Əczaçılıq kimyası II.

Miqdarı təyinatın ümumi əsasları.

**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.

1.Fiziki üsullar

2.Kimyəvi üsullar

3.Fiziki-kimyəvi üsullar

4.Bioloji üsullar.

*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=**$\frac{a ∙100}{b},$

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.

***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.

***Tiosianatometriya***–gümüş ionlarının ammonium-tiosianatla çökdürülməsi reaksiyasına əsaslanır.

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

***Merkurometriya*** – civə (I) kationu ilə az həll olan birləşmələr əmələ gətirən halogenidlərin təyini üsuludur.

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

1. ***sulu mühitdə titrləmə***

**Asidimetriya**– əsası xassəli preparatların turşularla titrlənməsinə əsaslanır.

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

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

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

**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.

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

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.

**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.

**Yodxlormetriya** üsulunda titrləmə məhlulu kimi yodmonoxloriddən istifadə olunur.

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

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

**Serimetriya** üsulu serium (IV) duzlarının oksidləşdirici xassəsinə əsaslanır.

***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.

***Nitritometriya***

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

***Element analizi***

**a) 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.

**b) 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.

Fiziki-kimyəvi üsullar maddənin fiziki xassələrinin onun kimyəvi tərkibindən asılı olmasına əsaslanır. Fiziki-kimyəvi üsullar əsasən tez yerinə yetirilməsi, seçici olması, yüksək həssaslığı və avtomatik yerinə yetirilməsi imkanlarına görə fərqlənir. Bu üsullarla dərman maddələrinin eyniliyini, təmizliyini və miqdarını təyin etmək mümkündür. Analiz üçün yoxlanılan maddənin az miqdarı da dəqiq nəticələrin alınması üçün yetərlidir. Göstərilən amillərə görə fiziki-kimyəvi üsulların əhəmiyyəti daha da artır və ayrı-ayrı dərman maddələri və ya dərman qarışıqlarının analizində geniş istifadə olunur.

Fiziki və fiziki-kimyəvi üsulları aşağıdakı qruplara bölmək olar:

* optik üsullar;
* elektromaqnit şüalarının udulmasına əsaslanan üsullar;
* şüanın buraxılmasına əsaslanan üsullar;
* maqnit sahəsinin istifadəsinə əsaslanan üsullar;
* elektrokimyəvi üsullar;
* termiki üsullar;
* bölünmə üsulları.

**Optik üsullar**

Optiki üsullar analiz olunan maddənin və ya onun məhsulu olan maddələrin optik xassələrinə əsaslanır. Optik analiz üsullarına polyarimetriya və refraktometriya aiddir.

***ELEKTROMAQNİT ŞÜALARININ UDULMASINA ƏSASLANAN ÜSULLAR***

***Ultrabənövşəyi və görünən sahələrdə spektrofotometriya***

Tədqiq olunan maddələr tərəfindən monoxromatik elektromaqnit şüalarının (UB- və IQ-sahələrdə) udulmasına əsaslanan spektrofotomerik üsullardan və monoxromatik olmayan şüaların udulmasına əsaslanan kolorimetrik analiz üsullardan istifadə olunur.

Spektrin ultrabənövşəyi və görünən sahəsində spektrofotometriya müəyyən quruluş xüsusiyyətlərinə malik maddələr üçün tətbiq edilə bilər.

**İnfraqırmızı spektrofotometriya**

İnfraqırmızı sahədə udma zolaqlarının təbiəti elektromaqnit şüanı udan maddənin molekuluna daxil olan nüvələrin vəziyyətinin dəyişməsi və tərəddüdlü yerdəyişmələrindən asılıdır. Ona görə də nüvəsinin tərəddüdlü hərəkəti zamanı dəyişilən dipol vəziyyətlərə malik molekullar infraqırmızı sahədə udma xüsusiyyətinə malik olur. İnfraqırmızı spektroskopiyanın tətbiq sahələri UB – sahədən daha genişdir. İQ – spektr, maddənin molekul quruluşunu birmənalı olaraq səciyyələndirir.

**ŞÜANIN BURAXILMASINA ƏSASLANAN ÜSULLAR**

 *Fluoressent üsullar –* üzvi maddələrin və yaxud onların dissosiasiya məhsullarının kimyəvi quruluşundan asılı olaraq, maddələrin UB-işıqda fluoresensiya vermək qabiliyyətinə əsaslanır. Adətən, molekulunda nitro-, nitrozo-, azo-, amid-, karbonil və ya karboksil qrupu olan simmetrik quruluşa malik üzvi maddələr fluoresensiya vermək qabiliyyətinə malik olurlar.

 *Fluorimetriya üsulu* fluoresensiyanın intensivliyinin qatılıqdan xətti asılılığına əsaslanır. Bu üsuldan dərman maddələrinin həm eyniliyi, həm də az miqdar maddələrin miqdarı təyinində istifadə edilir. Maddənin yüksək konsentrasiyasında göstərilən xətti asılılıq pozulur. Maddələrin eyniliyi təyini fluorensensiya verən maddə üçün xarakterik olan işıq şüasının rənginə əsasən aparılır.

 *Atom-absorbsiyası spektrometriya* *üsulu* atomlar tərəfindən şüaların udulmasının rezonans keçidin tezliyinə bərabər tezliklərdə baş verməsinə əsaslanır. Şüalanma katod lampasından başlayır, nümunənin ayrıldığı alovdan keçir, monoxromatorun içərisindən buraxılır və təyin olunan elementin spektrindən ayrılmış rezonans xətti fotoelektrik üsulla ölçülür. Sonra işıq mənbəyindəki şüanın intensivliyinin zəifləməsi ilə analiz olunan maddənin qatılığı arasındakı aslılıq müəyyən olunur.

**MAQNİT SAHƏSİNİN İSTİFADƏSİNƏ ƏSASLANAN ÜSULLAR**

*Nüvə maqnit rezonans (NMR) spektroskopiya üsulu*

 *NMR-və PMR-spektroskopiyalardan*  üzvi dərman maddələrinin obyektiv identifikasiyası məqsədilə, eləcə də maddə və ya qatışıqların nisbi miqdarını müəyyən etmək üçün istifadə edilir. Maddənin eyniliyi standart nümunə ilə müqayisə olunmaqla spektrin daha çox xarakterik siqnallarına əsasən və yaxud spektral ölçülərin tam yığımına əsasən müyyən olunur.

Mass-spektroskopiya (kütlə-spektroskopiya) üsulu ionlaşdırılmış molekul və yaxud molekul fraqmentlərinin ion kütləsinin maqnit və elektrik sahələrində kənara çıxmalara və yaxud kinetik enerjiyə görə təyininə əsaslanır.

**Maddə qarışıqlarının bölünmə üsulları**

Əczaçılıq analizində dərman maddə qarışıqlarının bölünməsi üçün *ekstraksiya*, *xromatoqrafiya* üsulları və *elektroforez* analiz üsulundan istifadə olunur.

***Xromatoqrafik analiz üsulları***

Xromatoqrafiyanın əsasını qarışığın tərkibində olan maddələrin fiziki və ya kimyəvi xassələrindən asılı olaraq iki faza (hərəkətli və hərəkətsiz) arasında bölünərək ayrı-ayrı komponentlərə ayrılması prosesi təşkil edir. Hərəkətli faza–maye və ya qaz; hərəkətsiz faza–bərk daşıyıcı adsorbsiya edilmiş bərk maddə və ya məhluldur.

Xromatoqrafıyada qarışığın komponentlərə bölünməsi adsorbent və həlledicinin təbiətindən asılıdır. Bununla əlaqədar olaraq xromatoqrafiyanın aşağıdakı növləri vardır:

a) adsorbsiya ilə xromatoqrafiya; b) iondəyişdirici xromatoqrafiya; c) bölüşdürücü xromatoqrafiya; d) gel xromatoqrafiyası e) affin xromatoqrafiya.

 Fazaların nisbi hərəkətlərinə görə xromatoqrafik üsullar frontal, sıxışdırıcı və elyent xromatoqrafiyaya bölünür.

 Daşıyıcı fazanın aqreqat vəziyyətinə görə xromatoqrafiya üsulları 2 qrupa bölünür: a) qaz xromatoqrafiyası b) maye xromatoqrafiya.

 Yerinə yetirilmə qaydalarına görə xromatoqrafiya üsulları aşağıdakı qruplara bölünür:

1. Sütun xromatoqrafiyası – bölünmə xüsusi sütunlarda (boru) aparılır.
2. fleş xromatoqrafiya – dərman maddələrinin, təbii və sintetik birləşmələrin, bioloji çıxarışların və s. bölünməsi və təmizlənməsi məqsədi ilə istifadə olunur. Hətta çox kiçik miqdarda (mq-la) olan maddənin də təmizlənməsini təmin edir. Çox sadə və iqtisadi cəhətdən əlverişli olan müasir üsuldur.
3. müstəvi xromatoqrafiya – bölünmə xüsusi kağızlarda (KX) və sorbentin nazik təbəqəsində (NTX) yerinə yetirilir.

Əczaçılıq təcrübəsində analiz məqsədləri üçün iondəyişdirici və bölüşdürücü, qaz, qaz–maye və yüksək effektli xromatoqrafiya üsulları geniş tətbiq edilir.

**Bioloji və mikrobioloji üsullar**

Dərman maddələrinin keyfiyyətinin bioloji qiymətləndirilməsi, onların farmakoloji fəallığı və toksikliyinə əsasən həyata keçirilir. Bəzi dərman preparatlarını fiziki, fiziki-kimyəvi və kimyəvi üsulların köməyi ilə təyin etməklə kifayətlənmək olmur. Çünki bu üsullar preparatın keyfiyyətini və bioloji təsirini tam əhatə edə bilmir. Belə hallarda bioloji və mikrobioloji tədqiq üsullarından istifadə edirlər.

 Bu üsulların köməyi ilə kimyəvi reaksiyalar nəticəsində asanlıqla parçalanan və quruluşu tam aydın olmayan maddələri analiz edirlər.

 Bioloji üsullar preparatların farmakoloji təsir gücünü xarakterizə edir. Bioloji təyinat heyvanlarda (siçanlar, dovşanlar, itlər, pişiklər və s.) onların müəyyən üzvlərində (dərinin hissəsi, uşaqlıq) və hüceyrə qruplarında (qanın formalı elementləri, mikroorqanizmlərin ştammları və s.) aparılır. Antibiotiklərin təyinində isə müəyyən mikroorqanizmlərdən istifadə edirlər.

 Bioloji üsullarla tədqiqatın nəticələrini təsir vahidləri (TV) ilə göstərirlər. Bioloji fəallığın müəyyən edilməsi zamanı yoxlanılan preparatın təsir qüvvəsini bir qayda olaraq, standart preparatların təsiri ilə müqayisə edirlər.

 *Ürək qlikozidli dərman preparatları və dərman bitkilərində* ürək qlikozidlərinin bioloji qiymətləndirilməsi, onların toksiki dozalarda heyvanlarda ürəyin sistolik dayanmasına səbəb olmasına əsaslanır. Üskükotunun müxtəlif növləri, xoruzgülü, inciçiçəyi və strofant xammalı, eləcə də onların əsasında hazırlanan dərman vasitələrinin keyfiyyəti bioloji üsulla qiymətləndirilir.

 Ürək dərmanlarının fəallığını standart preparatların təsiri ilə müqayisə edirlər. Təyinat qurbağalar, pişiklər və ya göyərçinlər üzərində aparılır. Əvvəl standart preparat və yoxlanılan maddə üçün təcrübə heyvanlarının ürəyinin sistolik dayanmasına səbəb olan ən kiçik doza müəyyən olunur, sonra isə 1 qr və ya 1 ml yoxlanılan maddədə təsir vahidləri hesablanır.

*Antibiotiklərin bioloji fəallığı* mikroorqanizmlərin böyüməsinin ləngidilməsinin müqayisəli qiymətləndirilməsinə əsaslanan üsulla müəyyən olunur. Əsasən aqara diffuziya üsulundan istifadə olunur. Üsulun mahiyyəti ondan ibarətdir ki, tədqiq edilən və standart nümunəli antibiotikin məlum konsentrasiyasının test-mikroorqanizmə təsiri müqayisəli qiymətləndirilir. Antibiotikin bioloji fəallığı TV ilə qiymətləndirilir və onun müəyyən kütləsinə müvafiq olur. Əksər antibiotiklər üçün TV 1 mkq fəal maddəyə uyğundur.

*İnsulinin bioloji fəallığı* tədqiq edilən insulin və insulinin standart nümunəsinin hipoqlikemik təsirinin müqayisəli qiymətləndirilməsi ilə müəyyən olunur. Standart nümunə, yüksək təmizliyə malik, fəallığı 1 mq-da 25 TV-dən az olmayan insulindir. Yoxlamalar dovşanlar üzərində aparılır.

*Histaminəbənzər təsirli maddələrin varlığına aid yoxlamalar* heyvanlara ardıcıl, təkrarən, əvvəlcə histamin (0,1 mkq/kq), sonra isə tədqiq edilən maddənin vurulmasına əsaslanır. Eyni zamanda arterial təzyiq də nəzarətdə saxlanılır. Yoxlamalar çəkisi 2 kq-dan az olmayan hər iki cinsdən olan pişiklər üzərində, uretan narkozu ilə aparılır.