E-ISSN : 2181-4341
https://wordlyknowledge.uz
IMPACT FACTOR(SJIF) : 3,934

UDK.615.454.2.547.

QON TARKIBIDAN OLANZAPINNI AJARATIB OLISH VA KIMYO-TOKSIKOLOGIK TAHLILI

G.R. Zokirova

Toshkent farmatsevtika instituti

F.S. Jalilov

Toshkent farmatsevtika instituti

Yo.T. Saidkarimova

Toshkent farmatsevtika instituti

U.G'.Mustafayev

Toshkent farmatsevtika instituti

E.E. Raximova

Toshkent farmatsevtika instituti

M.Sh.Olimjonova

Toshkent farmatsevtika instituti

A.M. Ernazarov

Toshkent farmatsevtika instituti

*e-mail:g.zokirova84@gmail.com,dr.fazliddin@umail.uz

Annotatsiya: Maqola olanzapin dori vositasini qon tarkibidan ajratib olish va tahlil qilishga bag'ishlangan. Qondan ajratib olingan namunalar yupqa qavatli xromatografiya usulida yot moddalardan tozalangan olanzapin dori vositasini spektroskopiya usulida tahlili amalga oshirilib, validatsiya ko'rsatkichlari o'rganilgan. Ishlab chiqilgan tahlil sharoitlari olanzapinni sud-tibbiyot ekspertizalari hamda narkologiya va kimyo-toksikologiya laboratoriyalari amaliyotida namunalar tarkibidan aniqlashga tavsiya qilinadi.

Tayanch iboralar: Qon, ekstraksiya, olanzapin, yupqa qavatli xromatografiya, UB-spektrofotometriya, ekspertiza, va miqdoriy tahlil, validatsiya.

Ilmiy ishning dolzarbligi. Olanzapin dori vositasini tibbiyot amaliyotida keng qo'llanilib, asosan atipik antipsixotik bo'lib, asosan shizofreniya va bipolyar buzilishlarni davolash uchun ishlatiladi[1]. SHizofreniya uchun u kasallikni yangi boshlangan vaqtida va uzoq muddatli davolash uchun ishlatilishi mumkin. U og'iz orqali yoki mushak ichiga in'eksiya yo'li bilan yuboriladi[2]. Olanzapin bir qator tizimlarga keng farmakologik ta'sir doirasiga ega antipsixotik preparat (neyroleptik). Olanzapin dopaminli D2-retseptorlarga nisbatan serotoninli 5 NT2 -retseptorlariga yaqqol yaqinlik va faollika ega. Olanzapin mezolimbik dopaminergik neyronlarning ko'zg'aluvchanligini selektiv pasaytiradi va shu vaqtning o'zida motor funksiyasini boshqarishda ishtirok qiluvchi nerv tolalariga axamiyatsiz darajada ta'sir ko'rsatadi [3].

Dori vositalari va tibbiy buyumlarning Davlat Reestri ma'lumotlariga asosan O'zbekiston hududida umumiy 100 dan ortiq nomda neyroleptik dori vositalaridan

E-ISSN : 2181-4341
https://wordlyknowledge.uz
IMPACT FACTOR(SJIF) : 3,934

foydalanilmoqda. Ushbu guruh moddlariga olanzapin vositasi ham kiradi [4] uning O‘zbekistonda 9 ta nomdagi preparati (olanzapin LEK, olanzapin DJEY LAYF, egolanza, zipreksa, olfreks, ozapeks, zolaksa, olzap, djubreksa) ro‘yxatdan o‘tgan bo‘lib, u sariq kristall kukun modda. Suvda erimaydi, spirtda eriydi. Molekulyar massasi: 312,44 [5,6].

Olanzapin dori vositasining uzoq vaqt, ko‘p miqdorda qo‘llanilishida bosh aylanishi, asteniya, akatiniziya, periferik shishlar, ortostatik gipotenziya, og‘izni qurishi, qabziyat, bezovtalanish, asabiylashish, kabi holatlarni ro‘y berishi oqibatida zaharlanishlar kuzatilmoqda[7,8,9].

Toksikologik ahamiyatli moddalarni turli xil narsalardan ajratib olish masalalari o‘rganilayotgan moddalarning fizik-kimyoviy xossalariga va ob’ekt tabiatiga qarab ishlab chiqiladi[10,11]. Zamonaviy kimyoviy va toksikologik tahlillarda ekstraksiya usuli toksik moddalarni biologik kelib chiqish ob’ektlaridan ajratib olish, biologik materialdan ekstraktlarni aralashmalardan (oqsillar, lipidlar, aminokislotalar, yog‘lar va boshqalar) tozalash, toksik moddalarni oldindan tozalangan ekstraktlardan ajratish va o‘rganilayotgan moddalarni konsentratlash uchun keng qo‘llaniladi, suyultirilgan eritmalarda va boshqa bir qator maqsadlarda ham qo‘llaniladi[12, 13, 14]. Ekstraksiya - turli xil narsalardan tegishli moddalarni erituvchilar yordamida ajratib olish jarayoni tushuniladi. Tegishli birikmalar olinadigan narsalar qattiq va suyuq bo‘lishi mumkin[15]. SHu bilan birga ekstraksiya jarayonlari qattiq-suyuq va suyuqlik-suyuqlik ekstraksiyasi yoki suyuqlik ekstraksiyasi deb ataladix[16]. SHuni ta’kidlash kerakki, ekstraktorni tanlashda analitning o‘zidagi kimyoviy xossalar muhim ro‘l o‘ynaydi. pH yordamida kislota tekshiriluvchi moddalari va asos analizatorlarining qutblanishini boshqarishning oddiy usuli mavjud[17]. Ekstraksiya jarayoni zaharli moddalar ekspertizasida quyidagi hollarda qo‘llaniladi: namunalardan moddalar va ularning hosilalarini ajratib olishda; ularning kotsentratsiyasini oshirishda; ekspertiza jaryonida tahlil usullariga xalaqit beradigan endogen va ekzogen moddalarni namunalardan ajratishda ishlatiladi[18,19].

SHuningdek zaharli moddlar bilan o‘tkir zaharlanish holatlarida bemorlarga tez tibbiy yordam ko‘rsatish uchun to‘g‘ri tashhis qo‘yish juda muhim. Bunda zaharlanish sabablarini tezkorlik bilan aniqlash muhim, qon tarkibidan zaharlarni ajratib olib, aniqlash lozim[20, 21]. SHularni inobatga olib olanzapinni qon tarkibidan ajratib olish va tahlil usullarini ishlab dolzar ahamiyat kasb etadi.

Tadqiqot maqsadi: SHularni inobatga olib olanzapini suvli eritmalardan qon tarkibidan ajratib olish va tahlil usullarini ishlab chiqish maqsad qilib qo‘yildi.

Materiallar va usullar. *Olanzapinni tabletka tarkibidan ajratib olish.* 20 mg li olanzapin tabletkasidan 1 dona olinib, xovonchada maydalanadi. Maydalangan tabletka kolbaga o‘tkazilib ustiga 20-30 ml etil spirti solinadi va magnitli aralashtirgichda eritiladi. Eritma filtirlanib, 50 ml o‘lchov kolbaga o‘tkaziladi va o‘lchov belgisiga etil spirti quyiladi. So‘ngra tahlil amalga oshiriladi.

Ishchi standart eritmani tayyorlash. Olanzapinning 0,01% etanol (metanol)dagi erimasi 5 mg olanzapin 50 ml etanol(metanol)da eritiladi. Og‘zi zich berkiladigan kolbada sovutgichda saqlanadi.

Dragendorf reaktivining Mune tomonidan o‘zgartirilgan variantini tayyorlash. Eritma № I: 0,85 g vismut nitratning asosli tuzi 40 ml tozalangan suvda eritilib unga 10 ml sirka kislotasi qo‘shiladi. Eritma № II: 8 g kaliy yodid 20 ml tozalangan suvda eritiladi. I va II eritmalardan bir xil miqdorda olinib aralashtiriladi. 10 ml aralashmaga 100 ml tozalangan suv va 20 ml sirka kislotasidan qo‘shiladi.

Formalinning kons. sulfat kislotadagi eritmasi (Marki reaktivi) ni tayyorlash. 1 ml kons. sulfat kislotaga 1 tomchi formalin qo‘shiladi va sovutiladi. Xona harorati sharoitida og‘zi zich yopiladigan shisha idishda saqlanadi. Reaktiv kerak bo‘lgan vaqtda yangidan tayyorlanadi.

E-ISSN : 2181-4341
https://wordlyknowledge.uz
IMPACT FACTOR(SJIF) : 3,934

Ammoniy molibdatning kons.sulfat kislotadagi eritmasi (Frede reaktivi) ni tayyorlash. 0,01 g maydalangan ammoniy molibdat 2 ml kons. sulfat kislota bilan aralashtiriladi. Aralashma qattiq chayqatiladi. Hosil bo‘lgan suyuqlik tindiriladi va undagi cho‘kmadan ajratib olinadi. Xona harorati sharoitida og‘zi zich yopiladigan qoramtir shisha idishda saqlanadi. Reaktiv kerak bo‘lgan vaqtda yangidan tayyorlanadi.

Yodning kaliy yod eritmasidagi eritma (Bushard reaktivi) ni tayyorlash. 2 g kaliy yod 10-15 ml tozalangan suvda eritiladi. Unga 1 g yod kristallari qo‘shiladi. Yod kristallari erib ketgach, eritma hajmi tozalangan suv bilan 50 ml ga etkaziladi. Reaktiv xona haroratida og‘zi zich yopiladigan qoramtir shisha idishda saqlanadi.

Tekshirish ob’ektlari. Kimyo-toksikologik, sud-kimyo tekshiruvlar va biofarmatsevtik tadqiqotlarning asosiy ob’ektlari bo‘lmish biologik suyuqliklar qon va olanzapin dori moddasi.

Olanzapinni qon tarkibidan ajratib olish uchun ajratkich voronkaga 2 ml qon solindi, ustiga 2 ml suv qo‘shib suyultirilib, 10% ammiak eritmasi bilan pH 9 ga keltirildi, so‘ngra ajratkich voronkaga 5 ml xloroform solib, ekstraksiya qilindi bu jarayon yana 2 qayta takrorlandi. Xloroformli qatlamlar suvli qatlamdan ajratilib umumlashtirilgach, 3 g suvsiz natriy sulfat saqlagan filtr orqali o‘tkazilib, havo oqimida quriguncha porlatildi. Qoldiq 96 % li etanolda eritilib, Yupqa qatlam xromatografiya usulida yot moddalardan tozalanib, chinlik tahlili amalga oshirildi.

Olanzapinni yupqa qavatli xromatografiya usuli (YUQX) da aniqlash. Aniqlanuvchi moddalarni tasdiqlash, bir-biridan ajaratish, yot moddalardan tozalash maqsadida YUQX tahlili amalga oshiriladi. Buning uchun xromatografik “Sorbfil” plastinkalarning start chizig‘iga olingan spirtli eritmadan tomizilib, bir tomoniga tasdiqlovchi sifatida olanzapinning ishchi standart eritmasidan tomizilib, xona haroratida quritiladi. Organik erituvchilar aralashmasi (Metanol -25%NH_4OH (100:1,5) solingan va ularning bug‘i bilan to‘yintirilgan xromatografik kameraga plastinkani tushirilib, erituvchilar aralashmasi start chizig‘idan 10 sm balandlikka ko‘tarilib, finish chizig‘iga etganida plastinkani olib xona haroratida quritiladi. Olanzapinni dog‘ini tasdiqlash bir necha reaktivlar yordamida olib boriladi.

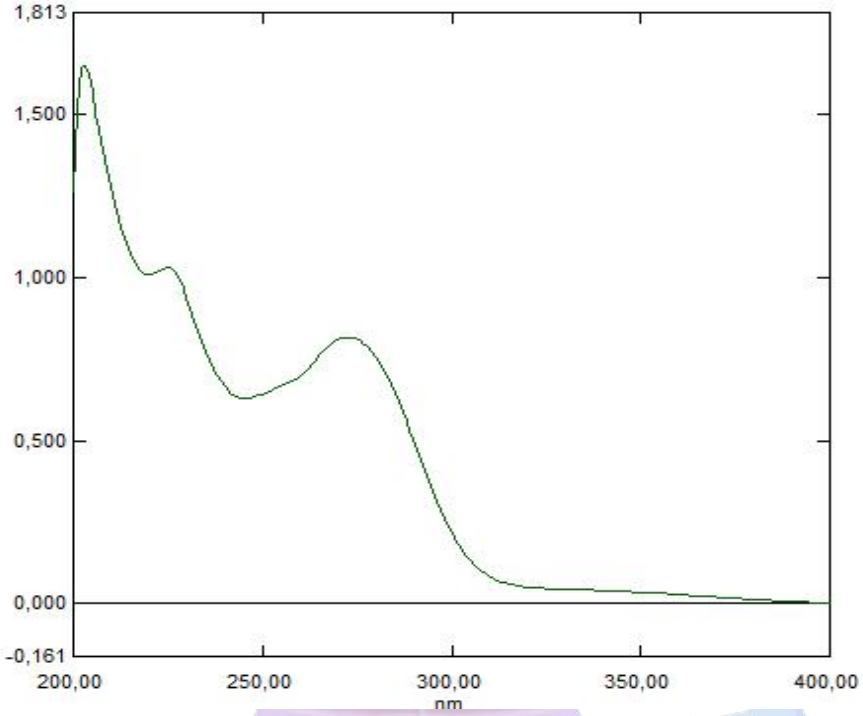
YUQX usuli yordamida olanzapinni yot moddalardan tozalash. YUQX usulida olanzapinni yot moddalardan tozalash jarayoni xromatografik plastinka start chizig‘iga olingan spirtli eritmadan chiziq shaklida tomizilib, bir tomoniga tasdiqlovchi sifatida olanzapinning ishchi standart eritmasidan tomiziladi, so‘ngra tahlil amalga oshiriladi. Xromatografik plastinkada moddani ko‘tarilib, to‘plangan joyini aniqlash maqsadida (qirib olinadigan sorbent qatlami qismi berkitilib) ishchi standart namuna tomizilgan qismiga ochuvchi reaktiv Mune bo‘yicha tayyorlangan Dragendorf reaktivi eritmasi bilan purkaladi. Olanzapinni dog‘i hosil bo‘lgan qismi belgilanib, reaktiv bilan ishlov berilmagan sorbent qatlamlarini qirib olinadi va sorbentlar alohida chinni kosachalarga solinib, 2 ml etil spirti bilan elyuatsiya qilib olinadi, elyuatsiya jarayoni yana ikki qayta 2 va 1 ml etil spirti bilan amalga oshiriladi, spirtli elyuantlar birlashtirilib, UB- spektral tahlili amalga oshiriladi.

Olanzapinni UB-spektrofotometriya usulida tahlili. YUQX usuli yordamida olanzapinni yot moddalardan tozalangan spirtli eritma 5 ml ga 96 % etil spirt bilan etqazilib, eritmani qatlam qalinligi 10 mm, to‘lqin uzunligi 220-400 nm atrofida tahlili olib boriladi. Solishtiriluvchi eritma sifatida 96 % etil spirti qo‘llaniladi.

Natijalar va muhokama. *Yupqa qatlam xromatografik tahlilda* ochuvchi reaktiv Mune bo‘yicha modifikatsiyalangan Dragendorf reaktivi sepilganda zarg‘aldoq dog‘ hosil bo‘ldi. Bunda olanzapinning Rf qiymati mos ravishda 0,69 teng bo‘ldi.

Olanzapinni spirtli eritmasi UB-spektrofotometriya tahlili natijasida , λ_{max} = 225 va 273 nm to‘lqin uzunliklarida yuqori nur yutish ko‘rsatkichiga egaligi va bu tekshiriluvchi namuna spektrlari bilan bir xil natija berishi kuzatildi.

E-ISSN : 2181-4341
https://wordlyknowledge.uz
IMPACT FACTOR(SJIF) : 3,934



Rasm 1 Olanzapin dori vositasining nur yutish spektri.

Ishlab chiqilgan usulning validatsiyasini quyidagi ko‘rsatkichlar bilan amalga oshirildi: chiziqliligi, sezgirligi, aniqligi, qaytalanuvchanligi va xususiyligi. Olanzapin uchun eng kichik kvadratlar usuli yordamida kalibrlash chizmasining tenglamasi U=a+bX hisoblandi (a yoki U_{min} signalning fon qiymati, ya’ni aniqlanuvchi moddaning nol konsentratsiyasining analitik signal qiymati, b - qurilma sezgirligining koeffitsienti, kalibrlash to‘g‘ri chizig‘ini og‘ish burchagining tangensiga teng qiymat, X - aniqlanuvchi modda konsentratsiyasi), bu formuladan aniqlash chegarasini ACH=2a/v formula yordamida hisoblab topildi. Kalibrlash chizmasining chiziqliligi sharoitida aniqlash chegarasi identifikatsiya qilish chegarasidan 2-3 marta katta bo‘ladi, ya’ni (IQCH/ACH)≈ 2-3.

Olanzapin tahlil qilinayotgan miqdorini topish va aniqlash uchun UB-spektrofotometriya usulida ishlab chiqilgan barcha sharoit validatsiyasi natijalari 1-jadvalda keltirilgan.

1-jadval

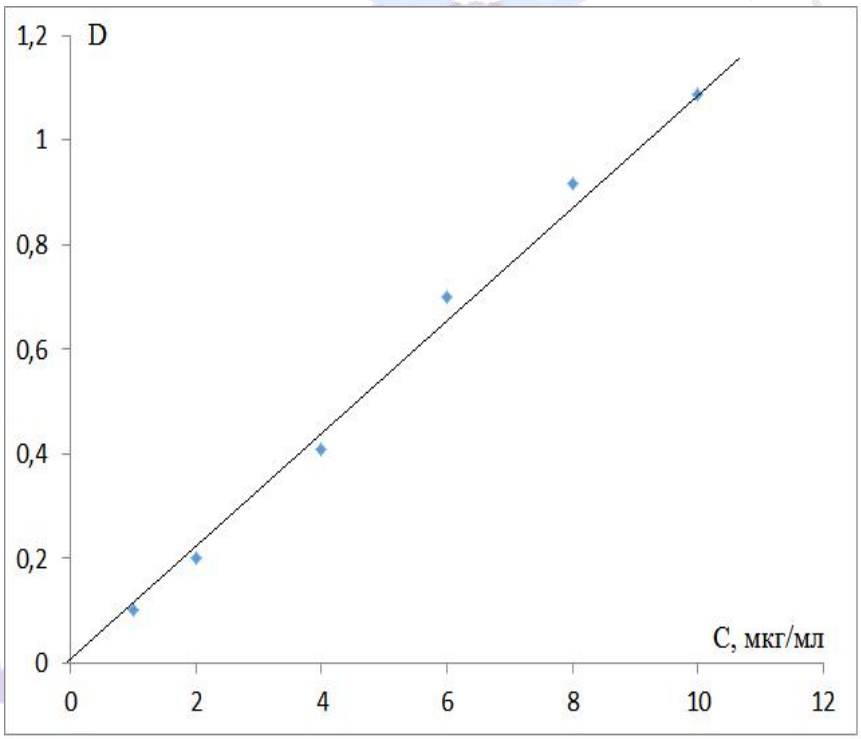
Olanzapinning UB- spektrofotometriya usulida tahlil qilish uslubining validatsiya ko‘rsatkichlari

Ko‘rsatkichlar	**Natijalar**
λ_{max}, nm	273
Lamberta-Bera qonsniga bo‘ysunish diapazoni, mkg/ml	1-10
a - regressiya tenglamasining erkin hadi	0,0168

E-ISSN : 2181-4341
https://wordlyknowledge.uz
IMPACT FACTOR(SJIF) : 3,934

b - regressiya koeffitsienti	0,1133
Korrelyasiya koeffitsienti (r^2)	0,9950
Solishtirma nur yutish ko‘rsatkichi (E)	1069,67
Molyar nur yutish ko‘rsatkichi(ε)	33420,67
IQCH, mkg/ml	0,2961
ACH, mkg/ml	0,8884
Nisbiy standart chetlanish, %	1,2775

UB-spektrofotometriya usulida olanzapinni miqdoriy tahlili kalibrlash chizmasi orqali hisoblandi va tahlil natijalari asosida olanzapinni 1,0-10,0 mkg/ml miqdordagi eritmasi Buger-Lambert-Ber qonuniga bo‘ysunishi aniqlab olindi (**rasm 2**).



Rasm 2 Olanzapinni UB to‘lqin uzunligida olingan kalibrlangan chizmasi Usulning aniqliligini va qaytaruvchanligini o‘rganish maqsadida olanzapinning ma’lum konsentratsiyali standart 0,5 mkg/ml etil spirtdagi eritmalari tayyorlanib, tahlillar olib borildi. Olingan natijalar quyidagi jadvalda keltirilgan.

2 - jadval

Olanzapinning UB- spektrofotometrik tahlil usulining aniqliligi va qaytaruvchanligini o‘rganish natijalari(n=6)

E-ISSN : 2181-4341
https://wordlyknowledge.uz
IMPACT FACTOR(SJIF) : 3,934

Eritma konsentratsiyasi, mkg/ml	Aniqlandi		Metrologik tahlil natijalari
	m kg/ml	%	
7,5	7,486	9 9,81	
7,5	7,518	1 00,24	= f T (95%,5)= ,57 2
7,5	7,371	9 8,28	o‘r= 9,01 S²= ,4533 1
7,5	7,495	9 9,93	= ,2055 S x= ,4922 0
7,5	7,283	9 7,11	Xo‘r= ,2649 ε= ,2775 1
7,5	7,402	9 8,69	

Jadvaldan ko‘rinib turibdiki, parallel ravishda olib borilgan tajriba natijalarini statistik ko‘rsatkichlari hisoblanganda xatolik 1,28 % dan oshmagan. Bu esa tahlil sharoitinig etarli darajada aniqligini va qaytalanuvchanligini ko‘rsatadi.

Olanzapinning tekshiriluvchi biolgik suyuqlik tarkibidagi miqdorini (mg) aniqlash quyidagi formula asosida olib borildi.

$$X = \frac{D \cdot V_1 \cdot 1000}{E_{1cm}^{1\%} \cdot 100 \cdot V_2}$$

bunda, D - eritmaning optik zichligi;

$E_{1cm}^{1\%}$ - olanzapinning solishtirma nur yutish ko‘rsatkichi;

V_1 - tekshiriluvchi eritma hajmi, ml;

V_2 - tekshiriluvchi ashyo hajmi, ml.

Xulosa. Biologik suyuqlik qon tarkibidan ajratib olingan olanzapinni yupqa qatlam xromatografiya usulida tozalab, UB-spektrofotomeriya usulida tahlili amalga oshirildi va natijalar sud-kimyo amaliyotida olanzapinni biologik suyuqliklar tarkibindan aniqlashga tavsiya etildi. Ishlab chiqilgan tahlil sharoitlari olanzapinni sud-tibbiyot ekspertizalari hamda narkologiya va kimyo-toksikologiya laboratoriyalari amaliyotida namunalar tarkibidan aniqlashga tavsiya qilindi.

Adabiyotlar:

1. "Olanzapine, Olanzapine Pamoate Monograph for Professionals". Drugs.com. AHFS. Retrieved 24 December 2018.

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. Faden J, Serdenes R, Citrome L. Olanzapine-samidorphan combination tablets for the treatment of schizophrenia and bipolar I disorder - what is it, and will it be used? Expert Rev Neurother. 2022 May;22(5):365-376.

7. Monahan C, McCoy L, Powell J, Gums JG. Olanzapine/Samidorphan: New Drug Approved for Treating Bipolar I Disorder and Schizophrenia. Ann Pharmacother. 2022 Sep;56(9):1049-1057.

8. Salimi A, Razian M, Pourahmad J. Analysis of Toxicity Effects of Buspirone, Cetirizine and Olanzapine on Human Blood Lymphocytes: in Vitro Model. Curr Clin Pharmacol. 2018;13(2):120-127.

9. Нажимитдинова Н.Н., Юлдашев З.А., Жалилова Ф.С . Биологик суюқликлардаги (қон ва пешоб) диклофенакни спектрофотометрия таҳлил услубларини ишлаб чиқиш. // Farmatsevtika jurnali, №1, 2012 г. – Б. 37-40

10. 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.

11. Жалилов Ф.С., Байрамова Н.Р., Тожиев М.А., Ахмеджанов И.Ғ. Карбамазепин дори моддасини юпқа қатламли хроматография усулида биологик суюқликлар таркибидан таҳлилини ўрганиш // "Тиббиётни долзарб муаммолари" мавзу сидаги талабалар ва ёш олимларнинг XVI илмий амалий анжуман материаллари. Урганч, 2009. 14 май – Б. 176-177.

12. Определение сертралина из крови методом тонкослойной хроматографии / Ф. С. Жалилов, Г. Р. Зокирова, У. Г. Мустафаев [и др.] // Вестник науки и образования. – 2019. – № 23-1(77). – С. 108-110. – DOI 10.24411/2312-8089-2019-12304. – EDN FJPVWJ.

13. Жалилов Ф.С., Султонова Г.М., Тожиев М.А. Депрес дори воситасини юпқа қатламли хроматография усулида таҳлилини ўрганиш // Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси. – Тошкент, 2009. –№2. – Б. 22-25.

14. Жалилов Ф.С., Тожиев М.А. Суд-кимё амалиётида карбамазепинни юпқа қатламли хроматография усулида таҳлилини ўрганиш // Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси. – Тошкент, 2011. – №4. – Б. 25-28.

15. Жалилов Ф.С., Зокирова Г.Р., Мустафаев У.Г., Бекчанов Б.С., Жалилова Ф.С., Пулатова Л.Т. Определение сертралина из крови методом тонкослойной хроматографии // Вестник науки и образования, – Россия, -2019. –№23(77). – С. 108-110

16. Жалилов Ф.С., Байрамова Н.Р., Тожиев М.А., Ахмеджанов И.Ғ. Карбамазепин дори моддасини юпқа қатламли хроматография усулида биологик суюқликлар таркибидан таҳлилини ўрганиш // "Тиббиётни долзарб муаммолари" мавзу сидаги талабалар ва ёш олимларнинг XVI илмий амалий анжуман материаллари. Урганч, 2009. 14 май – Б. 176-177.

17. Г.Р. Зокирова, Ф.С. Жалилов, Г УБ – спектрофотометрик усулда оланзапин дори моддасини таҳлили // Farmatsiya va farmakologiya. – Тошкент, 2023. – №1. – Б. 14-20.

18. Жалилов Ф.С., Пулатова Л.Т. Спектроскопик таҳлил усулларини антидепрессант дори воситалари ва спайслар таҳлилида қўллаш. Монография. – Т.: IQTISODIYOT, 2020. – 85 б.

19. Жалилов Ф.С., Таджиев М.А. Способы обнаружения флуоксетина избиологических жидкостей // Фармация. – Санк-Петербург, 2016. –Спец.выпуск. – С. 587-590. (15.00.00. №8)

20. Jalilov F.S., Tojiev M.A., Madgazina M.A., Jalilova F.S., Ahmedjanov I.G. Sud-kimyo amaliyotida tramadol dori vositasini UB-spektrofotometriya usulida tahlilini o'rganish // Farmatsevtika jurnali. - Toshkent, 2010. -№2. -B. 26-29

21. Жалилов Ф.С. Флувоксаминни биологик суюқликлар таркибидан ажратиб олиш жараёнини ўрганиш // Farmatsevtika jurnali. – Тошкент, 2020. –№4. -Б. 38-43

WORDLY
KNOWLEDGE