Mühazirə 3

Mövzu 3: Azotlu heterotsiklikllər. Pirrol və onun kondensləşmiş sistemlərinin törəmələri.

**PİRROL VƏ ONUN KONDENSLƏŞMİŞ SİSTEMLƏRİNİN TÖRƏMƏLƏRİ**

 Pirrol bir azot heteroatomuna malik beşüzvlü heterotsikl, pirrolidin isə hidrogenləşmiş pirroldur. Tibb təcrübəsində istifadə olunan pirrol törəmələri pirrolidin və 2-oksopirrolidin (2-pirrolidon) birləşmələridir:

N

H

N

H

N

H

O

1

2

3

4

5

N

 pirrol pirrolidin 2-pirrolidon pirrolizidin

**Pirrol törəmələri**

**Prolin törəmələri**

Kaptopril (kapoten)

Enalapril maleat

Lizinopril

**Pirrolizidin törəmələri**

Platifillin

Hydrotartrat

**2-pirrolidon törəmələri**

Pirasetam (nootropil)

**Fenilpirrolidin törəmələri**

Butiroksan

Proroksan

**Pirrolidin törəmələri**

Linkomisin hidroxlorid

Klindamisin hidroxlorid

**Korrin törəmələri**

Sianokobalamin

Hidroksikobalamin

Kobamamid

**2-pirrolodon törəmələri**

 $γ$-aminyağ turşusunun psixotrop təsirə malik olan və kimyəvi quruluşca bənzərlərinin müəyyən olunması istiqamətində aparılan tədqiqatlar nəticəsində pirasetam (nootropil) alınmışdır.

**Pirasetam – Piracetam**

**(Nootropil)**

N

O

C

H

2

C

N

H

2

O

2-(2-okso-1-pirrolidinil) asetamid

Ağ kristal poroşokdur, suda asan, spirtdə həll olur, efirdə praktik həll olmur. Suda məhlullarının pH-ı 5,0-7,0-dir.

**Alınması**

Pirasetam sintez üsulu ilə α-pirrolidon əsasında alınır. α-pirrolidon, molekulunda olan azot atomuna əsasən çətin alkilləşdiyinə görə, sintez prosesi molekulun laktam efiri vasitəsilə aparılır:



α-pirrolidon



**Eyniliyinin təyini**

1) Preparatı 30%-li qələvi məhlulu ilə su hamamında qızdırırlar; NH3 ayrılır ki, onu da su ilə isladılmış qırmızı lakmus kağızını göy rəngə boyaması və ya iyinə görə müəyyən edirlər:

P

i

r

a

s

e

t

a

m

+

N

a

O

H

N

O

1

2

C

H

2

C

O

O

N

a

+

N

H

3

 2-okso-1-pirrolidin

 asetat turşusunun natrium duzu

2) UB-spektrofotometriya: preparatın suda 1%-li məhlulu 230-350 nm d. u. intervalında maksimum udma verir.

3) İQ-spektroskopiya: pirasetamın kalium-bromid tabletlərində çəkilmiş İQ-spektri NS-də verilən spektrlə eyni olmalıdır.

4) Pirasetamın ərimə temperaturu 151-1550C olmalıdır.

**Təmizliyinin təyini**

NTX ilə kənar qatışıqlar (0,5%-dən çox olmamalıdır) yoxlanılır. Həmçinin şəffaflıq, rəng, məhlulun pH-ı, ağır metallar, sulfat külü və mikrobioloji təmizlik göstəriciləri NS-ə əsasən yoxlanılır.

**Miqdarı təyini**

1-ci eynilik təyininə əsaslanır, alınan NH3 Keldal üsulu ilə təyin olunur.

Əvvəl bir kapsulun orta kütləsini müəyyən edirlər. 0,16 qr-a yaxın preparatı Keldal kolbasına yerləşdirib, üzərinə 4 ml su əlavə edir və ammonyakı qovmaq üçün olan cihaza birləşdirirlər. 45 ml 30%-li NaOH məhlulu əlavə edib, NH3-ı içərisində 15 ml borat turşusu məhlulu ilə 10 damcı qarışıq indikator (metil qırmızısı və metilen göyü 2:1) olan qəbulediciyə qovurlar. 150 ml distillyat alırlar. Alınmış distillyatı 0,1 M xlorid turşusu ilə titrləyirlər.

Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur (T=0,01422 qr/ml).

NH3 + H3BO3 → NH4BO2 + H2O

NH4BO2 + HCl → NH4Cl + HBO2

2) Fotometriya üsulu. Preparatı NaClO (natrium-hipoxlorit) və fenolla işləyirlər; alınan rəngli məhsulun (indofenol boyası) intensivliyini 630 nm dalğa uzunluğunda ölçürlər:

NaClO + H2O → NaOH + HClO

O

H

N

a

C

l

O

O

O

N

H

3

O

N

H

f

e

n

o

l

N

O

O

H

 xinonimin indofenol

Pirasetam nootrop təsirli maddədir. Yunanca *noos* – ağıl, təfəkkür, *tropos* isə can atmaq deməkdir. Bu qrup preparatlar təhsili (təlimi) bərpa edir, yaddaşı, ağıl fəaliyyətini yaxşılaşdırır, beyinin aqressiv təsirlərə qarşı davamlılığını artırır. Belə preparatların ilk və əsas nümayəndəsi olan piracetam, kimyəvi quruluşuna görə qammaaminyağ turşusunun (QAYT) oxşarı olub, bu aminturşunun tsiklik analoqudur.

N

H

2

C

O

O

H

C

H

2

C

C

H

2

H

2

QAYT (Qammalon, Aminolon)

Pirasetam orqanizmdə QAYT-na çevrilmir, çünki preparatı qəbul etdikdən sonra beyində QAYT-ın miqdarı artmır, lakin MSS və beyin qan dövranına təsirinə görə o, QAYT-a oxşardır. Hazırda tibb təcrübəsində bir çox nootrop preparatlar işlənir. Bunlardan *Aminolon*u*, Natrium-oksibutirat*ı*, Pantoqam*ı*, Fenibut*u və b. göstərmək olar.

Pirasetam 0,4 qr-lıq kapsullarda, üzəri örtülmüş tabletlərdə və 20%-li inyek-siya üçün məhlulu 5 ml miqdarında buraxılır.

Preparat quru yerdə işıqdan qorunmaqla saxlanılır.

**PROLİN TÖRƏMƏLƏRİ**

XX əsrin 80 illərində antihipertenziv təsirə malik angiotenzin çevirici fermentin sintetik inhibitorları yaradılmışdır.

**Hipotenziv və ya hipertenziya**

**əleyhinə maddələr**

 Qan təzyiqinin maksimal və minimal hüdudlarının yüksəlməsinə və uzun müddətə davam etməsinə hipertoniya deyilir. Hipotenziv maddələr elə maddələrə deyilir ki, yüksəlmiş patoloji qan təzyiqi (QT) onların təsiri altında aşağı düşür.

 Hipertoniyanın müalicəsində tətbiq edilən dərman maddələrini şərti olaraq bir neçə qrupa bölmək olur:

en maddələr

Neyrotrop

maddələr

Miotrop maddələr

Renin-agyggiotenzin sisteminə təsir göstərən maddələr

Su-duz mübadiləsinə təsir gösvvhgtərən maddələr

 Bunlarla yanaşı hipotenziv maddələrə, srtesləri aradan qaldıran qabıq və qabıqaltı neyronların fəallığını zəiflədən – trankvilizatorlar və ya anksiolitiklər qrupunu da əlavə etmək olar.

 **Neyrotrop maddələr** və yaxud ürək-damar sisteminin adrenergik innervasiyasını zəiflədən maddələr təsir xüsusiyyətlərinə və təsir yerinə görə dörd yarımqrupa bölünür:

1. Qan-damar mərkəzinin tonusunu zəiflədən maddələr: klofelin, quanfasin,

moksonidin, metildofa, urapidil.

1. Vegetativ qanqlionları blokada edən maddələr: benzoheksonium, pentamin,

hiqronium, pirilen

1. Simpatolitik maddələr: oktadin, rezerpin, ornid.
2. Adrenoreseptorları blokada edən maddələr təsir lokalizasiyasına görə α-

adrenoresptorları və β-adrenokseptorları blokada edən maddələrə ayrılır: prazozin, doksazozin, tamsulozin, alfuzozın.

1. α-adrenoblokatorlar
2. Eyni vaxtda həm $α$1-həm də $α$2-adrenoreseptorları post- və presinaptik

səviyyədə blokada edən maddələr: fentolamin, tropafen, qismən pirroksan, butiroksan və s.;

1. Yalnız postsinaptik $α$1-adrenoreseptorları blokada edən maddələr:

prazozin.

1. 1. Eyni vaxtda həm - həm də - adrenoreseptorları blokada edən maddələr:

anaprilin.

2.Yalnız - adrenoreseptorları blokada edən maddələr: metoprolol,

talinolol, atenolol.

1. Eyni vaxtda$ α$1,  və  - adrenoreseptorları blokada edən maddələr:

labetalol, proksodolol.

**Miotrop təsirli** damargenəldici hipotenziv maddələr birbaşa miotrop təsirli damargenəldicilər hesab edilir və müvafiq olaraq bir neçə yarımqrupa bölünür:

1. İon kanalcıqlarına təsir edən maddələr
2. Kalsium kanalcıqlarını blokadaedicilər: diltiazem, nifedipin, fenigidin.
3. Kalium kanalcığının aktivatorları: minoksidil, diazoksid.
4. Azot oksidinin (NO) donatorları: natrium-nitroprussid
5. Digər qruplardan olan preparatlar: bu yarımqrupun preparatlarına isə

apressin, maqnezium-sulfat, dibazol və s. aid edilir.

 **Renin-angiotenzin sisteminə təsir edən maddələr** aşağıdakı qruplara bölünür:

1. Angiotenzin-II sintezini blokada edən, başqa sözlə angiotenzinçevrici

fermenti ingibə edən preparatlar: kaptropril, enalapril, lizinopril.

1. Angiotenzin reseptorlarını blokada edən preparatlar: saralazin, lozartan.

 **Su-duz mübadiləsinə təsir göstərən hipotenziv maddələr:** spironolakton, dixlotiazid, furosemid və s.

 Bunlardan pirrolidin törəmələri olan kaptopril və enalapril tibb təcrübəsində geniş istifadə edilir.

 Kaptopril və enalaprilin kimyəvi quruluşunun əsasını prolin aminturşusunun törəməsi olan 2-metilpropionil-L-prolin təşkil edir:



Prolin törəmələrinin ümumi quruluşunu aşağıdakı kimi götərmək olar:



 Bu qrupun əsas nümayəndəsi olan kaptopril angiotenzinçevirən fermentin sintetik inhibitoru olaraq, çolekulunda kükürd saxlayan prolin törəməli ilk dərman maddəsidir.

 Enalapril kaptoprildən fərqli olaraq daha mürəkkəb kimyəvi quruluşa malikdir və molekulunda merkaptoqrup yoxdur. Enalapril prodərmandır, belə ki, orqanizmdə hidroliz olunaraq kaptoprilə çevrilir.

**Kaptopril – Captopril**

**(Capoten)**



və ya

*1-[(2S)-3-merkapto-2-metilpropionil]-L-prolin*

M.k. 217.3

 Ağ kristal poroşokdur, suda, xlororformda və spirtdə asan həll olur.

 **Alınması:**

 Sintez üsulu ilə alınır. Kaptopirilin sintezində tiosirkə və metakril turşularından istifadə olunur. Onların qarşılıqlı təsiri nəticəsində əmələ gələn tioefiri xloranhidridə çevirir və ya prolini asilləşdirirlər, əmələ gələn N-asil-törəmələrinin hidrolizi nəticəsində preparat alınır:



 metakril tiosirkə tioefir

 turşusu turşusu



 **Eyniliyinin təyini**

1. İQ-spektroskopiya: Preparatın İQ-spektrləri standart kaptoprilin İQ spektrləri ilə eyni olmalıdır.
2. Prepatın mütləq etanoldakı 1%-li məhlulunun xüsusi fırlatması-1250 dən

-1340-yə qədər olmalıdır.

1. YEMX üsulu ilə əsas zirvələrin saxlanma müddətinə əsasən təyin olunur.
2. Nazik təbəqəli xromatoqrafiya üsulu: Silufol və ya Sorbfil UF-254

lövhələrdə, toluol – buzlu sirkə turşusu (3:1) sistemində aparılır.

**Təmizliyinin təyini**

YEMX üsulu ilə kaptopril disulfidin qatışığı yoxlanılır.

**Miqdarı təyini**

Bir neçə üsulla aparılır:

1. Yodatometriya üsulu. Kaptopril-disulfidin (R-S-S-R) əmələ

gəlməsinəəsaslanır. 0,3 qr (n.k.) preparatı cilalanmış kolbada 100 ml suda həll edib, üzərinə 10 ml 3,6 M sulfat turşusu, 1 qr KIO3, və 2 ml nişasta əlavə edirlər. 0,1 M kalium yodat məhlulu ilə 30 saniyə müddətində itməyən göy rəng alınana qədər titrləyirlər:

KIO3 + 5KI + 3H2SO4 $\rightarrow $ 3I2 + 3K2SO4 +3H2O

2R – SH + I2 $\rightarrow $ R $–$ S $–$ S $–$ S $–$ R +2HI

1. UB-spektrofotometriya üsulu: 212 nm dalğa uzunluğunda (həlledici-

0,1M xlorid turşusu) aparılır. Bu üsul kaptopirilin tabletləri üçün istifadə olunur.

1. Merkurimetriya üsulu ilə aparıla bilər. Indikator kimi merkurion

(piridoksin azoboyası) və ya teofillidin azoboyası götürülür (piridoksin və teofillinə bax).

 Preparatın n.k. 50 ml həcmi olan kolbaya yerləşdirib 30 ml su ilə 5 dəqiqə çalxalayırlar, həcmi su ilə ölçüyə çatdırır və süzürlər. Filtratın ilk 10-15 ml-ni atırlar. 5 ml filtrat üzərinə 10 ml 10%-li natrium-asetat məhlulu, 5-6 damcı yuxarıda göstərilən indikatorlardan birinin məhlulunu əlavə edib 0,02 M civə 2-nitrat məhlulu ilə sarı rəngdən qırmızı-bənövşəyi rəngə kimi tutrləyirlər (T=0,008692 qr/ml).

 Bu üsulla sistein, asetilsistein və penisillamin də təyin olunur. Qeyd etmək lazımdır ki, kaptopiril və asetilsistein civə ionları ilə 2:1, sistein və penisillamin isə 1:1 nisbətində birləşirlər.

Göstərilən analiz üsulu H.M.Əliyev və N.M.Nağıyeva tərəfindən təklif

edilmişdir:



 Asetilsisteinin sivə kompleksi Sisteinin civə kompleksi



Kaptoprilin civə kompleksi (rəngsiz)



Penisillinaminin civə kompleksi (rəngsiz)

 Titrləmənin sonunda:

 Merkurion və ya teofillidin azoboyası (sarı)  Merkurion və ya teofillidin azoboyasının civə kompleksi (qırmızı-bənövşəyi):



və ya

 teofillidin azoboyası merkurion (piridoksin azoboyası)



və ya

 teofillidin azoboyasının piridoksin azobyasının

 civə kompleksi (qırmızı-bənövşəyi) civə kompleksi (qırmızı-bənövşəyi)

 Angiotenzini çevirən fermentin fəaliyyətini ləngidən maddələrin əsas nümayəndəsidir. Hipertoniya xəstəliyində və ürək çatmamazlığı durğunluğunda tətbiq olunur. 0,025; 0,05 və 0,1 qr-lıq tabletlərdə buraxılır. Kaptopril, hidroxlortiazidlə birlikdə **kapozid (Capozid)** adlı kombinəedilmiş preparatın tərkibinə daxildir. Hazırda bu qrupdan tibbdə bir çox preparatlar tətbiq olunur.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, işıqdan qorunmaqla, 30$℃$-dən yuxarı

olmayan temperaturda saxlanır.

**Enalapril Maleat-Enalapril Maleate**



1-[N-[S]-1-karboksi-3-fenilpropil]-L-alanil-L-prolin-

1'-etil efirinin maleatı

 Enalapril ağ rəngli kristal poroşokdur. Suda – orta, etanolda, metanolda, dimetilformamiddə həll olur.

 **Eyniliyinin təyini**

1. İQ-spektroskopiya: preparat və standartın İQ-spektrləri eyni olmalıdır.
2. YEMX ilə əsas zirvələrin saxlanma müddətinə əsasən təyin olunur

**Miqdarı təyini**

 Enalapril – maleatın tabletlərdə miqdarı təyini YEMX üsulu ilə aparılır.

 Hipotenziv təsirə malik vasitə kimi istifadə olunur. Hipertoniya xəstəliyində və ürək çatışmazlığının müxtəlif formalarında tətbiq olunur. 0,005; 0,01 və 0,02 qr dozalarda tabletlər formasında buraxılır.

 Preparat möhkəm bağlı qablarda işıqdan qorunmaqla saxlanılır.

 *Hal-hazırda tibb təcrübəsində bu qrupa aid bir çox preparatlar istifadə olunur:*

 **Lizinopril (Lisinopril)** 0,0025; 0,005; 0,01; 0,02 qr-lıq tabletlərdə buraxılır.

 Tibbdə enalapril və lizinoprilin hidroxlortiazidlə birlikdə

kombinə edilmiş müxtəlif preparatları da (**Enap H; Enap HL; Co-Renitec, Lisinoton H; Sinorezid, Iruzid, Lisoretic, Listril Plus**) istifadə olunur.

**Pirrolidin törəmələri olan antibiotiklər**



Linkosamid qrupuna aid olan linkomisin antibiotiki və onun yarımsintetik oxşarı olan klindamisin, antibakterial təsirlərinə görə makrolid qrupu antibiotiklərinə yaxındır. Linkomisin, ***Streptomyces lincolniensis*** göbələyi tərəfindən hasil olunur. O, kultural filtratdan butanol (pH=10), su (pH=2) və metilenxloridlə (pH=10) hidroxlorid duzu şəklində ardıcıl ekstraksiya olunur, sonra ekstraktlar buxarlandırlır və sulu turş məhlullardan duz şəklində çökdürülür.

Tibb təcrübəsində linkomisin-hidroxlorid və klindamisin-hidroxlorid preparatları istifadə olunur.

**Linkomisin hidroxlorid – Lincomycin Hydrochloride**

**(Lincocin, Liocin)**



**Klindamisin-hidroxlorid – Clindamycin Hydrochloride**

**(Cleocin, Climicin)**



linkomisinin 7-xlordezoksi törəməsi

Hər iki preparat ağ rəngli kristal maddələrdir. Suda asan, dimetilformamiddə orta, etanolda az həll olur, aseton, efir və xloroformda praktik həll olmurlar.

 Linkomisinin ərimə temperaturu 139-142 0C, xüsusi fırlatması $-+$ 1370 (1% -li sulu məhlul), klindamisinin xüsusi fırlatma göstəricisi [$α$] +135 $-+$1500-dir(4% sulu məhlul).

 **Eyniliyinin təyini**

1. IQ-spektroskopiya: preparatların 4000-200 sm-1 sahələrdə İQ-spektrləri

standart nümunələrin spektrləri ilə eyni olmalıdır.

1. QMX üsulu (linkomisin-hidroxlorid üçün) ilə zirvələrin saxlanma

müddətinə əsasən təyin olunur.

1. YEMX üsulu (klindamisin-hidroxlorid üçün) ilə təyin olunur.

**Təmizliyinin təyini**

QMX üsulu ilə linkomisin hidroxloriddə linkomisin B (5%-dən çox

olmamalıdır) və YEMX üsulu ilə klindamisin hidroxloriddə spesifik qatışıqların miqdarı (5% -dən çox olmamalıdır, o cümlədən klindamisin B və linkomisinin miqdarı 3% -dən çox olmamalıdır) yoxlanılır.

**Miqdarı təyini**

1. YEMX üsulu (klindamisin üçün): hərəkətli faza 70%-li metanol və fosfat bufer

məhlulu (pH 5,0); təyinat 210 nm d.u.-da aparılır. Hərəkətli faza kimi asetonitril və fosfat bufer məhlulunun (pH 7,5) qarışığı da istifadə oluna bilər.

1. YEMX üsulu (linkomisin üçün). Hərəkətli faza – fosfat bufer məhlulu (pH

6) –asetonitril-metanol (780:150:150) qarışığı istifadə olunur.

Linkomisisn hidroxloridin bioloji fəallığı test-mikroblu aqara diffuziya

üsulu ilə təyin olunur.

 Linkomisin-hidroxlorid və klindamisin-hidroxlorid Qram-müsbət, mikroorqanizmlərə və bəzi mikoplazm və anaeroblara qarşı antibakterial təsir göstərirlər. Klindamisin fəallığına görə linkomisindən 2-10 dəfə aktivdir. Oynaq, sümük, yumşaq dəri, nəfəs yolları, qarın boşluğu orqanlarının infeksiyasında təyin olunur. Linkomisin - hidroxlorid 0,25-0,5 qr dozalarda daxilə, əzələ daxili və vena daxili (30%-li məhlul 1 ml ampulda) təyin olunur. Klindamisin- hidroxlorid 0,15 və 0,075 qr dozalarda daxilə, 15%-li məhlulu 2 ml ampulda əzələ daxili və vena daxilinə təyin olunur.

Linkomisin və klindamisin quru yerdə, işıqdan qorunmaqla, otaq temperaturunda, “B” siyahısı üzrə saxlanılır. Linkomisin hidroxlorid hətta 70$℃$ temperaturda 6 ay müddətində öz aktivliyini saxlayır.

**Korrin törəmələri (Kobalaminlər)**

Kobalaminlər və yaxud B12 qrupu vitaminlərindən tibb təcrübəsində (dərman maddələri kimi) sianokobalamin, hidroksikolamin (oksikobalamin) və kobamamid istifadə olunur.

**Sianokobalamin – Cyanocobalamin**

**(Vitaminum B12)**

**C**

**H**

**3**

**C**

**H**

**2**

**2**

**H**

**C**

**C**

**O**

**N**

**2**

**H**

**C**

**2**

**H**

**C**

**O**

**N**

**2**

**H**

**C**

**3**

**H**

**N**

**N**

**N**

**N**

**C**

**3**

**H**

**C**

**3**

**H**

**C**

**H**

**2**

**C**

**N**

**H**

**2**

**O**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**N**

**H**

**2**

**O**

**C**

**o**

**C**

**N**

**2**

**H**

**C**

**C**

**O**

**N**

**2**

**H**

**C**

**3**

**H**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**N**

**H**

**O**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**3**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**N**

**H**

**2**

**C**

**H**

**3**

**C**

**H**

**3**

**C**

**H**

**3**

**C**

**H**

**3**

**N**

**N**

**C**

**H**

**C**

**H**

**3**

**O**

**P**

**O**

**O**

**O**

**O**

**H**

**H**

**C**

**H**

**2**

**O**

**H**

**H**

**O**

**H**

**H**

α-(5,6-Dimetilbenzimidazolil)-kobamid-sianid)

M.k.=1355,4

Təbiətdə B12 vitamini ancaq mikroorqanizmlər, əsasən də bakteriyalar aktinomisetlər və göy-yaşıl yosunlar tərəfindən hasil olunur. Bu mikroorqanizmlər otlayan heyvanların bağırsaqlarında, torpaqda, peyində, həmçinin çürümə prosesi gedən mühitdə vardır.

İnsan orqanizmində B12 vitamini bağırsaq mikroflorası tərəfindən *Streptomyces* göbələklərinin fəaliyyəti nəticəsində sintez olunur. Sintez olunmuş B12 vitamini əsasən qaraciyərdə və böyrəklərdə toplanır. Bağırsaqlarda biosintez olunmuş B12 vitamini insan orqaniminin təlabatını tam ödəmir. Buna görə də B12 vitamininin heyvan mənşəli qidalarla orqanizmə daxil olmasına ehtiyac yaranır, çünki bitki mənşəli qidaların tərkibində B12 vitamini olmur. Qaraciyərdə və digər təbii məhsullarda B12 vitamininin miqdarı çox az olduğu üçün onun göstərilən xammallardan alınması iqtisadi cəhətdən əlverişli deyildir. Belə ki, qaramalın 1 ton təzə qaraciyərindən 0,02 qr-a yaxın təmiz B12 vitamini alınır.

Hal-hazırda sənaye miqyasında B12 vitaminini almaq üçün mikrobioloji sintezdən istifadə olunur. Belə ki, B12 vitamini ***Streptomyces griseus*** aktinomisetin kultural mayesindən streptomisetinin istehsalı zamanı əlavə məhsul kimi alınır. Fermentasiya prosesinin şəraitini (temperatur, mühitin pH-ı və s.) dəyişməklə streptomisin və yaxud B12 vitamininin çıxımını məqsədyönlü şəkildə dəyişmək olur. Kobalt duzlarının kultural mayeyə əlavə olunması nəticəsində sianokobalaminin alınan miqdarı artır. Kultural mayedən sianokobalamini ayırmaq üçün **3 üsuldan** istifadə olunur: 1) üzvi həlledicilərlə **ekstraksiya**; 2) çətin həll olan birləşmələr formasında **çökdürmə**; 3) iondəyişdirici qətranlarda karboksil kationitindən istifadə olunmaqla **sorbsiya.**

B12 vitamininin tərkibində 4,5% 3-valentli kobalt vardır. Kobalt kovalent rabitə ilə sian qrupu, koordinasion (donor-akseptor) rabitələrlə pirrol, pirrolidin halqalarının və benzimidazolun azot atomları ilə birləşmişdir. Beləliklə, B12 vitamini bir-biri ilə əlaqəli iki hissədən ibarətdir: nukleotid və kobamid (korrin) hissələr. Nukleotid hissədə 5,6-dimetilbenzimidazol riboza ilə, riboza isə fosfat turşusu qalığı ilə birləşmişdir. Kobamid hissə korrinoiddir, yəni tərkibində kobalt olan altıəsaslı kobamin turşusunun amididir. Nukleotidin fosfat qalığı 1-amin-2-propil spirti ilə ester rabitəsi yaradır, o isə D halqasındakı propion turşusu qalığı ilə amid rabitəsinin köməyilə birləşmişdir. Beləliklə nukleotid və kobamid hissələr bir-birilə bu amid rabitəsi və koordinasion rabitə ilə birləşmişdir.

   

 5,6-dimetilbenz- α-D-ribofuranoz-fosfat D-1-aminopropanol-2

 imidazol

Nukleotid hissə korrin (kobamid) sistemi ilə peptid rabitəsi vasitəsilə birləşmişdir. 5,6-dimetilbenzimidazolda 3-cü vəziyyətdə olan azot atomu kobalt (III) atomu ilə koordinasion rabitə ilə əlaqəlidir. Kobalt, sian qrupu və korrin sisteminin hidrogenləşmiş pirrol həlqəsindəki azot atomları ilə xelat (daxili kompleks) birləşmə əmələ gətirir. Beləliklə, mərkəzində koordinasion kobalt atomu (koordinasiya ədədi 6-dır) yerləşən, bir tərəfdən valent, digər tərəfdən isə kovalent rabitələrlə bağlanmış (qapanmış) tsiklik bir sistem yaranır. Kobalt ionunun müsbət yükü, D-ribofuranoza molekulunda olan fosfat anionunun mənfi yükü ilə neytrallaşır. Buna görə də sianokobalamin həm xelat birləşmə, həm də daxili duz hesab olunur.

 Makrotsiklik korrin sistemi tam və ya qismən hidrogenləşmiş 4 pirrol həlqəsindən ibarətdir.



Sianokobalaminin quruluşu 1955-ci ildə müəyyən olundu, 1972-ci ildə isə R.Vudvord (ABŞ) və Eşenmozer (İsveçrə) tərəfindən sintez edildi. Beləliklə də onun quruluşu tam sübut olunmuşdur. Preparatın molekulunda 6 amid (3 asetamid və 3 propionamid) və 8 metil qrupu, 6 ikiqat rabitə və 9 asimmetrik karbon atomu vardır. B12 vitamini fəallığına malik, bir-birinə kimyəvi quruluşca yaxın olan bir çox maddələr: oksi-kobalamin, nitritkobalamin, sulfatkobalamin, xlorkobalamin, bromkobalamin və s. məlumdur. Bu maddələr B12 qrupu vitaminləri və ya kobalaminlər adlanır.

Sianokobalamin tünd-qırmızı rəngli, iysiz hiqroskopik poroşokdur (inyeksiya üçün məhlulları zəif çəhrayı rəngdən açıq qırmızı rəngə kimi şəffaf mayedir). Suda orta, spirtdə həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) UB-spektrofotometriya: preparatın suda olan 0,002%-li məhlulu 278±1nm; 361±1nm və 548±2nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

2) Müxtəlif dalğa uzunluğunda optik sıxlıqların (D) nisbəti təyin edilir.

$\frac{361 nm-də olan D}{548 nm-də olan D}$nisbəti 3,0-3,4 arasında olmalıdır;

$\frac{361 nm-də olan D}{278 nm-də olan D}$nisbəti 1,7-1,88 arasında olmalıdır.

1. Kobalt ionunun təyini: 2 ml 0,5 mq-lıq preparatı çini kasada quru qalıq

alınana kimi su hamamı üzərində buxarlandırırlar. Quru qalığı 0,05 qr kalium- hidrosulfit ilə çini tigeldə əridir, soyudur, 3 ml suda həll edir və ərinti tam həll olana kimi qızdırırlar. Sonra fenolftaleinə görə zəif çəhrayı rəngə kimi NaOH məhlulu ilə neytrallaşdırırlar, 0,05 qr CH3COONa, 0,5 ml CH3COOH, 0,5 ml 0,5%-li nitrozo-R duzu (1-nitrozo-2-naftol-3,6-disulfoturşunun dinatrium duzu) məhlulu əlavə edirlər; qırmızı rəng alınır. 0,5 ml xlorid turşusu əlavə etdikdə və 1 dəqiqə müddətində qaynatdıqda rəng itir.

S

3

O

a

N

N

O

O

H

S

O

3

N

a

S

3

O

a

N

N

S

O

3

N

a

O

O

H

3

3

Nitrozo R-duz

 (iki tautomer forma)



S

3

O

a

N

N

S

O

3

N

a

O

O

3

C

o

3+

4) Kobalt ionunun təyini: 0.25 mq sianokobalamini 10 mq K2SO4  və 2 damcı 15%-li sulfat turşusu ilə közərdirlər. Qalığın üzərinə ammonium-rodanidin asetonda olan doymuş məhlulunu əlavə etdikdə göy yaşıl rəng alınır:

Co2+ + 2NH4SCN → Co(SCN)2 + 2NH4+

5)Sian qrupunun təyini: Sınaq şüşəsində sianokobalamini oksalat turşusu

ilə qızdırırlar; sınaq şüşəsinin üzərinə Cu(CH3COO)2 və benzidinlə isladılmış filtr kağızı qoyurlar; kağız üzərində göy ləkə əmələ gəlir:

S

i

a

n

o

k

o

b

a

l

a

m

i

n

C

O

O

H

C

O

O

H

H

C

N

+

.

.

.

N

H

2

+

2

H

C

N

N

2

H

Benzidin

N

H

2

2

H

C

N

N

2

H

.

N

H

N

H

N

N

C

u

2

+

C

u

**Təmizliyinin təyini**

NTX ilə kənar qatışıqlar yoxlanılır. Preparatda digər kobalaminlərin qatışığı olmamalıdır. Bu yoxlama üçün UB-spektrofotometriyadan istifadə olunur.

**Miqdarı təyini**

1. Spektrofotometriya üsulu ilə aparılır (inyeksiya məhlulu üçün

verilmişdir).

1 ml-də 0,02 mq sianokobalamin olmaq şərtilə preparat su ilə durulaşdırılır, alınmış məhlulun optik sıxlığı spektrofotometrdə 361 nm dalğa uzunluğunda qatının qalınlığı 1 sm olan küvetdə ölçülür. Kontrol məhlul kimi su götürülür.

1 ml preparatda olan sianokobalaminin mq-la miqdarı (X) aşağıdakı düsturla hesablanır:

$X=\frac{D∙10∙V\_{1}}{207∙V} $;

burada:

D – yoxlanan məhlulun optik sıxlığı;

$E\_{1sm}^{1\%}$ = 207 – sianokobalaminin xüsusi udma göstəricisi;

V – durulaşma üçün götürülən həcm;

V1 – məhlulun son həcmi.

1. Mikrobioloji üsulla aparılır; $ε$.*coli* kultural mayesi istifadə olunur; test-

mikrorqanizmin stimullaşdırıldığı sahələr müəyyən olunur.

1. Atom-absorbsion üsul ilə (kobalt ionunun təyininə görə) aparılır.

Xolin, nuklein turşuları və aminturşuların sintezində iştirak edir. Sinir sisteminin və qaraciyərin fəaliyyətinə müsbət təsir göstərir. Addison-Birmer xəstəliyində, qan azlığında, dəri xəstəliklərində təyin edilir. Fol turşusu sianokobalaminin sorulmasını asanlaşdırır. B12 vitamini və fol turşusu birlikdə tabletlərdə buraxılır. 0,003%; 0,01%; 0,02%; 0,05% və 0,1%-li məhlulları inyeksiya üçün 1 ml miqdarında ampullarda buraxılır. B12 vitamini bir çox polivitaminli preparatların tərkibinə daxildir. Orqanizmdə sianokobalamin onun aktiv forması olan kobamamidə çevrilir.

Sinokobalamin və onun ampulda məhlulları aseptik şəraitdə, işıqdan

qorunmaqla saxlanır.

**Kobamamid – Cobamamide**

**(Adenosylcobalamin)**

Sianokobalaminin koferment formasıdır. Kimyəvi quruluşunda fərq kobalt atomunun sian qrupu ilə deyil, *β-*5'- dezoksiadenozil qalığı ilə birləşməsindədir:

O

H

O

H

H

H

O

H

C

H

2

C

O

O

H

N

N

N

N

H

2

N

1

2

3

4

+

Tünd qırmızı kristal poroşokdur. Hiqroskopikdir. Suda həll olur, praktik olaraq spirtdə həll olmur.

**Eyniliyinin təyini**

1) UB-spektrofotometriya: preparatın 0,03 M natrium-asetat məhlulunda olan 0,002%-li məhlulu 260±2; 280±2; 375±2 və 522±2 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

$\frac{280 nm-də olan D-nin}{260 nm-də olan D-yə}$ nisbəti 0,60-0,65 arasında olmalıdır;

$\frac{375 nm-də olan D-nin}{260 nm-də olan D-yə}$ nisbəti 0,28-0,33 arasında olmalıdır;

$\frac{522 nm-də olan D-nin}{260 nm-də olan D-yə}$ nisbəti 0,21-0,26 arasında olmalıdır.

2) 1-ci eynilik təyinində hazırlanmış məhlulu 100 VT gücündə işıq qarşısında bir müddət saxladıqda fotoliz nəticəsində məhlul 351±2 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

**Miqdarı təyini**

Spektrofotometriya üsulu ilə aparılır. Preparatı (0,01:100) pH-ı 2 olan bufer məhlulunda həll edib optik sıxlığını 459 nm dalğa uzunluğunda ölçürlər ($E\_{1sm}^{1\%}=$55)

Kobamamid, B12 qrupu vitaminlərinin koferment formasıdır, yəni siano-kobalaminin ona xas olan müalicəvi təsiri, ancaq bu fəal formaya çevrildikdən sonra göstərir. Odur ki, sianokobalamindən fərqli olaraq daxilə qəbul edildikdə də fəaldır.

Qan azlığında tətbiq olunur. Anabolik təsirlidir. 0,0005 və 0,001 qr-lıq tabletlərdə; 0,0001; 0,0005 və 0,001 qr miqdarında i/ü buraxılır.

Preparat quru yerdə, işıqdan qorunmaqla, +5$℃$ temperatur şəraitində saxlanılır.

**Hidroksikobalamin – Hydroxycobalamin**

**(Oxycobalaminum)**

Sianokobalaminin metabolitidir. Quruluşunda fərq kobalt atomunun sian qrupu (CN) ilə deyil hidroksil qrupu ilə (CoOH) birləşməsindədir.

Tünd-qırmızı kristallar və ya kristal poroşokdur. Hiqroskopikdir. Suda həll olur, spirtdə az həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) UB-spektrofotometriya: preparatın pH-ı 4,5 olan asetat buferindəki 0,004%-li məhlulu 274 nm, 351 nm və 525 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

$\frac{525 nm-də olan D-nin}{351 nm-də olan D-yə}$ nisbəti 0,34 olmalıdır;

$\frac{274 nm-də olan D-nin}{351 nm-də olan D-yə}$ nisbəti 0,80 olmalıdır.

2) 2 mq preparatı çini kasada bir neçə damcı sulfat turşusu ilə göyümtül rəngli qalıq alınana kimi qızdırırlar və soyudurlar; 0,05 ml su, bir neçə damcı ammonium rodanid məhlulu və nitrozo-R duzu əlavə etdikdə göy yaşıl rəng alınır.

Reaksiyanı belə izah emək olar ki, əvvəl preparatı sulfat turşusu ilə qızdırmaqla kobalt ionogen hala salınır. Alınan göy rəngli qalığa su və nitrozo-R duzu əlavə etdikdə çəhrayı rəng əmələ gəlir. Ammonium-rodanid təsirindən isə neytral mühitdə göy rəng bərpa olunur.

Məlumdur ki, Co3+ ionu nitrozo R-duzu ilə qırmızı rəngli kompleks verir (sianokobalaminə bax). Rəngin qarışması nəticəsində sonda göy yaşıl rəng müşahidə olunur.

**Təmizliyinin təyini**

NTX ilə identifikasiya olunmamış rəngli qatışıqlar və digər kobalaminlərin qatışıqları yoxlanılır.

QMX ilə qalıq həlledici$-$asetonun miqdarı (0,4%-dən çox olmamalıdır) təyin olunur.

**Miqdarı təyini**

Spektrofotometriya üsulu ilə aparılır. 20 mq preparatı pH-ı 4,5 olan 500 ml asetat-bufer məhlulunda həll edib optik sıxlığını 351 nm dalğa uzunluğunda ölçürlər $(E\_{1sm}^{1\%}=190$).

Hidroksikobalamin B12 qrupu vitaminlərinə aiddir. Qan azlığında tətbiq olunur. 0,01%; 0,05% və 0,1%-li məhlulları 1ml miqdarında inyeksiya üçün buraxılır.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, işıqdan qorunan quru yerdə, +10$℃$-dən yüksək olmayan temperatur şəraitində saxlanılır.

**Alkaloidlər haqqında ümumi məlumat**

 Bitkilər aləmi müalicəvi təsirli müxtəlif bioloji fəal maddələrlə zəngindir. Bunlardan biri də alkaloidlərdir. Bitkilərdən alınan, qələvi xassəyə malik, turşularla münasib duz əmələ gətirən və yüksək fizioloji fəallığa malik olan mürəkkəb azotlu üzvi birləşmələrə alkaloidlər deyilir. Bu birləşmələrin adı ərəb sözü «*alkali*» - «əsas» və yunan «*eidos*» - «oxşar» sözlərindən götürülmüşdür, yəni qələviyə oxşar maddə deməkdir.

 Sadə azotlu birləşmələr (metilamin və digər aminlər), eləcə də aminturşular alkaloidlərə aid deyildir. Lakin tiramin və betainlər (staxidrin, triqonellin və s) keçid formalar olub, çox zaman alkaloid hesab edilirlər.

Alkaloidlərin əksəriyyəti rəngsiz, bəziləri rəngli (məs., berberin sarı rənglidir), acı dadlı və bərk kristal maddələrdir.

Alkaloidlərin tərkibinə karbon, hidrogen, oksigen və azot elementlərinin atomları daxildir.

Tərkibində oksigen olan əksər alkaloidlər kristal və ya amorf maddələr olub adətən, iysiz, rəngsiz, acı dada malikdir.

Oksigensiz alkaloidlər isə təmiz halda uçucu maye olub, xarakterik xoşagəlməyən iyə malikdir. Oksigensiz alkaloidlərin duzları kristal şəklində olur.

 Alkaloidlərə əsasi xassə verən onların molekulundakı azot atomudur. Azot atomu alkaloidlərdə əksər hallarda heteroatom, bəzən isə amin azotu şəklində ola bilər. Üzvi əsasların bütün xassələri alkaloidlər üçün səciyyəvidir. Belə ki, onlar bir qayda olaraq, əsas şəklində üzvi həlledicilərdə asan həll olur, suda isə həll olan duzlar verir.

 Bitkilərdə alkaloidlər çox vaxt üzvi turşularla, bəzi hallarda isə mineral turşularla duzlar şəklində olur. Alkaloidlərin oksalat, alma, kəhrəba, limon turşuları ilə əmələ gətirdiyi duzlarına bitkilərdə tez-tez təsadüf olunur. Ancaq bəzən müəyyən bir bitki üçün səciyyəvi olan turşulara da rast gəlinir, məs., tiryəkdə mekon turşusu, kinə ağacı qabığında kinə turşusu vardır.

Alkaloidlər optiki fəal maddələrdir. Onlardan bəziləri UB-işıqda flüoressensiya verir. Dissosiasiya dərəcəsi kiçik olan alkaloidlər (kofein, kolxisin) duzlar əmələ gətirmir. Güclü alkaloid əsaslarına kodein, ən zəif alkaloid əsaslarına isə kofein aid edilir.

Alkaloidlərin sulu-spirtli məhlullarının pH-ı, adətən 8-8,5-dən yüksək olmur.

Qələvilər, ammonyak məhlulu, karbonatlar və maqnezium-oksidi alkaloidlərin duzlarını sərbəst əsaslara qədər parçalayır.

Tərkibində fenol hidroksili olan alkaloidlər qələvilərlə fenolyatlar əmələ gətirir. Morfin alkaloidi qələvilərin təsirilə çöküntü əmələ gətirir ki, bu da qələvi məhlullarının artığında həll olur və digər alkaloidlərlə qarışıqda morfini təyin etməyə imkan verir. Tərkibində mürəkkəb efir rabitələri olan alkaloidlər (atropin, kokain) qələvilərin təsirilə sabunlaşır.

 Alkaloidlərin bitki aləmində yayılmasi, biogenizi, fizioloji rolu və ayrı-ayrı orqanlarda toplanması, bitki xammalında təyin olunma üsulları, həmçinin də alkaloidli xammalın istifadəsi ilə əlaqədar məsələlər farmakoqnoziya kursunda ətraflı öyrənilir.

 Alkaloidlərin bioloji fəallığı onların quruluşu ilə sıx əlaqədardır. Müəyyən farmakoloji təsirə malik alkaloidlərin quruluşu ilə fəallığı arasındakı əlaqənin öyrənilməsi bir çox sintetik dərman maddələrinin yaradılmasına səbəb olmuşdur.

 Alkaloidlərin quruluşunun öyrənilməsi üzvi kimyanın da zənginləşməsinə səbəb olmuşdur. Belə ki, bir çox heterotsikllər ilk dəfə alkaloidlərin quruluşunu öyrənən zaman kəşf olunmuşdur, məsələn, çoxlu üzvi birləşmələrin əsasını təşkil edən xinolin ilk dəfə sinxonin alkaloidinin quruluşunu öyrəndikdə, yeni qrup heterotsiklik birləşmələr$-$1-metilpirrolizidinlər isə platifillin və ona oxşar alkaloidlərin quruluşunu öyrəndikdə kəşf olunmuşdur.

Alkaloidlərin kəşfi XIX əsrin başlanğıcında aparılmış tədqıqatlarla əlaqədardır. Hələ XVIII əsrin sonunda müalicə məqsədilə işlənən bəzi bitki xammalının (tiryək, kinə ağacının qabığı və s.) kimyəvi cəhətdən öyrənilməsinə başlanmış və az-çox təmizlənmiş maddələr alınmışdır. 1804-cü ildə fransız əczaçı Seqyen tiryəkdən ilk alkaloid$-$morfin almış, 1806-cı ildə isə alman əczaçı Sertyurner morfini daha təmiz halda çıxarmış və öyrənmişdir. O, çıxardığı maddəni ətraflı öyrənmiş və nəticələrini 1817-ci ildə təsvir edərək göstərmişdi ki, bu maddə bitki mənşəli əsasdır. Bu kəşfə qədər belə hesab olunurdu ki, bitki orqanizmi ancaq turşu və neytral xassəli maddələri hasil edir. Morfin alkaloidinin kəşfi bitkilərdə əsası xassəli maddələrin axtarılması sahəsində geniş tədqiqatlara səbəb oldu.

 Keçmiş SSRİ-də alkaloidlərin bitki xammalından çıxarılması və öyrənilməsi sahəsində aparılan bir çox tədqiqatlar akademik A.P. Orexovun adı ilə bağlıdır.

 Qeyd etmək lazımdır ki, ilk alkaloidin kəşfindən hazırkı dövrə qədər bitkilərdən 6000-dən artıq alkaloid alınmışdır ki, bunlardan da yalnız 50-i heyvan xammallarında da tapılmışdır.

Azərbaycan Respublikasının florası da alkoloidli bitkilərlə zəngindir . Respublika Elmlər Akademiyası Botanika İnstitutu, Azərbaycan Tibb Universitetinin əczaçılıq fakultəsinin Əczaçılıq kimyası, Farmakoqnoziya, Əczaçılıq texnologiyası və idarəçiliyi, Farmakologiya kafedralarının əməkdaşlarının apardığı tədqiqatlar nəticəsində 650-ə qədər alkoloidlərin (platifillin, metillikakonitin, vinkanin, vinkamayin, akuammisin, tsikloprotobuksin S, gensianin və s.) tibbi əhəmiyyəti vardır.

**Alkaloidlərin alınması və analiz üsulları**

 Tibbi təcrübədə tətbiq olunan alkaloidlər bitki xammalından , yarımsintez və ya da tam kimyəvi sintez vasitəsilə alınır.

 Bir çox alkaloidləri almaq üçün bitki xammalından istifadə olunur. Bitki xammalından alkaloidləri çıxarmaq üçün əsasən iki üsul işlənir : əsas və duz şəklində ekstraksiya . Hər iki duz alkoloidlərin əsas halında üzvi həlledicilərdə ( xloroform , dixloretan , efir , benzol və s.) duz halında isə suda və spirtdə həll olmalarına əsaslanır.

 Qeyd etmək lazımdır ki, alkoloidlərin təmiz , fərdi halda çıxarılması mürəkkəb və çox zəhmət tələb edir . Bitki xammalında , adətən , bir-birinə qruluşa yaxın bir neçə alkoloid olur , məsələn , tiryək və kinə qabığında 20-dən çox , koka yarpaqlarından 10-a qədər , rayvolfiya köklərində 40-a yaxın alkoloid vardır.

 Alkaloidlərin əsas şəklində çıxarılma üsulunun mahiyyəti ondan ibarətdir ki, alkaloidli xammal qələvi məhlulu ilə işlənir . Alkaloidlərin təbiətindən asılı olaraq qələvi kimi amonyak , natrium-hidrokarbonat, natrium-karbonat , kalsium-hidroksid , nadir hallarda isə natrium-hidroksid və s. məhlulları götürülür. Bitki xammalında duzlar şəklində olan alkaloidlər qələvi təsirindən ayrılaraq əsas şəklinə.çevrilir . Sonra onları üzvi həlledicilərə ekdtraksiya edirlər; bu zaman alınan elstrakta alkoloidlərlə yanaşı digər lazımsız maddələrdə keçir. Ekstraktı turşuların sulu məhlulu ilə işləməklə alkaloidləri suda həll olan duz halına salırlar və beləliklə, lazımsız maddələrdən ayırırlar. Sonra turşulu məhlulu qələviləşdirdikdə alkaloidlərin qarışığı əsas şəklində çökür. Çöküntünü süzməklə və ya üzvi həlledicilərdə ekstraksiya etməklə ayırırlar. Üzvi həlledicini qovduqda alınan alkaloidlər cəmi sonradan təmizlənir və ya fərdi əsaslara bölünür. Təmizlənmə prosesi təkrar duza , sonra yenidən əsasa çevirmə və kristallaşma yolu ilə aparıla bilər. Alkaloidlər cəmini ayrı-ayrı əsaslara bölmək üçün müxtəlif həlledicilərdə fərqli həllolmalarından, əsaslıq dərəcəsindən, törəmələrin alınmasından, adsorbsiya ilə və iondəyişdirici xromotoqrafiya üsullarından geniş istifadə olunur. Son illər adsorbsiya ilə xromotoqrafiya üsulu sənaye miqyasında belə müvəffəqiyyətlə tətbiq olunur. Bunun nəticəsində müxtəlif bitkilərin ( məsələn, rayvolfiya, çovdar mahmızı, qıfotu və s.) mürəkkəb alkoloid cəmini fərdi maddələrə ayırmaq mümkün olmuşdur.

Bəzən alkaloidləri identifikasiya etmək üçün artefaktın aşkar edilməsi ilə nəticələnən hidroliz prosesindən istifadə edirlər. Fizostiqmin alkaloidi qələvi ilə hidroliz olunduqda metilamin, sferofizin alkaloidi isə ammonyak əmələ gətirir. Kokain alkaloidi qatı sulfat turşusunun təsirilə metil spirti və benzoy turşusuna parçalanır. Onların qarşılıqlı təsirindən benzoy turşusunun metil efiri əmələ gəlir ki, o da iyi ilə müəyyən edilir.

 Alkaloidlərin duz şəklində çıxarılma üsulunda xammal , turşulaşdırılmış su və ya spirt ( etanol ,metanol) ilə ekstraksiya edilir. Turşulaşdırma üçün asetat , tartarat , limon , oksalat , xlorid və s. turşular götürülür . Alınmış çıxarış lazım gəldikdə qatılaşdırır və qələviləşdirirlər , sonra əgər çöküntü alınarsa , onu filtirdən keçirməklə ayırır və ya müvafiq su ilə qarışmayan uzvi həlledici ilə ekstraksiya edirlər. Alınmış alkaloidlər qarışığı sonradan yuxarıda göstərilən prinsip üzrə təmizlənir və fərdi maddələrə ayrılır.

 Hazırda bir çox alkoloidlərin dərman preparatları sənayedə yarımsintez vasitəsilə alınır. Bu zaman ilkin xammal kimi müəyyən alkaloidlər və ya onlara qruluşca yaxın maddələr götürülür . Buna misal olaraq purin qrupu alkaloidlərinin sidik turşusundan , kodeinin morfindən , kokainin ekqonindən yarımsintez vasitəsilə alınmasını göstərmək olar.Bəzən ayrı-ayrı alkoloidlər digər dərman preparatlarını almaq üçün xammal kimi işlədilir. Məsələn , tiryəkdən alınan narkotin alkaloidini kotarin – xlorid , senesifillin alkaloidini biplasin preparatını almaq üçün işlədirlər.

 Bəzən alkaloidlərin tam kimyəvi sintezlə alınması iqtisadi cəhətdən bitki xammalından istifadəyə nisbətən daha əlverişlidir . Odur ki, bəzən alkaloidləri sintez vasitəsilə istehsal edirlər məsələn , kofein , teobramin , teofillin , papaverin , pilokarbin və s.

 Təbii maddələrin , o cümlədən alkaloidlərin qruluşu ilə bioloji fəallığı arasındakı fəallığı öyrənilməsi nəticəsində onların daha sadə və ucuz başa gələn sintetik oxşarlığını yaratmaq mümkün olmuşdur . Bəzən sintetik oxşarlar daha güclü təsirə malik olur.

Son dövrlərdə alkaloidlər etanolla ekstraksiya olunur.

Uçucu alkaloidləri (nikotin, koniin) su buxarı ilə destillə etmək yolu ilə almaq olar. Alkaloidli destillatı üzvi həlledicilərlə işləyir, sonra üzvi həlledicini kənarlaşdırırlar.

Müxtəlif obyektlərdə alkaloidlərin aşkar etmək və ya eyniliyini müəyyən etmək üçün *ümumi* çökdürücü (qrup) və *xüsusi* (spesifik) reaksiyalardan istifadə olunur.

**Ümumi reaksiyalar** alkaloidlərin kompleks turşular, ağır metal duzları və digər reaktivlər ilə çöküntü verməsinə əsaslanır. Ona görə də ümumi reaksiyalara çökdürücü reaksiyalar, çöküntü verən reaktivlər isə **çökdürücü reaktivlər** adlanır.

Çökdürücü reaktivlər alkaloidlər üçün səciyyəvi deyil, çünki alkaloidlərlə yanaşı, bu reaktivlər azotlu üzvi əsasların böyük əksəriyyəti ilə də çöküntü verir. Odur ki, bu reaktivlərin köməyilə alınan nəticə ancaq təxmini olaraq alkaloidlərin varlığı haqqında təsəvvür yarada bilər.

Əczaçılıq təcrübəsində geniş istifadə olunana çökdürücü reaktivlərdən aşağıdakıları göstərmək olar:

* Vaqner-Buşarda (yodun kalium-yodiddə olan məhlulu (K[I3])) ilə

qonur çöküntü verir;

* Dragendorf reaktivi (bismut yodidin kalium-yodidlə (K[BiI4])

məhlulu) ilə narıncı və ya qırmızı çöküntü verir;

* Mayer reaktivi (civə-2-yodidin kalium-yodidlə (K2[HgI4]) məhlulu) ilə ağ

və ya açıq-sarı rəngli çöküntü verir;

* Marme reaktivi (kadmium-yodidin kalium-yodidlə (K2[CdI4]) məhlulu)

ilə ağ və ya açıq-sarı rəngli çöküntü verir;

* Zonnenşteyn reaktivi (fosfor-molibdat turşusu (H3PO4 $∙ $MoO3 $∙$ 2H2O)

məhlulu) alkaloidlərə çox həssas olan reaktivdir; sarı rəngli amorf çöküntü verir, bir müddətdən sonra molibden turşusunun reduksiya olunması nəticəsində çöküntü göy və ya yaşıl rəng kəsb edir;

* Şeybler reaktivi (fosfor-volfram turşusunun (H3PO4 $∙$ WoO3 $∙$ 2H2O

məhlulu) ilə ağ çöküntü verir;

* Bertran reaktivi (silisium-volframat turşusu məhlulu (SiO2 $∙$ 12WoO3 $∙$

4H2O)) ilə ağ çöküntü verir;

* Xager reaktivi (pikrin turşusunun doymamış məhlulu ((NO2)3-

-C6H2OH(2,4,6-trinitrofenol)) ilə sarı çöküntü verir;

* Taninin təzə hazırlanmış 5 %-li məhlulu ilə alkaloidlər müvafiq rənglərdə

olan çöküntülər verir.

 Ümumi çökdürücü reaktivlərlə tərkibində azot elementi saxlayan digər üzvi maddələr də çöküntü əmələ gətirə bilər, kofein və bəzi digər purin alkaloidləri isə bu reaktivlərlə çöküntü vermir.

 **Xüsusi reaksiyalar**$-$ayrı-ayrı alkaloidlərin varlığını və eyniliyini təyin etmək üçün istifadə olunan səciyyəvi reaksiyalardır. Xüsusi reaksiyalar qatı sulfat turşusu, qatı nitrat turşusu, hər iki turşunun qarışığı və digər reaktivlərlə aparılır. Kimyəvi təbiətindən asılı olaraq alkaloidlər bu reaktivlər təsirindən oksidləşmə, dehidratlaşma, formaldehid ilə kondensləşmə reaksiyalarına məruz qalır və nəticədə rəngli və ya flüoressensiyalı məhsullar əmələ gətirir. Bu reaksiyaların əsasında alkaloidlərin kimyəvi quruluşu durur, ona görə də onlar alkaloidlərin qrupunu müəyyən etmək üçün spesifikdir.

 Xüsusi reaksiyalar zamanı aşağıdakı reaktivlərdən istifadə olunur:

* Erdman reaktivi (qatı sulfat və qatı nitrat turşularının qarışığı);
* Frede reaktivi (ammonium-molibdatın qatı sulfat turşusunda olan

məhlulu);

* Marki reaktivi (formaldehidin qatı sulfat turşusunda olan məhlulu);
* Vazitski reaktivi (*p*-dimetilaminobenzaldehidin qatı sulfat turşusunda

olan məhlulu).

Xüsusi reaksiyalara alkaloid molekulundakı əsası nüvəyə və ya funksional qruplara aid təyinatlar da aiddir; məsələn, spesifik mureksid sınağı ilə kofeini və digər purin alkaloidlərini təyin edirlər. Kolxisin alkaloidi mineral turşularla sarı rəng əmələ gətirir. İndol qrupu alkaloidləri (çovdar mahmızı alkaloidləri) 60 %-li sulfat turşusu və *p*-dimetilaminobenzaldehid məhluluilə qarşılıqlı təsirdə olduqda göy-bənövşəyi və ya qırmızı rəng verir.

Tropan qrupu alkaloidlərinin təyinində Vitali-Moren reaksiyasından istifadə olunur. Bu reaksiyanın modifikasiyası kokain alkaloidini təyin etməyə imkan verir.

Tərkibində fenol qrupu olan alkaloidlər (morfin) dəmir-3-xloridlə göy rəng əmələ gətirirlər. Vanilin, indol həlqəsinin təyin edilməsində istifadə edilən reaktivdir.

Natrium-nitroprussid pilokarpin, teofillin, paxikarpin və sferofizin alkaloidləri ilə səciyyəvi rəngli məhsullar verir.

Bitki xammalında alkaloidlərin aşkar edilməsi və keyfiyyət tərkibinin müəyyən edilməsi üçün xromatoqrafiyanın müxtəlif növlərindən istifadə edilir. UB-işıqda alkaloidlər, adətən, abı (tünd göy) və sarı flüoressensiya verir. Xromatoqramları xromogen reaktivlərlə işlədikdə ləkələrin flüoressensiyası dəyişilir və əksər hallarda adi gün işığında görünən rəng əmələ gəlir.

Alkaloidlərin identifikasiyası həmçinin də fiziki (UB-, İQ-, NMR- və PMR-spektroskopiya) və kimyəvi üsullarla həyata keçirilir.

*Miqdari təyini.* Alkaloidli bitki xammalının tərkibində müşayiətedici müxtəlif qrup bioloji fəal maddələrin olması ilə əlaqədar hər bir xammal üçün alkaloidlərin miqdarının təyininə imkan verən fərdi üsul işləyib hazırlamaq lazım gəlir. Üsula alkaloidlərin xammaldan çıxarılması, təmizlənməsi və miqdarının təyini mərhələləri daxildir.

Alkaloidlərin miqdarının təyinini aşağıdakı üsullarla həyata keçirirlər:

* alkaloidlərin bütün formaları üçün (paxikarpin, tropan alkaloidləri,

kokain, platifillin, salsolin, morfin, rezerpin, efedrin və digər alkaloidlərin duzları və əsasları üçün) susuz mühitdə turşu-əsası titrləmə;

* neytrallaşdırma üsulu ilə bir neçə variantda aparılır: a) turşuların

məhlulları ilə alkaloidlərin birbaşa titrlənməsi; b) turşunun artığının qələvi məhlulu ilə geriyə titrlənməsi; c) alkaloidlərin yod məhlulu və ya kompleks əmələ gətirən digər reaktivlə birbaşa titrlənməsi. Bu reaktivlərlə alkaloidlər qarşılıqlı təsirdə olduqda həll olmayan birləşmələr əmələ gətirir. Kofein, teobromin və teofillinin miqdarını həll olmayan duzların, məs., poliyodidlərin və ya nitratların əmələ gəlməsinə görə təyin etmək olar.

* qravimetriya üsulu ilə;
* alkaloidlərin fərdi kimyəvi xassələrinə əsaslanan üsullarla;
* fiziki-kimyəvi üsullarla (fotometriya, polyariqrafiya, polyarimetriya,

spektrofotometriya və d.).

*Bioloji təsiri və tətbiqi.* Təbii alkaloidlərin təsnifatı göstərir ki, onların kimyəvi quruluşları çox rəngarəngdir, ona görə də alkaloidlər geniş spektrli farmakoloji fəallığa malikdirlər. Bəzi alkaloidlərin insan orqanizminə olan təsir mexanizmi yaxşı öyrənilmişdir. Bunlar MSS-nə göstərilən birbaşa və ya reflektor təsirdən, eyni zamanda fermentlərin fəallığına və ya spesifik reseptorlara olan təsirdən ibarətdir.

Təbii alkaloidlər və onların törəmələri tərəfindən reseptorların stimullaşdırılması və ya blokadaya alınması patoloji halların müalicəsinə və ya qarşısının alınmasına gətirib çıxarır. Bəzi alkaloidlər fermentlərin fəallığına güclü təsir göstərir və bu təsir enzimlərin induksiyası və ya fəallığının zəifləməsi ilə bağlıdır.

Analeptik təsirli alkaloidlər uzunsov beyində olan mərkəzləri birbaşa təsir etməklə və ya reflektor yolla oyadırlar. Onları MSS-nin fəaliyyətinin zəifləməsində, asfiksiyada (boğulmada, kollapsda), ürək çatışmazlığında və d. hallarda tətbiq edirlər.

Alkaloidlərin tibbdə tətbiqinin çoxillik təcrübəsi eksperimental yolla yoxlanır ki, bu da yeni effektli dərman vasitələrinin yaradılmasına gətirib çıxarır.

Alkaloidli dərman bitki xammallarının bir qismi apteklərdə ekstemporal dərman vasitələrinin (dəmləmə, bişirmə) hazırlanması üçün istifadə olunur. Alkaloidli xammalların çox hissəsi 100-dən artıq fərdi alkaloidin alınmasına və məcmu şəklində olan dərman preparatlarının (tinkturalar, ekstraktlar, linimentlər, konsentratlar) istehsalına sərf edilir. Fərdi alkaloidlər əsasında da müxtəlif dərman formaları (məhlullar, ampullar, həblər, drajelər) buraxılır.

 Alkaloidlərin farmakoloji fəallığının bütün növlərini qısa şəkildə xarakterizə etmək qeyri-mümkündür, ona görə də dərsliyin müxtəlif bölmələrində alkaloidlərin qruplarının və ya ayrı-ayrı nümayən-dələrinin tətbiqinə dair məlumatlar verilir.

**Alkaloidlərin təsnifatı**

Alkaloidlərin müxtəlif cür təsnifatı mövcuddur:

1. Botaniki və ya filogenetik təsnifat. Bu təsnifat alkaloidlərin bir cins və ya fəsilə bitkilərindən alınmasına əsaslanır (*Solanaceae, Apocynaceae, Papaveraceae* və s. fəsilələr).

2. Farmakoloji təsnifat. Alkaloidlər orqanizmə göstərdiyi təsirə görə təsnif olunur: məs., narkotik analgetiklər, M-xolinomimetiklər, MSS-ni oyadanlar və s.

3. Kimyəvi təsnifat. Bu təsnifat heterotsiklin quruluşuna və alkaloidlərin biosintezinə əsaslanır. Bu qaydalara görə alkaloidləri 3 qrupa bölürlər:

1) Həqiqi alkaloidlər. Bunların strukturunda heterotsiklik halqalar var. Həqiqi alkaloidlər aminturşulardan, bəzən isə nikotin və ya antranil turşusundan biosintez olunur.

2) Protoalkaloidlər. Heterotsiklin yan zəncirində azot saxlayır. Aminturşulardan əmələ gəlir.

3) Psevdoalkaloidlər (izopren alkaloidlər). İzoterpenoid tipinə uyğun olaraq mevalon turşusundan əmələ gəlir. Ona görə də heterotsiklindən asılı olmayaraq bir qrupda birləşir.

Həqiqi alkaloidlər heterotsiklin quruluşuna və aminlərdən biogenetik əmələ gəlmə xüsusiyyətini görə təsnif olunur. Onlar aminturşuların dekarboksilləşməsindən yaranır.

Alkaloidlərin 6 qrupunun biogenetik mənşəyi aminturşular hesab olunur:

$-$ ornitin pirrolidin, pirrolizidin, tropan və bəzi piridin alkaloidlərinin; $-$lizin-xinolizidin və bəzi piperidin alkaloidlərinin; tirozin bir çox izoxinolin alkaloidlərinin; triptamin$-$prekursorindol, xinolin alkaloidlərindən sinxonlar, bəzi piridin və piperidin alkaloidlərinin; histidin$-$pilokarpin tipli imidazol alkaloidlərinin; qlisin və asparagin turşusu isə purin alkaloidinin biosintezində iştirak edir.

Bəzi alkaloidlərin sintezində nikotin turşusu iştirak edir.

Protoalkaloidlərə azot atomunu yan zəncirdə saxlayan alifatik, fenol, tsiklik, politsiklik karbolin birləşmələri aiddir.

Psevdoalkaloidlər (izoprenoid) aşağıdakı kimi təsnif olunur:

* Monoterpen (*Actinidia*);
* Seskviterpen (*Nuphar, Dendrobium*);
* Diterpen (*Aconitum, Delphinum*);
* Triterpen (*Taxus*);

Steroid və ya qlikoalkaloidlər (Solanum, Veratrum, Holarrhena).

Hal-hazırda tibbdə istifadə olunan alkaloid təbiətli preparatlar kimyəvi təsnifata müvafiq olaraq aşağıdakı qruplara bölünür. Bu təsnifatın əsasında karbon-azot skeleti durur:

1. Xinolizin (I) və xinolizidin (II) törəmələri olan alkaloidlər (sitizin,

paxikarpin və s.):



1. Tropan törəmələri olan alkaloidlər (atropin, hiossiamin, skopolamin,

Kokain və s.):



1. Xinolin (xinin) (I) və izoxinolin (tiryək alkaloidləri) (II)) törəmələri

olan alkaloidlər (xinin, exinopsin, qlausin, berberin, qalantamin və s.):



1. İmidazol törəməli alkaloidlər (pilokarpin və s.):

 

1. İndol törəməli alkaloidlər (harmin, strixnin, rezerpin və s.):



1. Purin törəməli alkaloidlər (kofein, teobromin, teofillin və s.):



1. 1-metilpirrolizidin törəməli alkaloidlər (platifillin və s.):



1. Pirrolidin törəməli alkaloidlər (staxidrin, hiqrin və s.):



1. Piridin törəməli alkaloidlər (nikotin, risinin və s.):



1. Piperidin törəməli alkaloidlər (anabazin, lobelin, koniin və s.):

 

1. Molekulunda ekzotsiklik azot olan alkaloidlər (sferofizin, efedrin).

**Pirrolizidin törəməli alkaloidlərin preparatları**

Pirrolizidin tərkibində iki pirrolidin həlqəsi olan kondensə olunmuş heterotsiklik sistemdir. Xaçgülü (*Senecio*) və digər cinslərə aid bitki növlərindən alınan bir sıra alkaloidlərin quruluşunun əsasını 1-metilpirrolizidin və yaxud heliotridan nüvəsi təşkil edir:



 pirrolizidin 1-metilpirrolizidin

 (heliotridan)

1-metilpirrolizidinin kəşfi Q.P. Menşikov və onun əməkdaşlarının işləri ilə əlaqədardır. Bitkilərdə bu qrupa aid alkaloidlərin bir qismi N-oksidlər – 

formasında olur.

Tibb üçün əhəmiyyətli olan heliotridan törəməsi platifillindir. Senesifillin isə kurareyə bənzər təsirli diplasin preparatının istehsalı üçün tətbiq olunur.

**Platifillin-hidrotartrat – Platyphylline Hydrotartrate**

C

H

2

N

O

C

O

C

C

H

C

H

3

O

C

C

C

H

3

O

H

O

C

H

C

H

2

C

H

3

C

H

O

H

C

H

O

H

C

O

O

H

C

O

O

H

.

platifillin-tartrat

M.k. 487,5

C

H

3

N

1-metilpirrolizidin

(heliotridan)

Platifillin-hidrotartrat iki pirrolidin halqasının kondensləşməsindən yaranmış pirrolizidin törəməsidir.

Platifillin və senesifillin ilk dəfə 1935-ci ildə R.A. Konovalova və A.P. Orexov tərəfindən enliyarpaq xaçgülü-*Senecio platyphyllus* DC. bitkisinin kökü və otundan alınmışdır.

Platifillin hidroliz olunduqda aminspirt platinesin (1) və dikarbon turşusu – senesionin (II) alınır.

P

l

a

t

i

f

i

l

l

i

n

-

ə

s

a

s

2

H

2

O

C

H

2

O

H

N

O

H

+

I

C

C

O

O

H

+

C

H

2

C

H

C

H

3

C

H

C

H

3

C

O

H

C

H

3

C

O

O

H

I

I

Beləlikə, platifillin, platinesin spirti ilə senesionin turşusunun əmələ gətirdiyi diesterdir.

Ağ kristal poroşokdur, iysiz və ya zəif özünəməxsus iylidir, acı dadlıdır. Suda asan, 95%-li spirtdə çox az, isti spirtdə orta həll olur, xloroform və efirdə praktik həll olmur.

**Eyniliyinin təyini**

1) 0,01 qr preparatı 5 ml suda həll edir və üzərinə, 2-3 damcı Mayer reaktivi (K2HgI4) əlavə edirlər; ağ çöküntü alınır (üçlü azot atomuna aid təyinat; Dragendorf reaktivi ilə də müsbət reaksiya alınır);

2) 0,01 qr preparatı çini kasada qatı sulfat turşusu və β-naftolla su hamamı üzərində qızdırırlar; yaşıl rəng əmələ gəlir. Reaksiyanın mahiyyəti ondan ibarətdir ki, tartrat turşusuna qatı sulfat turşusu təsirindən qlioksal və formiat turşusu əmələ gəlir.

 Qlioksal tez bir zamanda polimerləşir və fenollarla reaksiyaya daxil olmur. Formiat turşusu isə *β-*naftolla qarşılıqlı təsirdə olaraq kondensləşmə məhsulu əmələ gətirir ki, o da qatı sulfat turşusu təsirindən oksidləşərək yaşıl rəngli aurin boyasını əmələ gətirir:



 qlioksal



 aurin boyası

Bu reaksiya tartratlara aid olub rezorsinlə də aparıla bilər (burada qırmızı-bənövşəyi rəngli aurin boyası alınır). Rezorsinlə olan reaksiya eyniliyə aid ümumi reaksiyalarda göstərilmişdir.

3) Preparatın suda məhluluna 0,1 M AgNO3 məhlulu əlavə edirlər; ağ çöküntü əmələ gəlir. Alınmış çöküntünü iki hissəyə ayırırlar. Onun bir hissəsinə HNO3 əlavə edirlər; çöküntü həll olur. Çöküntünün digər hissəsinə ammonyak məhlulu əlavə edirlər; gümüş güzgü reaksiyası baş verir (tartrat turşusu):

C

O

O

H

C

H

O

H

C

H

O

H

C

O

O

H

+

2 A

g

N

O

3

C

O

O

A

g

C

H

O

H

C

H

O

H

C

O

O

A

g

 + 2

H

N

O

3

C

O

O

H

C

H

O

H

C

H

O

H

C

O

O

H

+

2

A

g

N

O

3

C

O

O

A

g

C

H

O

H

C

H

O

H

C

O

O

A

g

+

N

H

4

O

H

2

A

g

+

N

H

3

+

H

2

O

+

C

O

O

H

C

H

O

H

C

H

O

H

C

O

O

H

4) 0,1 qr preparatı 1 ml suda həll edirlər, üzərinə KCl kristalları, 0,5 ml spirt əlavə edir və sınaq şüşəsinin divarını şüşə çubuqla sürtürlər; duru mineral turşularda və qələvi məhlullarında həll olan ağ çöküntü (kalium-hidrotartrat) alınır.

5) Platifillin hidrotartratın ərimə temperaturu 190-1950C arasında olmalıdır.

6) Preparatın xüsusi fırlatması -380-dən-400-ə qədər olmalıdır (suda olan 5%-li məhlulu).

7) Platifillin mürəkkəb efir olduğundan hidroksam reaksiyasını verir (qırmızı-bənövşəyi rəng alınır). Reaksiyanın mahiyyəti ondan ibarətdir ki, mürəkkəb efirin hidroksilaminlə qarşılıqlı təsiri nəticəsində hidroksam turşusu əmələ gəlir ki, ona da dəmir (III) duzları ilə təsir etdikdə qırmızı-bənövşəyi rəngli dəmir-hidroksamat alınır:

P

l

a

t

i

f

i

l

l

i

n

-

h

i

d

r

o

t

a

r

t

r

a

t

N

H

2

O

H

N

a

O

H

C

H

2

O

H

N

O

H

+

C

H

C

C

H

2

C

H

C

H

3

C

H

C

H

3

C

O

H

C

H

3

C

O

O

H

O

N

H

O

H

+

F

e

H

C

l

3

+

C

H

C

C

H

2

C

H

C

H

3

C

H

C

H

3

C

O

H

C

H

3

C

O

O

H

O

N

H

O

3

F

e

Dəmir-hidroksamat (qırmızı-bənövşəyi)

8)Preparatın üzərinə kalium-bixromat, perhidrolun asetonda məhlulu (1:10)

və xloroform əlavə etdikdə platifillin oksidləşir; nəticədə xloroform təbəqəsi göy rəngə boyanır (platifillin N-oksid və nadxorm turşuları alınır ki, onlar da xloroformu göy rəngə boyayır).

**Təmizliyinin təyini**

1) NTX ilə senesifillinin qatışığı yoxlanılır (1%-dən çox olmamalıdır);

2) Turşuluq göstəricisi yoxlanılır. Preparatın 0,2%-li məhlulunun pH-ı 3,4-4,0 olmalıdır.

3) 0,1 qr preparatı 5 ml suda həll edir və üzərinə 3 damcı 5%-li NH3(və ya 5%-li NaHCO3) məhlulu əlavə edirlər; məhlul şəffaf qalmalıdır.

**Miqdarı təyini**

1) Susuz titrləmə üsulu. 0,4 qr preparatı susuz asetat turşusunda həll edib, 0,1 M HClO4 ilə açıq-yaşıl rəngə kimi titrləyirlər (indikator – bənövşəyi kristal; T=0,04875 qr/ml).

Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur.

2) UB-spektrofotometriya üsulu ilə 220 nm d.u.-da pH göstəricisi 6,2 olan bufer məhlulda aparılır.

3) Neytrallaşma (alkalimetriya) üsulu. Təyinat spirt-xloroform (3:1) mühitində, 0,02 M NaOH məhlulu ilə titrləməklə aparılır (indikator – fenolftalein; T=0,00475 qr/ml).

4) Fotometriya üsulu. Xloroformda həll olan platifillin-tropeolin 000-II assosiatının əmələ gəlməsinə əsaslanır (inyeksiya üçün məhlulu və tabletləri üçün verilmişdir).

5) QMX üsulu ilə aparılır.

Platifillin xolinolitik maddə olub spazmolitik və midriatik təsirlidir. Təsiri atropinə oxşardır, lakin ondan zəifdir. MSS-ni sakitləşdirir. Saya əzələlərin spazmında, onikibarmaq bağırsaq yaralarında (xora), bronxial astmada, hipertoniyada, göz bəbəklərini genişləndirmək üçün işlənir. 0,005 qr-lıq tabletlərdə, 0,2%-li inyeksiya üçün məhlulu 1 ml miqdarında, 0,01 qr-lıq şamları buraxılır.

Platifillin-hidrotartrat tepafillin (Tepaphyllinum) və Palufin (Palufinum) tabletlərinin tərkibinə daxildir.

Preparat möhkəm bağlı qablarda quru yerdə saxlanır.