vaqti 3,5 minut. Ustun harorati quyidagi sxema bo'yicha dasturlashtirilgan: 2 daqiqa davomida izotermik ushlab turish bilan 70 ° C boshlang'ich harorat, so'ngra 15 ° C / min dan 285 ° C gacha bo'lgan harorat gradienti 15 daqiqa davomida izotermik ushlab turish bilan, so'ngra harorat. 7 daqiqa davomida izotermik ta'sir qilish bilan 20 ° C / min dan 295 ° C gacha bo'lgan gradient. Xromatograf evaporatorining harorati 270 °C, MSD interfeysi harorati 290 °C. Mass-spektrometr 31 dan 550 dalton oralig'ida 70 eV da elektron ta'sir spektrlarini skanerlash rejimida ishlanadi. Namuna doimiy tashuvchi gaz tezligi rejimida avtonamuna oluvchi yordamida 1 mkl miqdorida kiritiladi. Namuna splitless rejimida joriy etiladi[17].

Olingan xromatografik ma'lumotlarning tahlili Hewlett-Packard G1540N MS ChemStation dasturi va ishlab chiqaruvchi tomonidan taqdim etilgan NIST MS Search 2.0 kutubxonasining massa spektrometrik ma'lumotlar bazasi yordamida amalga oshiriladi. Xromatografik qidiruv standart AMDIS qidiruv tizimi, xromatogrammalarni qo'lda qayta ishlash, shuningdek



tanlangan ionlar yordamida amalga oshirildi. Pregabalin uchun tanlangan ionlar 141, 111, 84, 70, 56, 41 dir[17].

Olim o'tkazgan tadqiqot natijasi shuni ko'rsatdiki, ehtimollik ulushi pH ortishi bilan ortdi, eng yaxshi natijalar pH 11 qiymatida olingan; eng mos ekstragent xloroform bo'lib, dietil efir va etil asetatni aniqlash ehtimoli 80% dan sezilarli darajada past edi[17].

Shunday qilib, eng maqbul ekstraktsiya usuli pH 11 da xloroform bilan uch marta izolyatsiya qilishdir deb topildi va ishqorli ekstraktlar uchun umumiy sxemalar bo'yicha yupqa qatlamli xromatografiya yo'li bilan o'rganildi. Reagentlar (ningidrin eritmasi, FPN reaktivi, Dragendorff reaktivi, kislotali yod platina eritmasi, temir xlorid eritmasi, simob nitrat eritmasi) bilan ishlov berilganda rangli dog'lar paydo bo'lmasligi aniqlandi[17].

Yuqorida sanab o'tilgan reagentlar bilan yupqa qatlamli xromatografiya yordamida tadqiqotning umumiy sxemasiga ko'ra, pregabalin aniqlanmadi. Sifatli aniqlash massa selektiv aniqlash bilan gaz-suyuqlik xromatografiyasi yordamida amalga oshirilishi mumkinligi isbotlandi[17].

Olim qon va siydikni tekshirishda pregabalinni (Lirika preparatining faol moddasi), 5 ml qon (1:1 suyultirish) va murdadan siydikni aniqlash uchun pH 11 ga ishqorlagan va xloroform bilan uch marta ekstrakte qilingan. Ekstraktlar birlashtirildi, suvsizlandi va issiq havo oqimida quruq qoldiqgacha bug'landi[17].

Ekstraktlar har biri 0,5 ml xloroformda eritilib, flakonlarga o'tkaziladi va AGILENT TECHNOLOGIES modeli 5973N-6890N (AQSh) gaz xromatografiyasi-massa spektrometrida EVDX-5MS 25 m × 0,20 mm plyonkali kapillyar ustun bilan tekshiriladi. Yuqoridagi shartlar. Mass-spektrometr 31 dan 550 dalton oralig'ida 70 eV da elektron ta'sir spektrlarini skanerlash rejimida ishlandi. Namuna doimiy tashuvchi gaz tezligi rejimida avtonamuna oluvchi yordamida 1 mkl miqdorida kiritiladi. Namunalar bo'linmas rejimda kiritiladi[17].

Murdaning qon va siydigidan olingan ekstraktlarda Pregabalin aniqlangan. Biologik obyektlardan pregabalinni ushlab turish vaqti Lyrice kapsulasidagi pregabalinni ushlab turish vaqtiga to'g'ri kelgan[17].

Qon ekstraktida pregabalinning ehtimoli 80% dan biroz pastroq, bu preparatning past konsentratsiyasi bilan bog'liq bo'lishi mumkinligi aniqlangan[17].

Xulosa qilib aytadigan bo'lsak, yuqorida keltirilgan bir qancha tadqiqotlar natijalari shuni ko'rsatadiki, bugungi kunda pregabalinning toksikologik ahamiyati yuqoridir. Ko'plab sud-ekspertiza jarayonlarida mazkur preparatning toksikologik jihati bilan bog'liq vaziyatlarga duch kelinmoqda. Ko'rib o'tganimizdek mazkur preparatni biologik tadqiqotlarda aniqlashning bir qancha samarali uslublari ishlab chiqilgan. Shunga qaramasdan bugungi kunda yanada samaraliroq, tezroq va aniqroq usullar ishlab chiqilishiga ehtiyoj yuqoridir. Shu o'rinda ta'kidlab o'tish joizki mazkur preparatni dorixonalarda tarqatilishini hamda qabul qilinishi jarayonida bemorlarni muntazam nazorat ostida bo'lishini har tomonlama ta'minlash muhimdir.

## References:

1. Юлдашев З.А. Абдухаликова Н.У. STUDIES OF PREGABALIN IN HUMAN HAIR. ABU ALI IBN SINO VA ZAMONAVIY FARMATSEVTIKADA INNOVATSIYALAR" mavzusidagi XALQARO ILMIY-AMALIY KONFERENSIYA. Toshkent- 2023.



2. Барам Г.И. Перспективы применения баз данных для определения веществ методом ВЭЖХ / Г.И. Барам, И.Н. Азарова // Аналитика Сибири и Дальнего Востока: сб. тезисов VII конф. – Новосибирск, 2004. – С.8.
3. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия : учебное пособие : / В.Г. Беликов. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 616 с.
4. Бадалян, А.С. Чуканова, Г.Г. Авакян // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – №7. – С.96-98.
5. ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России : справ. – 15-е изд. – М., 2009.
6. Идентификация наркотических и психоактивных веществ в биологических жидкостях и волосах методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием : информ. письмо. – М., 2014.
7. Влияние температуры и микроволнового излучения на образование производных аминокислот с 5-диметиламинонафталин-1-сульфонилхлоридом / М.В. Шунина [и др.] // Вестник Московского университета. – 2006. – Серия 2. Химия. – Т. 47. – № 4. – С.262-265.
8. Высокоэффективная жидкостная хроматография в биохимии / под ред. А. Хеншен [и др.]; пер. с англ. А.П. Синицин – М.: Мир, 1988. – 687 с., ил.
9. Государственный реестр лекарственных средств: офиц. изд. / под ред. Н.В. Юргеля. – М., 2008. – Т.1. – С.70.
10. Злоупотребление производными лекарственных препаратов / Рохлина М.Л. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – № 7. – Т.113. – С.55-59.
11. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Прегабалин–Рихтер.
12. Каклюгин Н.В. Современные виды наркотических средств и психотропных препаратов и психосоциальные последствия их потребления. Сообщение 3 / Н.В. Каклюгин // Психическое здоровье. – 2014. – № 4(95). – С.50-73.
13. Камчатнов Р.П. Нейропатическая боль – возможность применения прегабалина // Consilium medicum [Электронный ресурс]. – 2007. – Т. 9. – № 2. – Режим доступа: [http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/07\\_02/140.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/07_02/140.shtml). – Загл. с экрана.
14. Кукушкин М.Л. Фибромиалгия – новое назначение препарата Лирика / М.Л. Кукушкин // Информационная газета для медицинских работников. Без Боли. – 2010. – №1(7). – Июнь. – С.2.
15. Методические рекомендации по валидации аналитических методик, используемых в судебно-химическом и химико-токсикологическом анализе биологического материала. – М.: ЭсПэХа, 2014. – 71 с.
16. Монтгомери С.А. Прегабалин при лечении генерализованного тревожного расстройства / С.А. Монтгомери // Психические расстройства в общей медицине. – 2010. – № 1. – С.3-6.
17. [Назаренко Г.Г. // Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. – Хабаровск, 2017 – №16. — С. 60-66.](#)
18. Определение аминокислот в лекарственных препаратах методом обращено-фазовой ВЭЖХ с амперометрическим детектированием / М.Г. Чернобровкин [и др.] // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2007. – Т. 73. – № 4. – С.23-28.



19. ОФС.1.1.0012.15 Валидация аналитических методик / Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII [Электронный ресурс]. – М., 2015. – Изд. XIII. – Т.1. – Режим доступа: <http://feml.scsml.rssi.ru/feml> – Загл. с экрана.
20. Пискунов М.В. Зависимость от прегабалина («Лирика»): обзор литературы и собственные клинические наблюдения // М.В. Пискунов, А.Н. Кривенков, Н.В. Рейхель // Наркология. – 2013. – №4. – С.52-56.
21. Пискунов М.В. Случай зависимости от лекарственного препарата прегабалин (лирика) / М.В. Пискунов, А.Н. Кривенков, Н.Ю. Сорокина // Наркология. – 2012. – № 6. – С.64-69.
22. Правдюк М.Ф. Проблемы анализа и немедицинского использования «Лирики» в РСО-АЛАНИЯ / М.Ф. Правдюк // Сборник тезисов конференции АСТЕ'2013 (27-28 ноября). – Москва, 2013 г. – С.80.
23. Прегабалин в политерапии парциальной эпилепсии / С.Г. Бурд, Е.В. Крикова, О.Л.
24. Хохлова Э.В. [Разработка методики определения прегабалина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии - Международный школьный научный вестник \(научный журнал для старшеклассников и учителей\) \(school-herald.ru\)](http://school-herald.ru)
25. Clarke's Analysis of Ddugs and Poisons / ed. A.C. Moffat. – s. l., 2011.
26. Peckham AM, Ananickal MJ, Sclar DA. Gabapentin use, abuse, and the US opioid epidemic: the case for reclassification as a controlled substance and the need for pharmacovigilance. Risk Manag Healthc Policy. 2018;11(1):109–16.
27. Schwan S, Sundström A, Stjernberg E, Hallberg E, Hallberg P. A signal for an abuse liability for pregabalin—results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. Eur J Clin Pharmacol. 2010;66(9):947–53.
28. Chiappini S, Schifano F. A decade of gabapentinoid misuse: an analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' database. CNS Drugs. 2016;30(7):647–54.
29. Kapil V, Green JL, Le Lait MC, Wood DM, Dargan PI. Misuse of the c-aminobutyric acid analogues baclofen, gabapentin and pregabalin in the UK. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(1):190–1.
30. Peckham AM, Fairman KA, Sclar DA. All-cause and drug-related medical events associated with overuse of gabapentin and/or opioid medications: a retrospective cohort analysis of a commercially insured US population. Drug Saf. 2018;41(2):213–28.
31. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, et al. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: a population-based nested case-control study. PLoS Med. 2017;14(10):e1002396.
32. Gomes T, Greaves S, van den Brink W, Antoniou T, Mamdani MM. Pregabalin and the risk of opioid-related death: a nested case-control study. Ann Intern Med. 2018;169(10):732–4.
33. Abrahamsson T, Berge J, Öjehagen A, Håkansson A. Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment—a nation-wide register-based open cohort study. Drug Alcohol Depend. 2017;174:58–64.
34. Al-Husseini A, Abu-Farha R, Van Hout MC, Wazaify M. Community pharmacists experience of pregabalin abuse and misuse: a quantitative study from Jordan. J Subst Use. 2019;24(3):273–9.



35. Blackmer J, Lindahl E, Strahl A, Schadler A, Freeman PR. Regulating gabapentin as a drug of abuse: a survey study of Kentucky community pharmacists. *J Am Pharm Assoc.* 2019;59(3):379–82.
36. Buttram ME, Kurtz SP, Dart RC, Margolin ZR. Law enforcement-derived data on gabapentin diversion and misuse, 2002–2015: diversion rates and qualitative research findings. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(9):1083–6.
37. Cairns R, Schaffer AL, Ryan N, Pearson SA, Buckley NA. Rising pregabalin use and misuse in Australia: trends in utilisation and intentional poisonings. *Addiction.* 2019;114(6):1026–34.
38. Crossin R, Scott D, Arunogiri S, Smith K, Dietze PM, Lubman DI. Pregabalin misuse-related ambulance attendances in Victoria, 2012–2017: characteristics of patients and attendances. *Med J Aust.* 2019;210(2):75–9.
39. Dahlman D, Abrahamsson T, Kral AH, Hakansson A. Nonmedical use of antihistaminergic anxiolytics and other prescription drugs among persons with opioid dependence. *J Addict.* 2016;2016:9298571..
40. Daly C, Griffin E, Ashcroft DM, Webb RT, Perry IJ, Arensman E. Intentional drug overdose involving pregabalin and gabapentin: findings from the National Self-Harm Registry Ireland, 2007–2015. *Clin Drug Investig.* 2018;38(4):373–80.