



ISOLATION OF CLOZAPINE FROM BIOLOGICAL OBJECTS BY GENERAL METHODS AND COMPARATIVE ANALYSIS

G. R. Zokirova¹

Sh.N.Berdiyaro²

G.X.Matxaliko³

Z.R.Boyzako³

Tashkent Pharmaceutical Institute¹

Tashkent regional branch of the Scientific and Practical Center of
Forensic Medical Examination of the Republic of Uzbekistan²

Tashkent city branch of the Scientific and Practical Center of Forensic
Medical Examination of the Republic of Uzbekistan³

g.zokirova84@gmail.com

shohista.berdiyaro@mail.ru

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14055810>

ARTICLE INFO

Received: 04th November 2024

Accepted: 07th November 2024

Online: 08th November 2024

KEYWORDS

*Clozapine, Vasilyeva,
Kramarenko, Stass-Otto,
extraction, UV
spectrophotometry, absorption
spectrum.*

ABSTRACT

The article studies the therapeutic and toxic properties of the drug clozapine according to the data presented in the literature. Also, the drug clozapine was isolated from the composition of biological objects using general methods for the extraction of toxic substances, and the extracts were purified from foreign substances using the TLC method, qualitative and quantitative analysis was carried out using the previously developed UV spectrophotometric method and the results were compared.

ВЫДЕЛЕНИЕ КЛОЗАПИНА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ ОБЩИМИ МЕТОДАМИ И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

Г. Р. Зокирова¹

Ш.Н. Бердиёрова²

Г. Х. Матхаликова³

З. Р. Бойзакова³

Ташкентский фармацевтический институт¹

Ташкентский областной филиал Научно-практического центра судебно-медицинской
экспертизы Республики Узбекистан²

Ташкентский городской филиал Научно-практического центра судебно-медицинской
экспертизы Республики Узбекистан³

g.zokirova84@gmail.com

shohista.berdiyaro@mail.ru

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14055810>

ARTICLE INFO

Received: 04th November 2024

Accepted: 07th November 2024

Online: 08th November 2024

KEYWORDS

ABSTRACT

В статье изучены терапевтические и токсические свойства препарата клозапин по данным, представленным в литературе. Также из состава



Клозапин, Васильева,
Крамаренко, Стасс-Отто,
экстракция, УФ-
спектрофотометрия, спектр
поглощения.

биологических объектов с использованием общих методов выделения токсичных веществ выделено лекарственное вещество клозапин, а экстракты очищены от посторонних веществ методом ТСХ, проведен качественный и количественный анализ с использованием ранее разработанного УФ-спектрофотометрического метода и сравнили результаты.

БИОЛОГИК ОБЪЕКТЛАРДАН КЛОЗАПИН ДОРИ МОДДАСИНИ УМУМИЙ УСУЛЛАРДА АЖРАТИБ ОЛИШ ВА ҚИЁСИЙ ТАҲЛИЛИ

Г. Р. Зокирова

Тошкент фармацевтика институти. g.zokirova84@gmail.com

Ш. Н. Бердиёрова

Ўзбекистон республикаси суд тиббий экспертиза илмий амалий маркази Тошкент вилоят филиали. shohista.berdiyarova@mail.ru

Г. Х. Матҳаликова

Ўзбекистон республикаси суд тиббий экспертиза илмий амалий маркази Тошкент шаҳар филиали. gulnoramathalikov@gmail.com

З. Р. Бойзакова

Ўзбекистон республикаси суд тиббий экспертиза илмий амалий маркази Тошкент шаҳар филиали. yasminayulchiboyeva@gmail.com
<https://doi.org/10.5281/zenodo.14055810>

ARTICLE INFO

Received: 04th November 2024
Accepted: 07th November 2024
Online: 08th November 2024

KEYWORDS

Клозапин, Васильева,
Крамаренко, Стасс-Отто,
экстракция, УБ-
спектрофотометрия, нур
ютиш спектри.

ABSTRACT

Мақолада клозапин дори моддасининг терапевтик ва заҳарлилик хоссалари адабиётларда келтирилган маълумотлар бўйича ўрганилди. Шунингдек, клозапин дори моддасини биологик объектлар таркибидан заҳарли моддаларни ажратиб олишнинг умумий усуллари ёрдамида ажратиб олинди ва ажратмалар ёт моддалардан ЮҚХ усулида тозаланиб аввал ишлаб чиқилган УБ-спектрофотометрик усул ёрдамида сифат ва миқдорий таҳлили амалга оширилди ҳамда натижалар қиёсий ўрганилди.

КИРИШ. Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти қошидаги дори-дармонлар реакцияларининг мониторинги Халқаро Марказининг маълумотларига кўра, инсониятнинг умумий сонидан 2-3% дори дармонлар истеъмол қилиши натижасида ҳосил бўладиган реакциялардан изтироб чекади. Ножўя таъсирлар 5% ҳолатларда ўлимга сабаб бўлади, тиббиёт муассасаларида даволаниш даврида ҳар тўрт ўлим ҳолатларидан бири дори воситалар истеъмол қилиниши натижасида келиб чиқадиган турли патологик ўзгариш ва клиник таъсирлар асосида содир бўлади. Республикамизда турли моддалар билан заҳарланишни олдини олиш, экспертиза жараёнларини самарали амалга оширишга алоҳида эътибор қаратилиб, муайян натижаларга эришилмоқда.



Ҳозирги кунда психиатрия амалиётида нейрорептик воситалари кенг қўлланилмоқда ва бу дорилар билан заҳарланиш ҳолатлари ҳам кузатилиб турибди. Шизофренияга қарши клозапин ва оланзапин дори воситаларининг кимёвий таркиби, тузилиши, ажратиб олиш хусусиятларини ўрганиш, уларни биологик суюқликлардан ажратиб олиш, экспресс-таҳлил усулларини ишлаб чиқиш, ушбу моддаларнинг суд-кимё экспертизаси ва кимё-токсикологик таҳлиллари талабларини қондирувчи тезкор ва юқори самарали аниқлаш усулларини ишлаб чиқиш борасидаги тадқиқотларни ўтказиш амалий масалалардан бири ҳисобланади.

АДАБИЁТЛАР ТАҲЛИЛИ ВА МЕТОДОЛОГИЯ. Замонавий илмий адабиётларда шизофренияга қарши нейрорептик дори воситаларини биологик табиатга эга бўлган объектлардан ажратишнинг мўтадил услубларини ишлаб чиқиш бўйича комплекс изланишлар ҳақида маълумотлар жуда кам. Адабиётларда шизофренияга қарши препаратларнинг кимёвий ва физик-кимёвий таҳлил усулларида аниқлаш услублари ҳақидаги маълумотлар тарқоқ бўлиб, улар бир тизимга келтирилмаган. Шизофренияга қарши дори воситаларни чинлигини ва миқдорини аниқлаш бўйича кимё-токсикологик таҳлиллар учун яроқли текшириш услублари етарли даражада ишлаб чиқилмаган. Шу сабабли шизофренияга қарши клозапин ва оланзапин дори воситаларни ДВТМ ва кимё-токсикологик тадқиқотлар талабини қондирадиган сезгир, тезкор ва аниқлик даражаси юқори бўлган усулларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади. Ишлаб чиқилган таҳлил усулларини биологик суюқликлар таркибидан ажратиб олинган Шизофренияга қарши клозапин ва оланзапин дори воситалар ва уларнинг метаболитларни аниқлаш учун тадбиқ этиш ва улар асосида Рухий хасталиклар шифохоналари учун ва суд-тиббий экспертиза бюрolari учун зарур бўлган умумлаштирилган услубий қўлланмалар тайёрлаш, муаммоларнинг ечимини топишга ёрдам беради.

Клозапин кучли антипсихотик дори модда бўлиб психатрия амалиётида жуда кўп қўлланилади. Клозапин оч сариқ кристалл кукун модда. Сувда эримайди, спиртда эрийди. [1,2]

Дори воситалари ва тиббий буюмларнинг Давлат Реестри маълумотларига асосан Ўзбекистон ҳудудида умумий 100 дан ортиқ номда нейрорептик дори воситаларидан фойдаланилмоқда. Ушбу гуруҳ моддаларига клозапин воситаси ҳам киради унинг Ўзбекистонда 3 та номдаги препарати (клозалан, лепонекс, азалептол) рўйхатдан ўтган. [4]

Ушбу дориларнинг нисбатан паст токсиклигига қарамай, терапевтик дозаларни қабул қилишда ҳам ўткир заҳарланиш қайд этилган. Кўпинча заҳарланиш алкоғолли ёки гиёҳвандлик билан заҳарланиш фонида антипсихотикларни ўз-ўзини даволаш (психозларни йўқ қилиш, олиб ташлаш аломатларини йўқ қилиш) ёки маст қилувчи таъсирни кучайтириш мақсадида қабул қилинганда юз беради. Атипик антипсихотикларнинг фармакологик хусусиятлари ва токсиклиги тўғрисида тўлиқ маълумотга эга бўлишига қарамай, улар тез-тез ўткир заҳарланиш билан касалланган беморларни ташхислашда учрайди, улар тадқиқотчилар эътиборини жалб қилишда давом этмоқда. [3,5,7]

Мазкур дори воситаларини кимё-токсикологик нуқтаи назардан чуқур ва тўлиқ ўрганилмаганлигини инобатга олиб, у билан заҳарланиш ҳолатлари рўй берганда тез



тиббий ёрдамни аниқ кўрсатиш учун биологик объектлар таркибидан ажратиб олишнинг тезкор ва сезгир усуллари ишлаб чиқиш долзарб вазифа ҳисобланади, ва бу борада бир қанча изланишлар олиб борилган. [6,8]

Қуйида биологик объектдан ажратиб олинган клозапинни ёт моддалардан тозалаш, сифат ва миқдорий аниқлаш учун аввал ишлаб чиқилган усуллардан фойдаланилди. [9,10,12]

Адабиётларда келтирилган маълумотларни ўрганиш натижасида сўнгги йилларда клозапин дори воситаси билан захарланиш ҳолатлари кўпаяётганлиги учун туриши маълум бўлди. [11,13] Суд-кимё амалиётида клозапинни аниқлаш усуллари такомиллаштириш, сезгир таҳлил усулини яратиш долзарб масалалардан ҳисобланади. Шу боис суд кимё амалиётида ушбу моддани тўлиқ ўрганиш мақсадида заҳарли моддаларни биологик объектлар таркибидан ажратиб олишнинг мавжуд усулларида (оксалат кислота билан нордонлаштирилган сув, сульфат кислота билан нордонлаштирилган сув ва оксалат кислота билан нордонлаштирилган спирт) ажратиб олиб ва қиёсий ўрганиш мақсад қилиб қўйилди.

НАТИЖАЛАР: Оксалат кислота билан нордонлаштирилган сув (А.А.Васильева) усулини амалга ошириш учун 100 г дан биологик объект (жигар, буйрак, ичак) 3та 500мл ли колбаларга майдалаб солиниб, таркибида 25 мгдан клозапин дори моддаси сақлаган таблеткалар майдаланиб спиртта тўлиқ эритиб солинди ва яхшилаб аралаштирилиб, 24 соатга қолдирилди. Сўнгра биологик объект усти тўлиқ қоплангунча оксалат кислота эритмасидан солиниб, рН=2-3 муҳитини сақлаган ҳолда вақти вақти билан чайқатиб 2 соатга қолдирилди. Сувли қатлам алоҳида колбаларга доқа орқали сузилди ва биологик объект қолдиғи билан яна 2 марта юқорида келтирилган жараён такрорланди. Ажратмалар бўлувчи воронкага ўтказилиб, ҳар бирини алоҳида 10 млдан хлороформ билан 3 мартадан экстракция қилинди. Органик қатламлар чинни косачага филтрланди, қуруқ қолдиқ қолгунча буғлатилди. Бўлувчи воронкадаги сувли қатламни 25%ли аммоний гидроксид эритмаси ёрдамида муҳити рН=8,0-9,0 га етказилиб, 10мл хлороформ билан 3 марта экстракцияланди ва алоҳида чинни косачаларга органик қатламлар йиғиб олиниб, сўнгра қуруқ қолдиқ қолгунча хона хароратида қуритилди. Қуруқ қолдиқлар 5 млдан 96 % ли этанолда эритилиб, юпка қатлам хроматография усулида ёт моддалардан тозаланиб, чинлик тахлили амалга оширилди. Юпка қатлам хроматография усулида тахлилни олиб бориш учун Силуфол UB-254 пластинкалар кўлланилди. Кўзгалувчи система сифатида этил ацетат-метанол-25% аммиак (85:10:5)дан фойдаланилди. Пластинканинг старт чизиғининг биринчи нуқтасига шиша капилляр найча ёрдамида 1 мкл(100 мкг/мл) клозапиннинг ишчи эритмасидан 0,1 мл томизилди, ёнига ундан 1,5 см оралиғида биологик объектдан ажратиб олинган текширилувчи модданинг спиртли эритмаси томизилди ва хона хароратида қуритилди. Пластинка этил ацетат-метанол-25% аммиак (85:10:5) билан олдиндан тўйинтирилган камерага туширилиб, эритувчилар фронти 10 см баландликка кўтарилишига қадар қолдирилди. Эритувчи аралашмаси финиш чизиғига етганда пластинка камерадан олиниб, хона хароратида қуритилди ва тахлил олиб борилди. Тахлилнинг кейинги босқичида биологик объектдан ажратиб олинган модданинг спиртли эритмаси старт чизиғига чизик бўйлаб томизилиб, кўзгалувчи системада



кўтарилди ва тегишли Rf масофасидаги сорбент қириб олиниб, спирт ёрдамида элюация килиниб тозаланди. Этил спиртида элюация килинган моддалар УБ-спектрофотометрия усулида 297 нм тўлкин узунлигида оптик зичлиги аниқланиб, сўнгра олинган натижалар асосида клозапиннинг миқдори аниқлаб олинди.

Олиб борилган миқдорий текширув натижалари 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

№	Биологик объект таркибига қўшилган клозапин миқдори, мг	Топилган миқдор		Метрологик хисобот
		мг	%	
1	25,0	7,45	29,80	X _{ўрт} =29,48% S ² =0,2464 S=0,4964 S _x =0,2026 ΔX _{ўр} =0,5208 ε =1,7666
2	25,0	7,17	28,68	
3	25,0	7,28	29,12	
4	25,0	7,46	29,84	
5	25,0	7,37	29,48	
6	25,0	7,49	29,6	

1-жадвалда келтирилган натижалар асосида клозапинни А.А.Васильева усулида биологик объектдан ўртача 29,48% миқдорда ажратиб олишга эришилди.

В.Ф.Крамаренко усулида 100 г дан биологик объектни 5 та 500 мл хажмли стаканларга солиниб, устига 25 мгдан клозапин таркибида 25 мгдан клозапин дори моддаси сақлаган таблеткалар майдаланиб спиртда тўлиқ эритиб солинди ва яхшилаб аралаштирилиб, 24 соатга қолдирилди. Сўнгра биологик объект усти тўлиқ қоплангунча 0,02 М сульфат кислота эритмасидан солиниб, шиша таёйча билан аралаштирилди ва универсал индикатор ёрдамида рН текширилди. рН=2,5 га 20% ли сульфат кислота ёрдамида келтирилди муҳитини сақлаган холда вақти вақти билан чайқатиб 2 соатга қолдирилди. Сувли қатлам алоҳида колбаларга дока орқали сузилди ва биологик объект қолдиғи билан яна 2 марта юқорида келтирилган жараён такрорланди.

Сульфат кислотали ажратмалар бўлувчи воронкага ўтказилиб, хар бирини алоҳида 10 млдан хлороформ билан 3 мартадан экстракция қилинди. Органик қатламлар чинни косачага филтрланди, қуруқ қолдиқ қолгунча буғлатилди. Бўлувчи воронкадаги сувли қатламни 25%ли аммоний гидроксид эритмаси ёрдамида муҳити рН=8,0-9,0 га етказилиб, 10мл хлороформ билан 3 марта экстракцияланди ва алоҳида чинни косачаларга органик қатламлар йиғиб олиниб, сўнгра қуруқ қолдиқ қолгунча хона хароратида қуритилди. Қуруқ қолдиқлар 5 млдан 96 % ли этанолда эритилиб, юпка қатлам хроматография усулида ёт моддалардан тозаланиб, чинлик тахлили амалга оширилди. Юпка қатлам хроматография усулида тахлилни олиб бориш учун Силуфол UB-254 пластинкалар қўлланилди. Кўзгалувчи система сифатида этил ацетат-метанол-25% аммиак (85:10:5)дан фойдаланилди. Пластинканинг старт чизиғининг биринчи нуқтасига шиша капилляр найча ёрдамида 1 мкл(100 мкг/мл) клозапиннинг ишчи эритмасидан 0,1 мл томизилди, ёнига ундан 1,5 см оралиғида биологик объектдан ажратиб олинган текширилувчи модданинг спиртли эритмаси томизилди ва хона хароратида қуритилди. Пластинка этил ацетат-метанол-25% аммиак (85:10:5) билан олдиндан тўйинтирилган камерага туширилиб, эритувчилар фронти 10 см баландликка



кўтарилишига қадар қолдирилди. Эритувчи аралашмаси финиш чизиғига етганда пластинка камерадан олиниб, хона хароратида қуритилди ва таҳлил олиб борилди. Таҳлилнинг кейинги босқичида биологик объектдан ажратиб олинган модданинг спиртли эритмаси старт чизиғига қизиқ бўйлаб томизилиб, кўзгалувчи системада кўтарилди ва тегишли R_f масофасидаги сорбент қириб олиниб, спирт ёрдамида элюация қилиниб тозаланди. Этил спиртида элюация қилинган моддалар УВ-спектрофотометрия усулида 297 нм тўлқин узунлигида оптик зичлиги аниқланиб, сўнгра олинган натижалар асосида клозапиннинг миқдори аниқлаб олинди.

Олиб борилган миқдорий текширув натижалари 2- жадвалда келтирилган.

2-жадвал

№	Биологик объект таркибига қўшилган клозапин миқдори, мг	Топилган миқдор		Метрологик хисобот
		мг	%	
1	25,0	9,95	39,80	Хўрт=39,44% $S^2=0,2099$ $S=0,4582$ $S_x=0,1870$ $\Delta X_{\text{ўр}}=0,4807$ $\varepsilon = 1,2188$
2	25,0	9,67	38,68	
3	25,0	9,78	39,12	
4	25,0	9,96	39,84	
5	25,0	9,87	39,48	
6	25,0	9,93	39,72	

Жадвалда келтирилган маълумотлар асосида клозапин дори воситаси В.Ф Крамаренко усулида биологик объектдан ўртача 39,44% ажартиб олишга эришилганлигини кўриш мумкин.

Стасс-Отто усулида 6 та 500 мл хажмли колбага 100г дан биологик объект майдалаб солинди ва устига объект қўмилгунга қадар 96% ли этил спирти қуйилди. Колбадаги спиртли эритмаларнинг муҳитини рН-2-2,5 бўлгунга қадар оксалат кислотанинг тўйинган спиртли эритмаси ёрдамида ишланди. Реакция муҳитини текшириш учун 1-2 томчи спиртли эритмани шиша таёқча ёрдамида чинни идишга солиб, 2-3 томчи тозаланган сув билан суюлтирилди. Сўнг унга универсал индикатор қоғозини тушириб кўрилди. Колбадаги суюқликни вақти вақти билан чайқатиб турган холда бир кунга қолдирилди. Кейинги куни колбадаги спиртдан 1-2 томчи олиб юқорида келтирилган тартибда унинг рН муҳити текширилди. Бунда керакли нордон муҳит сақланган тақдирда объектдан спиртни чинни идишга қуйиб олиниб, бу жараён яна икки қайта такрорланди. Олинган спиртли ажратмалар чинни идишдаги биринчи спирт эритмаси устига қуйиб олинди. Сўнгра спиртли ажратма сув хаммоми ёрдамида 40°C атрофида, қолдиқ қуюқ шарбат холига келгунга қадар буғлатилди. Қолдиқдаги оқсил ва бошқа моддаларни чўктириш учун унга 96% спиртдан томчилаб қўшилиб турган холда қолдиқ шиша таёқча ёрдамида аралаштириб турилди, сўнг аралашма чинни идишга филтрлаб ўтказилди. Олинган филтрат қуюқ шарбат холига келгунга қадар сув хаммомида буғлатилди. Қолган ёт моддаларни яна 96% спирт ёрдамида томчилаб чўктирилди ва филтрланди. Бу жараён ажратма таркибидаги барча оқсил моддалар чўкма холида ажратилмагунга қадар давом эттирилди. Бунда оқсил моддалардан ажратиб олинган филтратни яна шарбат қуйилгунча порлатилиб.



Қолдиқни 25 мл илиқ сувда эритилди. Бунда эритмада ивиган сутга ўхшаган чўкма хосил бўлди, ва уни филтрлаб олиб суюқ қисмини бўлвчи воронкага ўтказилиб, уч марта диэтил эфири билан экстракцияланди. Эфирли ажратмалар бирлаштирилиб, эфир қатлами порлатилиб. Қуруқ қолдиқ кислота ва нейтрал хомссали моддалар учун текширишга олиб қўйилади.

Ажраткич воронкада қолган нордон суюқлик муҳити концентрланган аммиак эритмасини қўшиши орқали ишқорий рН-8-10 муҳитга келтирилди ва уч қайта хлороформ билан экстракция қилинди. Хлороформли ажратмалар бирлаштирилиб қуруқ қолдиқ қолгунча порлатилди. Қолдиқлар спиртда эритилди, ва юқорида келтирилган юпқа қатлам хроматография усулида Rf қиймати топилиб, ёт моддалардан тозалаш мақсадида элюация қилиб олинди ва УБ-СФ усулида чинлик ва миқдорий таҳлили амалга оширилди. Олинган натижалар 3- жадвалга келтирилган.

3-жадвал

№	Биологик объект таркибига қўшилган клозапин миқдори, мг	Топилган миқдор		Метрологик хисобот
		мг	%	
1	25,0	4,35	17,40	Хўрт=17,63% S ² =0,0393 S=0,1983 S _x =0,0809 ΔX _{ўр} =0,2080 ε =1,1797
2	25,0	4,37	17,48	
3	25,0	4,38	17,52	
4	25,0	4,46	17,84	
5	25,0	4,47	17,88	
6	25,0	4,42	17,68	

3-жадвалда келтирилган натижалар асосида клозапин дори воситаси Стасс-Отто усулида биологик объектдан ўртача 17,63 % миқдорда ажратиб олишга эришилди.

ХУЛОСА. Клозапин дори воситасини биологик объект таркибидан ажратиб олишнинг умумий усуллари қиёсий ўрганилди. Бунда клозапин дори воситасини биологик объектдан А.А.Васильева усулида ўртача 29,48%, Крамаренко усулида ўртача 39,44%, Стасс Отто усулида ўртача 17,63% ажратиб олишга эришилди.

References:

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. –М.: Новая волна, 2012 – С. 70-71
2. Mauri MC, Paletta S, Di Pace C, Reggiori A, Cirnigliaro G, Valli I, Altamura AC. Clinical Pharmacokinetics of Atypical Antipsychotics: An Update. Clin Pharmacokinet. 2018 Dec;57(12):1493-1528.
3. Urban AE, Cubała WJ. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotics. Psychiatr Pol. 2017 Dec 30;51(6):1059-1077.
4. Г.Р. Зокирова, Ф.С. Жалилов, Г.А. Султонова Нейролептик дори воситаларнинг контент таҳлили // Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси. – Тошкент, 2021. – №3-4. – Б. 27-31
5. Clark S. // Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. – London: The Pharmaceutical Press, 2011. – P. 1815-1818.



6. Жалилов Ф.С., Зокирова Г.Р., Тожиев М.А. УБ-спектрофотометрик усулда депрес дори воситасини миқдорий таҳлилини ишлаб чиқиш // Х.Сулаймонова номидаги Республика суд экспертиза маркази «Қонунийликни таъминлашда суд экспертизанинг ўрни» Республика идоралараро илмий-амалий конференция материаллари. – Тошкент, 2011. –Б. 144-147.
7. Ўзбекистон Республикаси Давлат фармакопеяси. Биринчи нашр, I жилд, 1-қисм, Тошкент 2021. –Б. 78-85
8. Г.Р. Зокирова, Ф.С. Жалилов, УБ-Спектрофотометрик усулда оланзапин дори моддаси таҳлили.// Фармация ва фармакология. – Тошкент, 2023. – №1. – Б. 14-20
9. Г.Р. Зокирова, Ф.С. Жалилов, УБ-Спектрофотометрик усулда клозапин дори моддаси таҳлили.// Фармация ва фармакология. – Тошкент, 2024. – №2. – Б. 28-33
10. Г.Р. Зокирова, Ф.С. Жалилов, Клозапин таҳлилида Юпқа қатламли хроматография усулини қўллаш.// Фармацевтика журналы – Тошкент, 2023. – №3. – Б. 51-57
11. Sandeep Grover, Sanjana Kathiravan, Devakshi Dua. Clozapine research from India: A Systematic Review // [Asian Journal of Psychiatry](#). 2022. Vol. 79(21):103353. P. 411–417.
12. Zokirova G.R., Jalilov F.S. Termodesorbtsion sirt ionlashuv spektroskopiya usulini klozapin tahlilida qo'llash // “Farmatsevtika sohasining bugungi holati:muammolar va istiqbollar” (xalqaro ilmiy -amaliy anjumani materiallari). – Тошкент, 2021. – Б. 401-402
13. Randall C., Baselt F. Disposition of Toxic Drug and Chemicals in Mon. 2004. P. 476-478.