**Əczaçılıq analizinin müasir üsulları**

Əczaçılıq analizi bioloji fəal maddələrin kimyəvi xüsusiyyətləri, dərman maddəsinin istehsalının bütün mərhələlərində keyfiyyətin qiymətləndirilməsi, stabilliyinin öyrənilməsi, yararlılıq müddətinin müəyyən olunması və dərman formasının standartlaşdırılması məqsədilə aparılan qiymətləndirmələr haqqında elmdir. Əczaçılıq analizi özünün səciyyəvi xüsusiyyətləri ilə digər analiz növlərindən fərqlənir. Belə ki, əczaçılıq analizi zamanı qeyri-üzvi, element-üzvi, radioaktiv və çoxsaylı üzvi birləşmələr kimi müxtəlif kimyəvi təbiətə malik maddələr analiz edilir. Əczaçılıq analizi zamanı həm fərdi dərman maddələri, həm də onların müxtəlif saylı komponentlərlə qarışıqları analiz olunur.

Əczaçılıq analizi qarşıya qoyulan vəzifələrə uyğun olaraq, dərman vasitəsinin keyfiyyətinə nəzarətin müxtəlif formalarından, o cümlədən farmakopeya analizi, dərman maddəsinin istehsalına mərhələli nəzarət, fərdi dərman maddəsinin analizi, ekspress analiz və bioəczaçılıq analizindən istifadə edir.

Əczaçılıq analizinin mühüm tərkib hissəsi farmakopeya analizidir. Farmakopeya analizi dərman maddəsi və dərman formasının Farmakopeya və digər Normativ Sənəddə göstərilən tədqiqi üsullarının cəmindən ibarətdir. Farmakopeya analizinin yerinə yetirilməsi nəticəsində dərman maddəsinin eyniliyi və təmizliyi, həmçinin də dərman formasının tərkibinə daxil olan farmakoloji fəal maddə və digər tərkib hissələrinin miqdarı müəyyən olunur.

Farmakopeya analizinin nəticəsinə əsasən dərman vasitəsinin NS-ə uyğunluğu haqqında yekun rəy verilir. NS-in tələblərinə uyğun olmayan dərman vasitəsinin istifadəsinə icazə verilmir.

Hər hansı dərman preparatının analizi üçün orta nümunə götürülür. Orta nümunə götürməzdən əvvəl dərman preparatının xarici görünüşü, o cümlədən rəngi, iyi, aqreqat halı və necə qablaşdırılması diqqətlə müşahidə olunmalıdır. Əgər preparatın xarici görünüşü onun müxtəlif olmasına işarə edirsə, onda orta nümunə öz aralarında fərqlənən bir neçə nöqtədən götürülməlidir.

Ümumiyyətlə, orta nümunənin götürülmə qaydaları Farmakopeyada xüsusi məqalədə və ya ümumi məqalədə göstərilir.

Əczaçılıq analizinə yüksək tələblər qoyulur. Əczaçılıq analizi kifayət qədər səciyyəvi, dəqiq və həssas olmalı, tədqiq edilən dərman vasitəsi və reaktivlərin minimal miqdarından istifadə edilməklə qısa müddət ərzində yerinə yetirilməlidir.

Üsulun *səciyyəvi* olması maddələr qarışığının tədqiqi zamanı mühüm əhəmiyyət kəsb edir, çünki hər bir komponentin həqiqi qiymətləndirilməsinə imkan verir. Yalnız səciyyəvi analiz üsulları əsas təsiredici maddəni onun parçalanma məhsullarının və digər qatışıqların içərisində təyin etməyə imkan verir.

Üsulun *dəqiq* və *həssas* olması əczaçılıq analizinə olan əsas tələblərdəndir. Dərman maddəsinin təmizliyinin təyinində əsasən yüksək həssaslığa malik üsullardan istifadə etməklə qatışıqların minimal miqdarı müəyyən olunur. Üsulun həssaslığını xarakterizə edən əsas cəhət maddənin *aşkarolunma həddi* hesab olunur. Aşkarolunma həddi analiz zamanı təyin olunan komponentin minimal miqdarıdır.

Üsulun dəqiqliyi onun həqiqi miqdarı ilə, hesablanıb tapılmış miqdarı arasındakı fərqi göstərir.

Dərman istehsalında mərhələli nəzarətin, eləcə də ekspress analizlərin yerinə yetirilməsi zamanı *analizin yerinə yetirilmə müddəti* mühüm əhəmiyyət kəsb edir və analiz üsuluna olan əsas tələblərdən biridir.

Dərman maddələrinin miqdarı təyini zamanı 3 cür *səhvlər* ola bilər: kobud; sistematik və təsadüfi.

*Kobud səhvlər* hesablamaların səhv aparılması və analizin yerinə yetirilməsi zamanı analitikin diqqətsizliyi nəticəsində yaranır və bu nəticələr ləğv olunaraq hesaba alınmır.

*Sistematik səhvlər* analizin nəticələrinin düzgünlüyünə təsir göstərir. Bu cür səhvlərin səbəbi məsələn, maddənin çəkilməsi zamanı onun hiqroskopik olması, ölçü cihazlarının təkmil olmaması, analitikin təcrübəsizliyi və s. ola bilər.

*Təsadüfi səhvlər* analizin dəqiqliyinə təsir göstərir. Əczaçılıq analizi zamanı təyinatların nəticələrinin *düzgünlüyü mütləq xəta* və *nisbi xəta* ilə göstərilir.

Mütləq xəta analiz zamanı alınmış nəticələrlə həqiqi qiymət arasındakı fərqi xarakterizə edir və elə təyinatın nəticələri göstərilən vahidlərlə (faiz, qram, millilitr və s.) də ifadə olunur.

Nisbi xəta – təyinatlar zamanı alınan mütləq xətanın, təyin olunan kəmiyyətin həqiqi qiymətinə olan nisbətinə bərabərdir. Nisbi xəta adətən faizlərlə göstərilir. Fiziki-kimyəvi üsullarla təyinatlar zamanı nisbi xəta, hazırlıq əməliyyatlarının (ölçmə, həlletmə) dəqiqliyini, həmçinin də cihazlarda ölçmələrin yerinə yetirilmə dəqiqliyini göstərir. Fərdi maddələrin təyinini spektrofotometrik üsulla ±(2-3)%, İQ – spektrofotometriya ilə ±(5-12)%, qaz-maye xromatoqrafiya ilə ±(3-3,5)%, potensiometriya ilə ±(0,3-1) % nisbi xəta ilə yerinə yetirmək olur. Bioloji üsulların nisbi xətası 20-30%, hətta 50% ola bilər.

**III.Üzvi dərman maddələrinin eyniliyinin təyini**

Üzvi dərman maddələrinin identifikasiyası məqsədilə istifadə olunan reaksiyaları 3 qrupa bölmək olar:

* ümumi kimyəvi reaksiyalar;
* duzların və kompleks birləşmələrin əmələ gəlməsi ilə nəticələnən reaksiyalar;
* üzvi əsas və onların duzlarının eyniliyinin təyini üçün reaksiyalar.

***I. Ümumi kimyəvi reaksiyalar***

Əczaçılıq analizində üzvi birləşmələrə aid müəyyən analitik effekti olan müxtəlif kimyəvi reaksiyalardan istifadə olunur. Bu reaksiyalar çöküntünün əmələ gəlməsi, qaz buxarlarının xaric olması, rəngli məhsulun əmələ gəlməsi və s. analitik səciyyəvi xüsusiyyətlərə malik olur.

**Nitrolaşma reaksiyaları** aromatik sıradan olan sarı rəngli mono-, di- və trinitro törəmələrin əmələ gəlməsi ilə müşayət olunur:

**H**

**N**

**O**

**3**

**R**

**N**

**O**

**2**

**R**

**2**

**H**

**N**

**O**

**3**

**R**

**N**

**O**

**2**

**N**

**2**

**O**

**N**

**O**

**2**

**H**

**N**

**O**

**3**

**N**

**O**

**2**

**K**

**O**

**H**

**N**

**+**

**O**

**K**

**O**

**-**

Nitrolaşma reaksiya nəticəsində alınan (məhsullar) birləşmələr natrium-hidroksid və yaxud kalium-hidroksidlə qarşılıqlı təsir nəticəsində rəngli duzlar əmələ gətirirlər:

**Nitrozolaşma reaksiyası** nəticəsində rəngli, flüoressensiya verən və yaxud stabil ərimə temperaturuna malik olan nitrozobirləşmələr əmələ gəlir:

**R**

**N**

**H**

**R**

**1**

**+**

**N**

**a**

**N**

**O**

**+**

**H**

**C**

**l**

**R**

**N**

**R**

**1**

**+**

**N**

**a**

**C**

**l**

**+**

**H**

**2**

**O**

**N**

**=**

**O**

**2**

Fenollar rəngsiz, göy-yaşıl (fenol), göy-bənövşəyi (rezorsin) rəngli nitrozo-birləşmələr əmələ gətirir. Fenolların nitrozolaşması və sonradan oksidləşməsi nəticəsində intensiv göy rəngli indofenollar əmələ gəlir:

**O**

**H**

**O**

**H**

**N**

**O**

**O**

**H**

**N**

**O**

**O**

**H**

**N**

**O**

**N**

**a**

**N**

**O**

**2**

**O**

**H**

**f**

**e**

**n**

**o**

**l**

**p**

**-**

**n**

**i**

**t**

**r**

**o**

**z**

**o**

**f**

**e**

**n**

**o**

**l**

**p**

**-**

**x**

**i**

**n**

**o**

**n**

**o**

**k**

**s**

**i**

**m**

**i**

**n**

**d**

**o**

**f**

**e**

**n**

**o**

**l**

**Diazolaşma** və **azobirləşmə reaksiyaları** birli aromatik aminlər və fenolların identifikasiyası məqsədilə istifadə olunur. Azobirləşmələr qırmızı, qəhvəyi və narıncı rəngli məhsullar olub, iki mərhələdə alınır:

1. Diazolaşma mərhələsində diazonium duzu alınır:

**R**

**N**

**H**

**2**

**+**

**(**

**N**

**a**

**N**

**O**

**2**

**+**

**2**

**H**

**C**

**l**

**)**

**-**

**(**

**N**

**a**

**C**

**l**

**+**

**2**

**H**

**2**

**O**

**)**

**R**

**N**

**N**

**C**

**l**

**+**

diazonium duzu

1. Azobirləşmənin və yaxud azoboyanın əmələgəlmə reaksiyası. Bu mərhələdə diazonium duzu fenol və ya aromatik aminlə qarşılıqlı təsirdə olur. Birləşmə hidroksil və ya amin qrupuna görə **orto** və ya **para** vəziyyətlərdə ola bilər, lakin **para** vəziyyətdə daha asanlıqla baş verir:

**A**

**r**

**N**

**N**

**+**

**C**

**l**

**-**

**+**

**O**

**H**

**N**

**a**

**O**

**H**

**A**

**r**

**N**

**N**

**O**

**N**

**a**

**+**

**N**

**a**

**C**

**l**

**+**

**H**

**2**

**O**

**A**

**r**

**N**

**N**

**+**

**C**

**l**

**-**

**+**

**N**

**H**

**2**

**N**

**H**

**+**

**H**

**C**

**l**

**A**

**r**

**N**

**N**

**2**

Fenollarla (naftollarla) azoboyanın əmələ gəlməsi zəif qələvi mühitdə (pH 9,0-10,0), aminlərlə azoboyanın əmələ gəlməsi isə zəif turş mühitdə baş verir. Azobirləşmənin əmələ gəlməsi fenollar və ya aminlərdə elektrondonor - OH və -NH2 qruplarının varlığı ilə əlaqədardır. Belə ki, hidroksil və ya amin qrupu aromatik nüvədə **orto** və **para** vəziyyətlərdə mənfi yük yaradır, bu vəziyyətlərdə olan hidrogenin diazonium kationu ilə elektrofil əvəzlənməsi baş verir və azobirləşmə əmələ gəlir.

Azobirləşmə reaksiyasından fenolların mürəkkəb efirlərinin, birli aromatik aminlərin asetil törəmələrinin (hidrolizdən sonra), eləcə də nitrotörəmələrin identifikasiyasında (hidrogenləşmədən sonra) istifadə edilir.

**Halogenləşmə reaksiyaları (**brom və yod ilə**)** birli aromatik aminlər və fenol törəmələrinin aşkar edilməsi məqsədilə istifadə edilir. Bu birləşmələrin molekulunda olan oksi-və amin qruplar hesabına tribromfenol və yaxud tribromanilin (ağ çöküntü) əmələ gəlir:

**O**

**H**

**r**

**B**

**+**

**3**

**H**

**B**

**r**

**B**

**r**

**3**

**B**

**r**

**2**

**O**

**H**

**B**

**r**

Analoji qaydada triyod törəmələri əmələ gəlir. Fenol və anilin molekulunda para- və ya orto-vəziyyətlərdə olan radikalların hesabına mono- və ya dihalogen törəmələr əmələ gəlir.

**Dehalogenləşmə reaksiyaları** gümüş-nitrat məhlulu ilə halogenli üzvi birləşmələrin qarşılıqlı təsirinə əsaslanır:

R – CH2 *Hal* + AgNO3 → Ag*Hal*↓+ R – CH2 – ONO2

Dehalogenləşmə prosesini natrium-hidroksidin spirtli məhlulunun iştirakı ilə də aparmaq olur:

R – CH2*Hal* + NaOH→Na*Hal* + R – CH2OH

Dehalogenləşməni sink tozunun iştirakı ilə qızdırmaqla da aparmaq olar. Sonra halogenid-iona aid təyinatlar aparılır.

**Kondensasiya reaksiyaları** aldehid və ketonların birli aminlər, hidroksilamin və hidrazinlərlə qarşılıqlı təsirinə əsaslanır və göstərilən qrup üzvi maddələrin identifikasiyası məqsədilə istifadə olunur. Reaksiyanın gedişini ümumi olaraq belə göstərmək olar:

R – COH + H2N – R1 → R – CH = N – R1+ H2O

Aldehidlər birli aminlərlə kondensləşərək sarı, qırmızı və ya narıncı rəngli Şiff əsası duzlarını əmələ gətirirlər:

R1 – COH + [H3N+-R2]Cl-→ [R1-CH=N+H-R2]Cl- + H2O

Bu reaksiya birli aromatik aminlərə aid *Liqnin sınağının* əsasını təşkil edir.

***Liqnin sınağı*.** Preparatın kristallarını və ya məhlulunu adi yazı kağızı üzərinə yerləşdirib üzərinə duru xlorid turşusu əlavə edirlər; sarı–narıncı rəng əmələ gəlir. Liqninin təbiətindən asılı olaraq müxtəlif aromatik aldehidlər (p-oksibenzaldehid, yasəmən aldehidi, vanilin, koniferil aldehidi və b.) əmələ gələ bilər:

**R**

**N**

**H**

**2**

**+**

O

C

H

3

**O**

**H**

**C**

**H**

**H**

**C**

**C**

**O**

**H**

**-**

**H**

**2**

**O**

koniferil aldehidi

**R**

**N**

**O**

**C**

**H**

**3**

**O**

**H**

**C**

**H**

**H**

**C**

**C**

**H**

Şiff əsası

Ketotörəmələr kondensasiya reaksiyası nəticəsində stabil ərimə temperaturuna malik, suda həll olan hidrazonlar və ketoksimlər əmələ gətirir. Aldehidlərin iştirakı ilə gedən oksidləşmə-kondensasiya prosesi əczaçılıq analizində geniş istifadə olunan bir sıra reaksiyaların, o cümlədən ninhidrin reaksiyasının, mureksid və Le Rozen sınaqlarının, aurin boyasının əmələ gəlməsi reaksiyasının və s. əsasını təşkil edir.

**Ninhidrin** reaksiyası α-aminturşular, iminturşular və polipeptidlər üçün ümumi reaksiyadır. Bu birləşmələrdən ayrılan ammonyakla ninhidrin (1,2,3-triketohidrindenhidrat) göy-bənövşəyi rəngli kondensasiya məhsulu-diketohidrindilidendiketohidramin ionu əmələ gətirir:

**O**

**O**

**O**

**+**

**R**

**C**

**H**

**C**

**O**

**O**

**H**

**O**

**H**

**O**

**O**

**H**

**+**

**R**

**C**

**O**

**H**

**+**

**C**

**O**

**2**

**NH2**

**+ NH3↑**

↑

**N**

**O**

**H**

**O**

**O**

**O**

**O**

**H**

**O**

**O**

**O**

**+**

**N**

**H**

**3**

**+**

**H**

**O**

**O**

**O**

**O**

**N**

**O**

**O**

**H**

**Efirləşmə, asilləşmə və hidroliz reaksiyaları.** Spirtlər və karbon turşularının eyniliyinin təyini məqsədilə efirləşmə reaksiyasından, mürəkkəb efirlərin eyniliyinin təyinində isə əks prosesdən–hidroliz reaksiyasından geniş istifadə olunur:

**R**

**1**

**O**

**H**

**+**

**R**

**2**

**C**

**O**

**O**

**H**

**R**

**2**

**C**

**O**

**O**

**R**

**+**

**H**

**2**

**O**

**1**

Efirləşmə reaksiyası dehidratlaşdırıcı maddələrin, məsələn qatı sulfat turşusunun iştirakı ilə aparılır. Hidroliz reaksiyası turş və ya qələvi mühitdə aparılır.

Amintörəmələrin eyniliyi təyinində asilləşmə (xüsusən asetilləşmə) və əks prosesdən – asil törəmələrin hidrolizi reaksiyasından istifadə olunur:

**R**

**1**

**N**

**H**

**2**

**+**

**R**

**2**

**C**

**O**

**O**

**H**

**R**

**1**

**N**

**H**

**C**

**O**

**R**

**2**

**+**

**H**

**2**

**O**

Efirləşmə, asilləşmə və hidroliz reaksiyaları nəticəsində əmələ gələn məhsullar rənginə, iyinə, qaz və ya çöküntü əmələ gəlməsinə, çöküntünün ərimə temperaturuna və s. analitik xüsusiyyətlərə görə identifikasiya edilir.

**Hidroksam sınağı** - molekulunda mürəkkəb efir, lakton, laktam, amid, imid qrupları saxlayan dərman maddələrinin eyniliyi təyini üçün ümumi sınaq reaksiyasıdır. Reaksiya nəticəsində hidroksam turşuları əmələ gəlir:

**H**

**R**

**1**

**C**

**O**

**O**

**-**

**R**

**2**

**N**

**H**

**2**

**O**

**H**

**R**

**1**

**C**

**O**

**N**

**H**

**O**

**H**

**+**

**+**

**R**

**2**

**O**

Hidroksam turşuları dəmir (III) və ya mis (II) ionları ilə qarşılıqlı təsir nəticəsində rəngli duzlar əmələ gətirir:

**R**

**1**

**C**

**N**

**H**

**O**

**H**

**O**

**F**

**e**

**C**

**l**

**3**

**H**

**C**

**l**

**R**

**1**

**C**

**N**

**H**

**F**

**e/3**

**O**

**O**

**3**

**Amidlərin parçalanma reaksiyaları** qələvi məhlullarında qızdırıldıqda baş verir, nəticədə xarakterik iyə malik ammonyak və ya alkilaminlər əmələ gəlir:

**R**

**C**

**O**

**N**

**H**

**2**

**N**

**a**

**O**

**H**

**R**

**C**

**O**

**O**

**N**

**a**

**+**

**N**

**H**

**3**

Birli, ikili və üçlü aminlər analoji şəraitdə parçalanmaya məruz qalır, müvafiq olaraq metilamin, dimetilamin və trimetilamin əmələ gətirirlər:

**R**

**C**

**H**

**2**

**N**

**(**

**C**

**H**

**3**

**)**

**2**

**K**

**O**

**H**

**R**

**C**

**H**

**2**

**O**

**H**

**+**

**H**

**N**

**(**

**C**

**H**

**3**

**)**

**2**

**+**

**K**

**+**

Göstərilən kimyəvi reaksiyalardan aromatik və heterotsiklik turşuların amidlərinin, uretan törəmələrinin, birli ammonium əsasların duzlarının eyniliyinin təyinində istifadə olunur.

Molekullarında ureid qrupu olan atsiklik və tsiklik ureidlər, sulfoturşuların alkilureidləri, quanidin və semikarbazon törəmələri qələvi mühitdə hidrolizə məruz qalaraq ammonyak əmələ gətirirlər. Məsələn, ureidlər:

**R – CO – NH – CO – NH2 2NH3↑ + Na2CO3 + R - COONa**

Əczaçılıq analizində geniş istifadə edilən **piroliz** (quru sınaq şüşəsində termiki parçalanma) reaksiyasını da bu qrupa aid etmək olar. Pirolizdən sulfanilamidlərin, benzodiazepin və piridin törəmələrinin eyniliyinin təyinində istifadə olunur. Göstərilən maddələr piroliz nəticəsində müxtəlif rəngli ərintilər, xarakterik iyli qazlar əmələ gətirirlər.

**Oksidləşmə-reduksiya reaksiyaları**

Əczaçılıq təcrübəsində oksidləşmə reaksiyalarından geniş istifadə olunur. Birli spirtlər, eyniliyinin təyini məqsədilə aldehidlər və turşulara qədər oksidləşdirirlir, sonuncular isə səciyyəvi reaksiyaların köməyilə aşkar olunur:

**R**

**C**

**H**

**2**

**O**

**H**

**O**

**R**

**C**

**O**

**H**

**O**

**R**

**C**

**O**

**O**

**H**

Aldehidlərin reduksiyaedici xüsusiyyətləri “gümüş-güzgü” reaksiyası və Nessler reaktivi ilə müəyyən olunur:

**R**

**C**

**O**

**H**

**+**

**2**

**A**

**g**

**(**

**N**

**H**

**3**

**)**

**2**

**O**

**H**

**2**

**A**

**g**

**+**

**R**

**C**

**O**

**O**

**H**

**+**

**4**

**N**

**H**

**3**

**+**

**H**

**2**

**O**

**R – COH + K2HgI4 + 3KOH → R – COOK + 4KI + Hg↓ + 2H2O**

Aldehidlərin oksidləşmə reaksiyası Felinq reaktivin istifadəsi ilə bağlıdır. Felinq reaktivi mis - sulfat və çaxır turşusunun kalium-natrium duzu məhlullarının qarışığından ibarətdir. Aldehidlərin iştirakı ilə qələvi mühitdə qızdırdıqda mis (I) oksid çöküntüsü əmələ gəlir. Reaksiyanın ümumi sxemini aşağıdakı kimi göstərmək olar:

**R**

**C**

**O**

**H**

**+**

**2**

**C**

**O**

**O**

**N**

**a**

**H**

**C**

**C**

**H**

**C**

**O**

**O**

**K**

**O**

**O**

**C**

**u**

**+**

**2**

**H**

**2**

**O**

**O**

**H**

**C**

**O**

**O**

**N**

**a**

**H**

**C**

**C**

**H**

**C**

**O**

**O**

**K**

**O**

**H**

**2**

**+**

**R**

**O**

**O**

**H**

**+**

**C**

**u**

**2**

**O**

Hidrogenləşmə prosesi sink metalı və xlorid turşusunun qarşılıqlı təsiri nəticəsində əmələ gələn hidrogenin iştirakı ilə baş verir. Bu reaksiyadan doymamış birləşmələrin eyniliyin təyinində, onların doymuş birləşmələrə çevrilməsində və ya nitrobirləşmələri amintörəmələrə reduksiya etdikdə istifadə olunur:

**-CH=CH - –CH2 – CH2 - ;**

**R – NO2 R – NH2**

**II. Duzların və kompleks birləşmələrin əmələgəlmə reaksiyaları.** Üzvi turşuların duzları natrium, kalium, kalsium və s. kationların, həmçinin də üzvi turşu anionlarının (asetat-, salisilat-, tartrat-, sitrat-, benzoat- və digər ionlar) aşkar olunması yolu ilə identifikasiya edilir.

**Asetatlar (CH3COO-)**

A) CH3COOK + H2SO4→CH3COOH + KHSO4

C

H

3

C

O

O

H

+

C

2

H

5

O

H

H

2

S

O

4

C

H

3

C

O

O

C

2

H

5

+

H

2

O

Etilasetatın səciyyəvi iyi vardır.

B) 9CH3COONa + 3FeCl3 + 2H2O→2CH3COOH + 9NaCl +

[Fe3(CH3COO)6(OH)2]+CH3COO-

Təyinat nəticəsində qırmızı-qonur rəng alınır. Alınan rəng mineral turşu təsirindən itir.

**Tartratlar (HOCHCOO-)2**

A) Kaliumda olan A reaksiyası aparılır. Çöküntü spirtdə həll olmadığından 0,5 ml 95%-li spirt götürülür.

B) Tartrat məhlullarını qatı sulfat turşusu və rezorsin kristalları ilə qızdırdıqda albalı-qırmızı rəng alınır.

**C**

**H**

**O**

**H**

**C**

**O**

**O**

**H**

**C**

**H**

**O**

**H**

**C**

**O**

**O**

**H**

**H**

**2**

**S**

**O**

**4**

**t**

**C**

**0**

**H**

**2**

**O**

**+**

**C**

**O**

**2**

**+**

**C**

**O**

**+**

**C**

**O**

**H**

**C**

**H**

**2**

**O**

**H**

**q**

**l**

**i**

**k**

**o**

**l**

**t**

**u**

**r**

**ş**

**u**

**s**

**u**

**n**

**u**

**n**

**a**

**l**

**d**

**e**

**h**

**i**

**d**

**i**

**O**

**H**

**C**

**H**

**2**

**O**

**H**

**C**

**O**

**H**

**+**

**-**

**H**

**2**

**O**

**O**

**H**

**C**

**H**

**C**

**H**

**2**

**O**

**H**

**O**

**H**

**O**

**H**

**O**

**H**

**OH**

**O**

**H**

**O**

**H**

**O**

**H**

**C**

**H**

**2**

**O**

**H**

**C**

**O**

**O**

C) Gümüş ammonium hidroksidin reduksiyası. Qəhvəyi rəng əmələ gəlir, qızdır- dıqda və qaynatdıqda qara rəngli gümüş çöküntüsü alınır:

**H**

**O**

**O**

**C**

**(**

**C**

**H**

**O**

**H**

**)**

**2**

**C**

**O**

**O**

**H**

**+**

**2**

**A**

**g**

**(**

**N**

**H**

**3**

**)**

**2**

**O**

**H**

**H**

**4**

**N**

**O**

**O**

**C**

**C**

**H**

**C**

**H**

**C**

**O**

**O**

**N**

**H**

**4**

**+**

**2**

**A**

**g**

**+**

**2**

**N**

**H**

**3**

**+**

**2**

**H**

**2**

**O**

**O**

**H**

**O**

**H**

H

O

C

C

H

2

C

O

O

C

H

2

C

O

O

C

O

O

-

-

-

3

-

**Sitratlar**

A) Sitratın neytral məhlulu üzərinə kalsium–xlorid məhlulu əlavə edilir; məhlul şəffaf qalır; qaynatdıqda xlorid turşusunda həll olan ağ çöküntü alınır:

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**N**

**a**

**C**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**N**

**a**

**O**

**H**

**C**

**O**

**O**

**N**

**a**

**2**

**+**

**3C**

**a**

**C**

**l**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**C**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**O**

**H**

**C**

**O**

**O**

**2**

**C**

**a**

**3**

**+**

**6**

**N**

**a**

**C**

**l**

kalsium-sitrat

B) Pentabromasetonun əmələgəlmə reaksiyası: Sitratın sulu məhlulu üzərinə 1 ml 10%-li sulfat turşusu və bir neçə damcı brom suyu əlavə edilir; 4-5 dəqiqədən sonra ağ kristallik çöküntü - pentabromaseton əmələ gəlir:

**H**

**O**

**C**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**H**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**H**

**C**

**O**

**O**

**H**

**+**

**O**

**C**

**O**

**2**

**+**

**H**

**2**

**O**

**+**

**C**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**H**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**H**

**O**

asetondikarbon

turşusu

**C**

**B**

**r**

**3**

**C**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**H**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**H**

**C**

**H**

**B**

**r**

**2**

**O**

**2**

**C**

**O**

**2**

**+**

**5**

**H**

**B**

**r**

**+**

**C**

**+**

**5**

**B**

**r**

**2**

**O**

pentabromaseton

Bu çöküntü tədricən həll olur.

**-**

**Benzoatlar (C6H5COO )**

Neytral reaksiyalı benzoat məhlulu üzərinə dəmir-3-xlorid məhlulu əlavə etdikdə çəhrayı-sarı rəngli çöküntü əmələ gəlir:

6C6H5COONa + 2FeCl3 + 10H2O → 3C6H5COOH + 6NaCl +

+ (C6H5COO)3Fe ∙ Fe(OH)3 ∙ 7H2O↓

çəhrayı-sarı

**Salisilatlar (C6H4(OH)COO-)**

Salisilatın **neytral** məhlulu üzərinə 2 damcı dəmir 3-xlorid məhlulu əlavə edirlər; göy–bənövşəyi və ya qırmızı–bənövşəyi rəng alınır, duru xlorid turşusu təsirindən rəng itir və salisil turşusu çökür.

Dəmir (III) ionları ilə salisilatların kompleksi pH–dan asılı olaraq rənglərini dəyişə bilər: pH 2–3 olduqda bu kompleks bənövşəyi rəngli, pH 3–8 olduqda qırmızı rəngli, pH 8–10 olduqda sarı rənglidir.

**C**

**O**

**O**

**O**

**F**

**e**

**+**

**C**

**O**

**O**

**O**

**F**

**e**

**2**

pH 2-3 pH 3-8

dəmir-monosalisilat dəmir-disalisilat

**C**

**O**

**O**

**O**

**F**

**e**

**3**

**3**

**-**

pH 8-10

dəmir-trisalisilat

Molekulunda spirt və ya fenol hidroksili, ikili aminqrupu, imid qrupu və s. olan üzvi dərman maddələri ağır metal ionları ilə suda həll olmayan və yaxud rəngli duzlar və kompleks birləşmələr əmələ gətirir.

**Laktatlar (CH3CH(OH)COO-)**

Laktatın sulu məhlulu üzərinə duru sulfat turşusu və KMnO4 məhlulu əlavə etdikdə qırmızı-bənövşəyi rəng əmələ gəlir. Qızdırdıqda məhlul rəngsizləşir və asetaldehidin iyi hiss olunur:

**5**

**C**

**H**

**3**

**C**

**H**

**(**

**O**

**H**

**)**

**C**

**O**

**O**

**C**

**a**

**+**

**4**

**K**

**M**

**n**

**O**

**4**

**+**

**1**

**1**

**H**

**2**

**S**

**O**

**4**

**2**

**1**

**0**

**C**

**H**

**3**

**C**

**-**

**H**

**+**

**2**

**K**

**2**

**S**

**O**

**4**

**+**

**4**

**M**

**n**

**S**

**O**

**4**

**+**

**1**

**0**

**C**

**O**

**2**

**+**

**5**

**C**

**a**

**S**

**O**

**4**

**+**

**1**

**6**

**H**

**2**

**O**

O

**Qlükonatlar [HOCH2-[CH(OH)]4 – COO-]**

A) Qlükonatın sulu məhlulu üzərinə bir neçə damcı FeCl3 məhlulu əlavə etdikdə açıq-yaşıl rəng əmələ gəlir.

B) Qlükonatın sulu məhlulu üzərinə mis-sulfat və ammonyak məhlulları əlavə olunduqda yaşıl rəng əmələ gəlir:

**H**

**O**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**(**

**O**

**H**

**)**

**4**

**C**

**O**

**O**

**2**

**C**

**a**

**+**

**C**

**u**

**S**

**O**

**4**

**+**

**2**

**N**

**a**

**O**

**H**

**N**

**a**

**2**

**S**

**O**

**4**

**+**

**H**

**O**

**C**

**H**

**2**

**C**

**C**

**C**

**C**

**C**

**O**

**O**

**O**

**H**

**O**

**H**

**O**

**H**

**O**

**H**

**H**

**H**

**C**

**u**

**C**

**a**

**+**

**2**

**H**

**2**

**O**

**2**

Dəmir (III) ionu əczaçılıq analizində geniş istifadə olunan reaktivdir. Fenollarla qarşılıqlı təsir nəticəsində göy, bənövşəyi və ya qırmızı rəngli dəmir-fenoksid ionları əmələ gətirir.

**O**

**F**

**e**

**R**

**2**

**+**

**2**

**C**

**l**

**-**

Molekulunda fenol hidroksili olan bütün üzvi birləşmələr dəmir (III) ionu ilə rəngli komplekslər əmələ gətirir. Dəmir (III) ionları salisilat-, benzoat-, asetat-, qlükonat-, aminsalisilat-ionları, eləcə də flavonoidlər, aminfenollar, 4-oksikumarin, 8-oksixinolin və pirazolon törəmələri ilə rəngli kompleks duzlar əmələ gətirir.

Mis (II) ionları çoxatomlu spirtlərlə (qliserol, aminspirtlər) rəngli komplekslər əmələ gətirir:

**O**

**H**

**O**

**H**

**H**

**H**

**+**

**C**

**u**

**2**

**+**

**O**

**O**

**H**

**H**

**C**

**u**

**+**

**2**

**H**

**+**

Aminspirtlərin molekulunda spirt hidroksili və ikili aminqrupun varlığı, rəngli daxili kompleks birləşmələrin əmələ gəlməsinə şərait yaradır:

**A**

**r**

**C**

**H**

**C**

**H**

**2**

**O**

**H**

**N**

**H**

**R**

**+**

**C**

**u**

**S**

**O**

**4**

**A**

**r**

**C**

**H**

**C**

**H**

**2**

**O**

**N**

**H**

**R**

**2**

**2**

**C**

**u**

**+**

**H**

**2**

**S**

**O**

**4**

**2**

**+**

**-**

Aminturşular mis (II) duzları ilə tünd-göy rəngli birləşmələr əmələ gətirir:

**2**

**R**

**C**

**H**

**C**

**O**

**O**

**H**

**N**

**H**

**2**

**+**

**C**

**u**

**S**

**O**

**4**

**2**

**N**

**a**

**O**

**H**

**N**

**a**

**2**

**S**

**O**

**4**

**+**

**2**

**H**

**2**

**O**

**+**

**+**

**R**

**O**

**C**

**H**

**N**

**H**

**2**

**R**

**O**

**C**

**u**

**O**

**O**

**N**

**H**

**2**

**C**

**H**

Mis (II) ionları sulfanilamidlərlə həllolma dərəcəsinə və rənginə görə fərqli daxili kompleks birləşmələr əmələ gətirir. Reaksiya zamanı mis ionu mütəhərrik hidrogen atomunu əvəzləyir:

**S**

**O**

**2**

**N**

**R**

**N**

**2**

**H**

**S**

**O**

**2**

**N**

**R**

**N**

**2**

**H**

**C**

**u**

Digər ağır metallar da (CO, Ag) sulfanil turşusunun amidləri ilə komplekslər əmələ gətirirlər.

Barbituratlar, hidroksam turşuları və s. mühitin pH-dan asılı olaraq komp- leks birləşmələr əmələ gətirir.

Kalsium ionları sitratlarla qaynadıldıqda ağ rəngli kalsium-sitrat çöküntüsü əmələ gəlir.

Sb(III) ionları retinolla (göy) və erqokalsiferolla (narıncı-sarı) rəngli məhsul- lar əmələ gətirir.

Co-ionları kalsium duzlarının iştirakı ilə barbituratlarla göy-bənövşəyi kompleks birləşmələr əmələ gətirir.

Gümüş ionları molekulunda imid qrupu olan barbituratlarla, eləcə də purin törəmələrilə həll olan duzlar əmələ gətirir:

>NH + AgNO3 → >N – Ag + HNO3

**III. Üzvi əsas və onların duzlarının eyniliyinin təyini üçün reaksiyalar .**

Natrium-nitroprussid molekulunda olan nitrozo qrupun əvəzedilməsi ilə müxtəlif üzvi birləşmələrlə, məsələn ketonlarla rəngli məhsullar əmələ gəlir. Bu reaksiyanı aldehidlər, fenollar, sulfanilamidlər, piridin, izonikotin turşusunun və imidazolun törəmələri, bəzi alkaloidlər və ürək qlikozidləri də verir.

**DƏRMAN MADDƏLƏRİNİN MİQDARI TƏYİNİ ÜSULLARI**

**Dərman maddələrinin kimyəvi üsullarla miqdarı təyini**

Dərman maddələrinin miqdarı təyinində kimyəvi üsullardan geniş istifadə olunur. Miqdarı analizin məqsədi verilmiş fərdi preparatda və ya preparatlar qarışığında müəyyən maddənin miqdarını təyin etməkdir. Dərman vasitələrinin keyfiyyətinə nəzarətin təşkilində miqdarı təyinat müstəsna əhəmiyyət kəsb edir. Analiz edilən maddənin təmizliyini və eyniliyini təyin etdikdən sonra, miqdarı təyini onun kimyəvi xassələrindən asılı olaraq müxtəlif üsullarla aparılır.

Dərmanların miqdarı təyinində əsasən həcmi analiz - titrimetrik analiz üsullarından istifadə edilir. Bununla bərabər qravimetriya (çəki) üsulu, qazometriya üsulu və element analizi də istifadə olunur.

*Çəki üsulu və ya Qravimetriya*

Üsulun mahiyyəti ondan ibarətdir ki, analitik tərəzidə dəqiq çəkilmiş nümunə kütləyə və ya pipet ilə düzgün götürülmüş preparat məhlulunun müəyyən həcminə kimyəvi reaktivlərlə təsir etməklə onun əsas tərkib hissəsini çökdürürlər. Bu çöküntünü süzməklə ayırır, sabit çəkiyə kimi qurudur (bəzən közərdirlər; sonrakı iki çəki arasındakı fərq 0,0005 qr-dan artıq olmamalıdır) və çəkirlər.

Maddənin faizlə miqdarını (P) aşağıdakı düsturla hesablayırlar:

**P=**

burada: **a**- preparatın nümunə kütləsində olan təyin ediləcək komponentin qramlarla kütləsi; **b** – preparatın qramlarla nümunə kütləsidir.

Bəzən **a** kəmiyyətini tapmaq üçün aşağıdakı düsturdan istifadə edirlər:

a=F ∙ j,

burada: **j** – qurudulmuş və ya közərdilmiş çöküntünün qramlarla miqdarı; **F**- çəki faktoru olub, təyin olunacaq tərkib hissəsinin qram-ekvivalentinin çəkilmiş birləşmənin qram-ekvivalentinə nisbəti nəticəsində müəyyən olunur, bu ədəd farmakopeyada təyinatın sonunda göstərilir.

Farmakopeyada çəki üsulu ilə barbituratların, xinin duzlarının, eləcə də üzvi əsas və ya reaksiya nəticəsində suda həll olmayan məhsullar (silisium-volfram birləşmələri, pikratlar və s.) şəklində bəzi dərman maddələrinin miqdarı təyini verilir.

*Qazometriya üsulu* tədqiq edilən dərman maddəsinin uducu məhlulla qarşılıqlı təsirinə əsaslanır. Bu üsuldan qaz halında olan dərman maddələrinin, o cümlədən oksigen, azot oksid, tsiklopropan və s. miqdarı təyinində istifadə olunur.

*Həcmi analiz üsullarına aid ümumi göstərişlər*

Dərman preparatlarının miqdarı təyinində həcmi analiz daha əlverişlidir, çünki təyinat asan və tez yerinə yetirilir. Həcmi analizdə tədqiq olunan maddənin məhlulu titrli məhlullarla, yəni məlum konsentrasiyalı reaktiv məhlulu ilə indikatorların iştirakı ilə işlənilir. Titrləmənin sona çatması (ekvivalentlik nöqtəsi) indikatorun rənginin dəyişməsi ilə təyin olunur. Titrləməyə sərf olunmuş titrli məhlulun millilitrlərlə miqdarına əsasən nümunə çəkidə olan maddənin miqdarı müəyyən olunur.

Həcmi üsullarla preparatların miqdarını təyin etdikdə ilk növbədə preparatın ekvivalenti (E) hesablanmalıdır. Bu məqsədlə maddənin molekul kütləsini onun əsaslığına (turşularda), turşuluğuna (əsaslarda), metal atomlarının ümumi valentinə (duzlarda), oksidləşmə-reduksiya reaksiyalarında oksidləşdiricinin və reduksiya- edicinin 1 molunun aldığı və verdiyi elektronların sayına, bəzi reaksiyalarda isə maddənin 1 moluna sərf olunan titrli məhlulun mollarının sayına bölürlər.

Təyin olunan maddənin məhlulunun titrini (T) tapmaq üçün aşağıdakı düsturdan istifadə edirlər:

T=,

burada: M – molyar kütlə; mol/l – titrli məhlulun konsentrasiyasıdır (hazırda beynəlxalq miqyasda qəbul olunmuş qaydaya görə titrli məhlulların konsentrasiyası mol/l ilə göstərilir).

Təyinat zamanı dəqiq kütlə götürülməlidir. Kütlənin miqdarı farmakopeyada göstərilmişdir. Ümumiyyətlə yaxşı olar ki, nümunə kütlə hesablansın. Hesablanma zamanı alınan kütlə farmakopeyada göstərildiyindən az olarsa təyinat üçün hesablanmış kütlə miqdarında preparat götürülür. Nümunə kütlə (P) aşağıdakı düsturla hesablanır:

P= V∙ T,

burada: *V* – preparatı həll etmək üçün götürülmüş həlledicinin miqdarıdır.

Düzünə titrləmədə yoxlanan məhlulda maddənin faizlə miqdarı (X) aşağıdakı düsturla hesablanır:

burada: *V*- titrli məhlulun ml –lə miqdarı; *K*-titrli məhlulun düzəliş əmsalı; P – təyinat üçün götürülmüş n.k.-nın qramlarla və ya millilitrlərlə miqdarı; *T* – təyin olunan maddənin məhlulunun titridir (1 ml titrli məhlula müvafiq olan maddənin qramlarla miqdarı).

Yoxlanan məhlulda, poroşoklarda və tabletlərdə maddənin qramlarla miqdarı (X) aşağıdakı düsturla hesablanır:

burada: Q – poroşokun və ya miksturanın ümumi kütləsi, tabletlərdə isə bir tabletin orta kütləsidir (i/ü məhlullarda *Q* nəzərə alınmır).

Tabletlərin orta kütləsini təyin etmək üçün 20 tableti 0,001 qr dəqiqliklə çəkib alınmış kütləni 20-yə bölürlər. Hər bir tabletin kütləsinin orta kütlədən fərqlənməsini, yəni kənara çıxmanı təyin etmək lazım gələrsə, onda 20 tableti ayrı – ayrılıqda 0,001 dəqiqliklə çəkməklə hər bir tabletin kütləsi təyin edilir.

Tabletlərin orta kütləsi və hər bir tablet kütləsinin orta kütlədən kənara çıxmasını aşağıdakı düsturla hesablayırlar:

morta =

*∆mi* =

burada: morta – tabletin orta kütləsi;

mi – bir tabletin kütləsi;

∆mi – tabletin kütləsindən kənaraçıxmadır, %-lə ifadə olunur. Aşağıda göstərilən hüdudlarda ayrı-ayrı tabletlərin kütləsinin tabletin orta kütləsindən kənaraçıxmasına yol verilir (artırma üsulu ilə örtülmüş tabletlər müstəsna olmaqla):

* kütləsi 0,1 qr və daha az olan tabletlər üçün ±10%;
* kütləsi 0,1 qr –dan çox və 0,3 qr-dan az olan tabletlər üçün ±7,5%;
* kütləsi 0,3 qr və daha çox olan tabletlər üçün ±5%

Artırma üsulu ilə örtülmüş ayrı–ayrı tabletlərin kütləsində fərq orta kütlədən ±15%-dən çox olmamalıdır.

Ancaq iki tablet, orta kütlədən göstərilən hüdudlardan iki dəfə çox olmamaq şərtilə fərqlənə bilər.

Tabletlərdə dərman maddəsinin miqdarından kənara çıxma dərman maddələrinin dozasından asılıdır və aşağıdakı hüdudlarda olmalıdır (əgər müvafiq farmakopeya məqaləsində başqa göstəriş yoxdursa): doza 0,001 qr-a qədər olduqda ±15%; 0,001-dən 0,01 qr-a qədər olduqda ±10%; 0,01–dən 0,1 qr-a qədər olduqda ±7,5%; 0,1 qr və daha çox olduqda ±5%. Durulaşdırma aparılarsa aşağıda göstərilən düsturlarda sürətdə yoxlanan məhlulun durulaşdırma həcmi (W), məxrəcdə durulaşdırılmış məhluldan titrləmə üçün ml-lə götürülən miqdar (m) qeyd olunur.

Əksinə titrləmə zamanı aşağıdakı düsturdan istifadə olunur:

X%=

Düsturdan göründüyü kimi təyinatda iki titrli məhlul iştirak etdiyindən, artıq miqdarda götürülmüş titrli məhlulun (V1) millilitrlərlə miqdarının onun düzəliş əmsalına (K1) hasilindən ikinci titrli məhlulun (V2) onun düzəliş əmsalına (K2) hasilini çıxırlar.

Titrli (standart) məhlullar üçün düzəliş əmsalını (K) 2 üsulla hesablamaq olar:

1-ci üsul kimyəvi təmiz maddənin nümunə kütləsinə əsaslanır və burada aşağıdakı düsturdan istifadə olunur:



burada:

a – titri müyyən etmək üçün götürülən maddənin qramlarla miqdarı;

T – lazımi molyarlıqda titri təyin etmək üçün götürülən maddənin 1 ml-də olan qramlarla miqdarı;

V – hazırlanmış məhlulun titrləməyə sərf olunan *ml*-lə həcmidir.

2-ci üsul konsentrasiyası məlum olan titrli məhlula əsaslanır və burada aşağıdakı düsturdan istifadə olunur:



burada,

V0 – titri müəyyən etmək üçün götürülən maddə məhlulunun ml-lə həcmi;

V – hazırlanmış məhlulun titrləməyə sərf olunan *ml*-lə həcmi;

K0 – titri müəyyən etmək üçün götürülən maddə məhlulunun düzəliş əmsalıdır.

Bir neçə titrli məhlulun hazırlanmasını və onun düzəliş əmsalının hesablanmasını nəzərdən keçirək:

a) *Xlorid turşusu məhlulunun hazırlanması (0,5 mol/l və yaxud 0,5 n.) 1 ml məhlulda 0,01823 qr hidrogen-xlorid vardır*. 42 ml qatı xlorid turşusunu (sıxlığı 1,19 olan) su ilə 1 l-ə kimi durulaşdırırlar.

*Titrin müəyyən edilməsi.* 5 qr natrium-hidrokarbonatı platin putada çəkib 280-3000 C temperaturda qum hamamı üzərində platin tellə qarışdırmaq şərtilə sabit çəkiyə kimi qızdırırlar.

Alınmış natrium-karbonatdan 0,7 qr çəkib (dəqiq kütlə) 250 ml həcmi olan kolbada 100 ml suda həll edirlər, 2 damcı metiloranj məhlulu əlavə edib hazırlanmış xlorid turşusu məhlulu ilə çəhrayı-narıncı rəngə kimi titrləyirlər. Düzəliş əmsalı 1-ci üsulda göstərilən düstura əsasən hesablanır.

***Misal:*** titrləməyə 27,2 ml hazırlanmış xlorid turşusu məhlulu sərf olunmuşdur. Bu zaman:

,

burada:

0,02650 – 1 ml 0,25 mol/l natrium-karbanat məhlulunda maddənin miqdarı, yəni titridir (T).

2) *Ammonium-rodanid məhlulunun hazırlanması (0,1 mol/l və yaxud 0,1 n)*. 1 ml məhlulda 0,007612 qr ammonium rodanid vardır. 8 qr ammonium-rodanidi suda həll edirlər və su ilə 1 l -ə qədər durulaşdırırlar.

*Titrin müəyyən edilməsi*. 30 ml 0,1 mol/l və yaxud 0,1 n gümüş-nitrat məhluluna (dəqiq həcm) 50 ml su, 2 ml nitrat turşusu, 2 ml dəmir-ammonium zəyi məhlulu əlavə edib hazırlanmış ammonium-rodanid məhlulu ilə sarı-çəhrayı rəngə kimi titrləyirlər. Düzəliş əmsalı 2-ci üsulda göstərilən düstura əsasən hesablanır.

***Misal:*** titrləməyə 29,5 ml ammonium-rodanidin hazırlanmış məhlulu sərf olunmuşdur. Bu zaman:



Bəzi təyinatlarda paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur. Əksər hallarda kontrol təcrübəyə sərf olunan titrli məhlulun miqdarından (V1) əsas təcrübəyə sərf olunan titrli məhlulun miqdarını (V2) çıxırlar (susuz titrləmə zamanı əksinə çıxılır).

Həcmi üsullarda bir çox indikatorlardan istifadə edilir. Həmin indikatorlar haqqında Dövlət Farmakopeyasında müvafiq məlumatlar vardır.

Əczaçılıq təcrübəsində dərman preparatlarının miqdarı analizində aşağıdakı titrimetrik üsullardan istifadə olunur.

***Çökdürücü titrləmə***

Bu üsul çökdürmə reaksiyalarına əsaslanır və çökdürmə üsulu adlanır. Belə ki, müəyyən miqdarda təyin olunan maddə reaktivin titrli məhlulu ilə çökdürülür. Tam çökdürməyə sərf olunan titrli məhlulun həcminə əsasən təyin olunan maddənin miqdarı müəyyən olunur. Analitik təcrübədə ən çox istifadə olunan çökdürmə üsulları aşağıdakılardır:

***Argentometriya*** – gümüş-nitratın titrli məhlulu ilə halogenidlərin (*Hal.*) çökdürülməsinə əsaslanır:

*Hal*- + AgNO3 → Ag*Hal.*↓ +

Argentometriya ilə düzünə titrləmə zamanı indikator kimi kalium-xromat (Mor üsulu) və ya adsorbsion indikatorlar (Fayans üsulu) istifadə olunur.

*2AgNO3* + K2CrO4 → *Ag2CrO4*↓ + *2KNO3*

Mor üsulunda titrləmənin sona çatdığını limonu-sarı rəngin narıncı rəngə çevrilməsi ilə təyin edirlər. Ag2CrO4 çöküntüsü kərpici-qırmızı rənglidir, ancaq titrləmənin sonunda cüzi miqdarda alındığı üçün məhlul narıncı rəngli olur.

Fayans üsulunda titrləmə zamanı üzvi boyaqlar–adsorbsiya olunan indikatorlar, gümüş-halogenidlər tərəfindən ekvivalentlik nöqtəsinin yaxınlığında adsorbsiya olunaraq çöküntünün rəngini dəyişir.

I- +AgNO3 → AgI↓ + NO3

**-**

Əksinə titrləmə (Folqard üsulu) zamanı indikator kimi dəmir-ammonium zəyi istifadə olunur, gümüş-nitratın artığı isə rodanometriya (tiosianometriya) üsulu ilə müəyyən olunur.

Folqard üsulunda titrləmənin sona çatdığını çəhrayı rəngin alınması ilə təyin edirlər. Fe(CNS)3 tünd-qırmızı rənglidir və suda həll olur:

AgNO3 + NH4NCS → AgNCS↓ + NH4NO3

3NH4CNS + NH4Fe(SO4)2 → Fe(CNS)3 + 2(NH4)2SO4

Xloridlərin, bromidlərin müxtəlif duzları Mor üsulu ilə, bromidlər, yodidlər və rodanidlər Fayans üsulu ilə, bromidlər və yodidlər həm də Folqard üsulu ilə təyin olunur.

***Tiosianatometriya***–gümüş ionlarının ammonium-tiosianatla çökdürülməsi reaksiyasına əsaslanır, indikator kimi dəmir-ammonium zəyi isifadə olunur (reaksiyanın sxemi “Argentometriya” bölməsində verilmişdir).

***Merkurimetriya–*** az dissosasiya olunmuş civə (II) duzlarının alınmasına əsaslanır:

Hg2+ + 2Hal- → HgHal.2

Xloridlərin titrlənməsi zamanı indikator kimi difenilkarbazid və ya difenilkarbazon istifadə edilir:

**O**

**N**

**N**

**N**

**H**

**N**

**H**

**H**

**g**

**2**

**+**

**-**

**2**

**H**

**O**

**N**

**N**

**N**

**H**

**N**

**O**

**N**

**N**

**H**

**N**

**N**

**H**

**g**

**2**

difenilkarbazon

Yodidlərin titrlənməsi zamanı titrləmənin sona çatması tetrayodmerkurat – ionun parçalanması nəticəsində qırmızı rəngli civə -2-yodid çöküntüsünün əmələ gəlməsi ilə müəyyən olunur:

**-**

***Merkurometriya*** – civə (I) kationu ilə az həll olan birləşmələr əmələ gətirən halogenidlərin təyini üsuludur. Titrant kimi Hg2(NO3)2 məhlulu, indikator – dəmir -tiosianat istifadə olunur ki, o da ekvivalentlik nöqtəsində civə-I-tiosianatın əmələ gəlməsi hesabına rəngsizləşir:

2[FeNCS]2++ Hg2(NCS)2+2Fe3+

***Turşu-əsas titrləmə və ya Neytrallaşdırma üsulu***

1. ***sulu mühitdə titrləmə***

**Asidimetriya**– əsası xassəli preparatların turşularla titrlənməsinə əsaslanır. Qeyri-üzvi və üzvi turşuların natrium (kalium) duzlarının, eləcə də üzvi əsasların (R3N) təyini üçün istifadə olunur. Titrant kimi xlorid turşusu məhlulu istifadə olunur:

R – COONa + HCl → R-COOH + NaCl

R3N + HCl → [R3N·H+]Cl-

**Alkalimetriya** – qeyri-üzvi və üzvi turşuların, eləcə də üzvi əsasi duzların müxtəlif turşularla təyininə əsaslanır:

HCl + NaOH → NaCl + H2O

R-COOH + NaOH → R-COONa + H2O

[R3N·H+]*A*- + NaOH→R3N + Na*A* + H2O

**Dolayı (əvəzedici) neytrallaşdırma**–molekulunda ikili amin qrupu və yaxud merkaptoqrup olan üzvi əsasların gümüş ionları ilə çökdürülməsi reaksiyasına əsaslanır:

**N**

**H**

**+**

**A**

**g**

**N**

**O**

**3**

**N**

**-**

**A**

**g↓**

**+**

**H**

**N**

**O**

**3**

**R**

**-**

**S**

**H**

**+**

**A**

**g**

**N**

**O**

**3**

**R**

**-**

**S**

**A**

**g**

**+**

**H**

**N**

**O**

**3**

Reaksiya nəticəsində əmələ gələn turşu alkalimetriya üsulu ilə titrlənir.

**Oksim üsulu** hidroksilamin-hidroxloridin keto- törəmələrlə qarşılıqlı təsiri nəticəsində əmələ gələn hidrogen-xloridin ekvivalent miqdarının dolayı yolla neytrallaşdırılmasına əsaslanır:

**C**

**=**

**O**

**+**

**N**

**H**

**2**

**O**

**H**

**C**

**=**

**N**

**-**

**O**

**H**

**+**

**H**

**2**

**O**

**+**

**H**

**C**

**l**

**.**

**H**

**C**

**l**

Bəzən asidimetriya və ya alkalimetriya hər hansı kimyəvi proseslə birlikdə aparılır:

**Efirləşmə** reaksiyası alkalimetriya ilə birlikdə spirtlər və fenolların miqdarı təyinində istifadə olunur. Spirtlər və ya fenollar sirkə anhidridi ilə asetilləşdirilir, sirkə anhidridinin artığı sirkə turşusuna qədər hidroliz olunur, sirkə turşusu isə natrium-hidroksid məhlulu ilə titrlənir:

R – OH + (CH3CO)2O → R – O – COCH3 + CH3COOH

(CH3CO)2O + H2O → 2CH3COOH

CH3COOH + NaOH→CH3COONa + H2O

Paralel olaraq həmin miqdar sirkə anhidridi ilə kontrol sınaq da aparılır.

**Mürəkkəb efirlərin hidrolizi**  asidimetriya ilə birlikdə aparılır. Mürəkkəb efirlər natrium-hidroksidin titrli məhlulu ilə hidroliz olunur, natrium-hidroksidin artığı isə xlorid turşusu ilə titrlənir:

R – COOR1 + NaOH → R – COONa + R1 – OH

NaOH + HCl → NaCl + H2O

Hidroliz turş mühitdə də aparıla bilər. Hidroliz nəticəsində əmələ gələn üzvi turşunu efirlə çıxarış edib, alaklimetriya üsulu ilə titrləyirlər.

1. **susuz mühitdə titrləmə**

Bu üsul ilə zəif turşu və zəif əsası xassəli dərman preparatlarını təyin etmək mümkündür. Susuz mühitdə titrləmədən elə qeyri-üzvi və üzvi maddələri təyin etmək üçün istifadə etmək olar ki, onları sulu mühitdə titrlədikdə ekvivalentlik nöqtəsini təyin etmək çətin olur və ya yoxlanılan maddə suda çətin həll olur.

Əczaçılıq təcrübəsində üzvi birləşmələr olan dərmanların miqdarı təyinində bu üsuldan istifadə olunur. Titrləmə məqsədilə güclü turşu və ya güclü əsas məhlullarından istifadə olunur. Zəif turşu xassəli maddələri (fenollar, barbituratlar, sulfanilamidlər, karbon turşuları və s.) titrləmək üçün əsası xassəli həlledicilərdən, məsələn, dimetilformamid və ya onun benzol ilə qarışıqlarından istifadə edilir. Titrant kimi natrium-hidroksidin metanol və benzolla qarışığı və yaxud natrium-metilat məhlulu, indikator kimi timol-göyü işlənir:

R – OH + O=CH – N(CH3)2 →R – O- + O=CH – NH+ (CH3)2

R – + CH3ONa → R – ONa + CH3

CH3 + O = CH – NH+ (CH3)2 → CH3OH + O = CH – N(CH3)2

Zəif əsası xassəli maddələri titrləmək üçün turşu xassəli həlledicilər, məsələn, asetat və qarışqa turşuları, eləcə də onların asetat anhidridi və xloroformla olan qarışıqlarından istifadə edilir. Titrant kimi perxlorat turşusu, indikator – kristallik – bənövşəyi, tropeolin oo və metil – narıncısı istifadə olunur.

Susuz mühitdə titrləmə zamanı titrləmənin sona çatdığını indikatorların köməyi ilə və ya potensiometriya ilə təyin etmək olar.

**c) Qarışıq həlledicilərdə titrləmə**

Bu üsulla suda çətin həll olan və ya sulu məhlulları zəif turşu (əsası) xassəli dərman maddələri təyin olunur. Bu xassələr etanolun (aseton) iştirakı ilə güclənir.

***Oksidləşmə-reduksiyaya əsaslanan titrləmə***

Oksidləşmə - reduksiyaya əsaslanan üsullar elektronların köçürülməsi ilə əlaqədar proseslərə əsaslanır. Təyinat zamanı istifadə olunan oksidləşdiricilərdən asılı olaraq aşağıdakı üsullar qeyd olunur:

**Yodometriya** üsulu yodun oksidləşdirici, yodid-ionların reduksiyaedici xassələrinə əsaslanır:

I2 + 2*e*- → 2I-

2I- - 2*e*- → I2

Oksidləşmə xüsusiyyətinə malik olan və yaxud yodla müxtəlif məhsullar əmələ gətirən qeyri-üzvi və üzvi maddələrin düzünə titrlənməsi zamanı titrləmə məhlulu kimi yod, indikator-nişasta istifadə olunur. Əksinə yodometriya üsulundan da istifadə olunur, bu zaman yodun artıq qalan hissəsini 0,1 M natrium-tiosulfat məhlulu ilə titrləyirlər:

I2 + 2Na2S2O3 → 2NaI + Na2S4O6

Oksidləşdirici xassəyə malik maddələrin miqdarı təyinində kalium-yodidin reduksiyaedici xassəsindən istifadə olunur, reaksiya nəticəsində ayrılan ekvivalent miqdar yodu natrium-tiosulfatla titrləyirlər.

**Yodxlormetriya** üsulunda titrləmə məhlulu kimi yodmonoxloriddən istifadə olunur. Yodmonoxlorid təsirindən üzvi əsasların yodlu törəmələri alınır, əmələ gələn yod 0,1 M natrium-tiosulfat məhlulu ilə titrlənir:

ICl + KI → I2 + KCl

I2 + 2Na2S2O3 → 2NaI + Na2S4O6

**Yodatometriya** üsulu üzvi birləşmələrin kalium-yodatla oksidləşməsinə əsaslanır. Titrantın artıq miqdarı 0,1 M natrium-tiosulfat məhlulu ilə titrlənir:

KIO3 + 5KI + 6HCl → 3I2 + 6KCl + 3H2O

I2 + 2Na2S2O3 → 2NaI + Na2S4O6

**Permanqanatometriya** üsulu titrant kimi istifadə olunan kalium-permanqanatın turş mühitdə oksidləşdirici xassəsinə əsaslanır:

Mn

Düzünə titrləmə zamanı indikator kimi titrantın özü istifadə olunur, nəticədə bənövşəyi rəng alınır. Əksinə titrləmədə isə titrantın artıq hissəsi yodometriya üsulu ilə müəyyən olunur.

**Bromatometriya** üsulu sərbəst bromun oksidləşdirici xassəsinə və yaxud əvəzetmə reaksiyalarına (mono-, di- və yaxud tribrom törəmələrinin alınması) əsaslanır:

KBrO3 + 5KBr + 6HCl→3Br2 + 6KCl + 3H2O

Düzünə titrləmə zamanı indikator kimi azoboyalardan istifadə olunur ki, onlar da ekvivalent nöqtəsində bromun təsirindən rəngsizləşir (metil-qırmızı). Əksinə titrləmə zamanı ekvivalentlik nöqtəsi titrantın artığına görə (kalium-bromat) yodometriya ilə müəyyən olunur.

**Serimetriya** üsulu serium (IV) duzlarının oksidləşdirici xassəsinə əsaslanır. Belə ki, turş mühitdə onlar 3 valentli seriuma qədər reduksiya olunur:

Ce4++ e-→Ce3+

İndikator kimi difenilamin və o-fenantrolin istifadə olunur. Əksinə titrləmə zamanı titrantın artığı yodometriya ilə təyin olunur:

2Ce(SO4)2 + 2KI→I2 + Ce2(SO4)3 + K2SO4

***Kompleksonometriya***

Bu üsul metal kationların Trilon B (etilendiamintetraasetat turşusunun dinatrium duzu) və yaxud digər kompleksonlarla davamlı və suda həll olan kompleks birləşmələr əmələ gətirməsinə əsaslanır. Metalın valentliyindən asılı olmayaraq , onların kompleksonlarla qarşılıqlı təsiri nəticəsində sadə, stexiometrik nisbətdə (1:1), sabit və suda yaxşı həll olan kompleks birləşmələr - kompleksonatlar əmələ gəlir:

**N**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**N**

**a**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**H**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**N**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**H**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**N**

**a**

**M**

**e**

**2**

**+**

**M**

**e**

**3**

**+**

**N**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**N**

**a**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**N**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**N**

**a**

**M**

**e**

**+**

**2**

**H**

**+**

**N**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**N**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**M**

**e**

**-**

**N**

**a**

**+**

**2**

**H**

**+**

**N**

**a**

**.**

**+**

**+**

**+**

Kompleksonometriyanın əsasını aminpolikarbon turşuları və onların duzları ilə titrləmə təşkil edir.

1945-ci ildə İsveçrə alimi K.Şvarsenbax öz əməkdaşları ilə aminpolikarbon turşularını dəqiq öyrənmiş və onların titrli məhlullarını həcmi analiz üçün təklif etmişdi. Aminpolikarbon turşuları məhlullarda asanlıqla sabit və demək olar ki, dissosiasiya olunmayan kompleks birləşmələr verdiyi üçün Şvarsenbax onları “kompleksonlar” adlandırmışdı.

Kompleksonometrik titrləmədə hazırda məlum kompleksonlardan olan *trilon B* (etilendiamintetraasetat turşusunun dinatrium duzu) geniş tətbiq edilir.

Trilon B ədəbiyyatda dinatrium-edetat, komplekson III, xelaton III adı ilə də məlumdur və şərti olaraq Na2H2Y ∙ 2H2O yazılır. Odur ki, kompleksonometriya bəzən trilonometriya və ya xelatometriya və ya kompleksometriya adlanır.

Kompleksonatlar adətən, kompleks anion tipli birləşmələr olub, metalın valentliyindən asılı olaraq müvafiq yükə malik olur. Məsələn, ikivalentli metalların əmələ gətirdikləri kompleksonatlar – MeY2-, üçvalentli metalların isə - Me olur.

Kompleksonometrik titrləmə zamanı ekvivalentlik nöqtəsində bir an içərisində ionların yox olduğunu təyin etmək üçün metal indikatorlardan istifadə olunur. Belə indikatorlar metal ionları ilə müəyyən pH-da daxili kompleks birləşmələr olan rəngli maddələr əmələ gətirir. Ekvivalent nöqtədə bu komplekslər parçalanır və əmələ gələn sərbəst indikatorun rənginə görə titrləmənin sona çatması müəyyən olunur.

Kompleksonometriyada metal-indikatorlardan turşulu xüsusi xrom qarası (erioxrom T qarası), turşulu tünd xrom göyü, sulfarsazen, 1-(2-piridilazo)-2-naftol (PAN), merkurion (piridoksin azoboyası), pirokatexin-bənövşəyisi, ksilenol-narıncısı, mureksid və başqaları müxtəlif qeyri-üzvi preparatların miqdarı analizində tətbiq olunur.

Beləliklə, kompleksonometrik titrləmənin əsas mahiyyəti ondan ibarətdir ki, müəyyən miqdar yoxlanılan kation olan məhlul üzərinə, müəyyən pH-ı yaratdıqdan sonra, müvafiq indikator əlavə olunur. Bu zaman suda həll olan və nisbətən sabit, rəngli kompleks birləşmə alınır. Həmin məhlulu trilon B ilə titrlədikdə o kationla birləşərək daha sabit, yeni kompleks birləşmə əmələ gətirir. Ekvivalentlik nöqtəsində kationun indikatorla olan kompleksi parçalanır və sərbəst indikator ayrılır. Ona görə məhlulun rəngi sərbəst indikatorun həmin pH-da olan rənginə boyanır.

Əksər kationları düzünə titrləmə ilə təyin etmək mümkündür. Bəzən isə geriyə titrləmədən istifadə edilir.

Geriyə titrləmə üsulunda əvvəl trilon B məhlulundan artıqlaması ilə əlavə edilir, sonra onun qalığının müəyyən pH-da və müvafiq indikatorun iştirakı ilə sink, maqnezium, qurğuşun duzlarının molyar məhlulları ilə təyin edirlər. Titrləmənin sonunda titrli məhluldakı metal ionları ilə indikator birləşib rəngli kompleks verir ki, ona əsasən ekvivalentlik nöqtəsini müəyyən edirlər.

Kompleksonometrik titrləmədə pH-ın müəyyən səviyyədə saxlanmasının əhəmiyyəti böyükdür. Bunun üçün müxtəlif bufer məhlullardan istifadə edirlər.

***Nitritometriya***

Nitritometriya üsulu birli və ikili aromatik aminlərin miqdarı təyinində istifadə olunur və natrium-bromidin iştirakı ilə natrium-nitrit məhlulundan titrant kimi istifadəyə əsaslanır:

NaNO2 + NaBr + 2HCl → O=N-Br + 2NaCl + H2O

*nitrozil-bromid*

Göstərilən şəraitdə birli aromatik aminlərlə turş mühitdə diazobirləşmələr əmələ gəlir:

Ar – NH2 + O=N - Br→Ar – NH – N=O + HBr + HCl→[Ar – N+– – –N] Cl- + H2O

Göstərilən şəraitdə ikili aromatik aminlər N-nitrozobirləşmələr əmələ gətirir:

Ar – NH(R)+O=N – Br→Ar – N(R)NO + HBr

Nitritometriya üsulu ilə təyinatlar zamanı ekvivalentlik nöqtəsi daxili indikatorlar (tropeolin 00, neytral-qırmızı) və xarici indikator (yodnişasta kağızı) vasitəsilə müəyyən edilir.

Daxili indikatorların istifadəsi zamanı ekvivalentlik nöqtəsində onların rənginin dəyişməsi müşahidə edilir.

***Element analizi***

1. **üzvi birləşmələrdə azotun təyini (Keldal üsulu).** Üsulun mahiyyəti ondan ibarətdir ki, tərkibində azot olan üzvi birləşmə əvvəlcədən qatı sulfat turşusu ilə qızdırılmaqla ammonium-hidrosulfata qədər minerallaşdırılır, alınan NH4HSO4, natrium-hidroksid təsirindən parçalanır və əmələ gələn ammonyak qəbulediciyə yığılır, orada olan bor turşusu ilə qarşılıqlı təsirdə olaraq ammonium-tetrahidroksiborat əmələ gətirir:

NH4HSO4 + 2NaOH → NH3↑ + 2H2O + Na2SO4

NH3 + H[B(OH)4]→NH4[B(OH)4].

Alınan birləşmə 0,1 m hidrogen-xlorid turşusu ilə titrlənir:

NH4[B(OH)4]+HCl→NH4Cl + B(OH)3 + H2O

Tərkibində amid qrupu olan maddələrin Keldal üsulu ilə analizi zamanı minerallaşma mərhələsi aparılmayan sadələşmiş variantdan istifadə edilir.

Keldal üsulu ilə təyinatlar Keldal kolbası, buxar qazanı, soyuducu və qəbuledicidən ibarət olan cihazda aparılır.

1. **Kolbada oksigenlə yandırılma üsulu** molekulunda fosfor, kükürd və halogenlər olan dərman maddələrinin analizi üçün istifadə olunur. Yandırılma prosesi içərisi oksigenlə doldurulmuş, istiyə davamlı şüşədən hazırlanan kolbada aparılır. Yandırılma prosesindən sonra əmələ gələn ionlar kimyəvi və ya fiziki-kimyəvi üsullarla təyin edilir.