

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ
AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

ƏCZAÇILIQ FAKÜLTƏSİ
ƏCZAÇILIQ KİMYASI KAFEDRASI

Əlyazması hüququnda

HƏNİFƏ HACI OĞLU FƏTULLAYEV

**POLİMETİN BİRLƏŞMƏLƏRİNİN ALINMA REAKSİYASI ƏSASINDA
ÇOXKOMPONENTLİ PREPARATLARDA NİKOTİNAMİDİN TƏYİNİ**

HSM 190028 – Əczaçılıq kimyası

MAGİSTR DİSSERTASIYASI

Proqramın rəhbəri: ə.e.d., prof. **H.M. Əliyev**

Elmi rəhbər: ə.e.n., dos. **V.H. İsgəndərov**

B A K I – 2011

M Ü N D Ə R İ C A T

Giriş	4
I HİSSƏ. ƏDƏBİYYAT İCMALI	7
I FƏSİL. TƏRKİBİNDƏ NİKOTİNAMİD OLAN ÇOXKOMPONENTLİ PREPARATLAR HAQQINDA ÜMUMİ MƏLUMAT	7
1.1. Nikotinamidin orqanizmdə rolu	9
1.2. Nikotinamidin sintezi	20
1.3. Nikotinamidin analiz üsulları	23
1.4. Tərkibində nikotinamid olan yeni preparatlar və onların istifadə sahələri	31
II HİSSƏ. TƏCRÜBİ TƏDQİQATLAR	36
Təcrübəyə aid məlumatlar	36
II FƏSİL. TƏDQİQ OLUNAN ÇOXKOMPONENTLİ PREPARATLARDA NİKOTİNAMİDİN EYNİLİK TƏYİNATLARI	38
2.1. Nikotinamidin substansiyada eynilik təyini	39
2.2. Nikotinamidin çoxkomponentli dərman preparatlarında eynilik təyini	39
2.2.1 “ <i>Teravit</i> ” preparatında nikotinamidin xromogen reaksiya əsasında eynilik təyini	40
2.2.2 “ <i>Vitrum performance</i> ” preparatında nikotinamidin xromogen reaksiya əsasında vəsfi təyini	41
2.2.3 “ <i>Mers special dragees</i> ” preparatında nikotinamidin xromogen reaksiya əsasında vəsfi təyini	42
III FƏSİL. TƏDQİQ OLUNAN PREPARATLARDA NİKOTİNAMİDİN MİQDARI TƏYİNİ	43
3.1. Nikotinamidin çoxkomponentli dərman preparatlarında	

miqdari təyini	43
3.1.1. “ <i>Teravit</i> ” preparatında nikotinamidin fotometriya ilə miqdari təyini	43
3.1.2. “ <i>Vitrum performance</i> ” preparatında nikotinamidin fotometriya ilə miqdari təyini	49
3.1.3. “ <i>Mers special dragees</i> ” preparatında nikotinamidin fotometriya ilə miqdari təyini	54
ALINMIŞ NƏTİCƏLƏRİN MÜZAKİRƏSİ	60
NƏTİCƏLƏR	62
ƏDƏBİYYAT	63
XÜLASƏ	71
ƏLAVƏLƏR	72

GİRİŞ

İşin aktuallığı. Tibb təcrübəsində tərkibində nikotinamid olan çoxkomponentli preparatlar geniş istifadə edilir. Son zamanlarda tibb təcrübəsinə tərkibində nikotinamid olan yeni çoxkomponentli preparatlar daxil edilmişdir. Bu preparatlar müxtəlif dərman formalarında bir sıra xəstəliklərin müalicəsində və profilaktikasında (ürək və damar xəstəlikləri, infeksiyon xəstəliklər, sinir sistemi və dəri xəstəlikləri, göz xəstəlikləri, sınıqlar, gec sağalan yaralar, xoralar, yanıqlar, donma, antibiotiklərlə müalicə və kimyaterapiya, immunitetin zəifləməsi, serebrovaskulyar pozulmalar, qidada vitamin və mineral çatışmamazlığı, vitaminlərə yüksək tələbat yarandıqda, keçirilmiş ağır xəstəliklərdən və əməliyyatdan sonra sağalma dövründə, keyfiyyətsiz qidalanma, avitaminozların və hipovitaminozların profilaktikası zamanı) istifadə olunurlar. Bu preparatları komponentlərə ayırmadan tərkibindəki nikotinamidin səciyyəvi, həssəs, asan başa gələn reaksiyaların köməyi ilə təyini aktual məsələlərdəndir.

Polivitaminli preparatlarda nikotinamidin təyini üsullarını seçərkən aşağıdakı amillərə diqqət edilməlidir: üsulun nəzəri əsaslandırılması, selektivlik, dəqiqlik, beynəlxalq tələbatlara cavab verməsi, dərman formalarının fiziki-kimyəvi xüsusiyyətlərinin nəzərə alınması, ən əsası isə dərman preparatını komponentlərə ayırmadan onun eynilik və miqdarı təyinatının aparılması.

Azərbaycan Tibb universitetinin əczaçılıq kimyası kafedrasının əməkdaşları tərəfindən piridoksin - hidroxloridə, nikotin turşusuna və nikotinamidə aid spesifik xromogen reaksiyalar təklif olunmuş və müxtəlif çoxkomponentli preparatların analizində yoxlamadan keçmişdir. Qeyd olunan xromogen reaksiyalar əsasında bu komponentləri bir sıra çoxkomponentli preparatlarda təyin olunmasının mümkünlüyü təsdiq olunmuşdur. Nikotinamidin analizində istifadə olunan spesifik xromogen reaksiya polimetin boyasının alınması reaksiyasıdır. Bu reaksiya yüksək səciyyəviliyə və dəqiqliyə malikdir. Polivitaminli preparatlarda nikotinamidin miqdarı təyini üçün fotokolorimetrik üsul ilk dəfə prof. H.M.Əliyev və

A.S.Beysenbayev tərəfindən təklif olunaraq keçmiş SSRİ Dövlət Farmakopeyası tərəfindən qəbul olunmuşdur.

Apardığımız tədqiqatlar göstərdi ki, müxtəlif çoxkomponentli preparatlarda komponentləri ayırmadan nikotinamidin eyniliyi və miqdarı müəyyənləşdirilə bilər, çünki bu preparatların tərkibindəki digər inqrediyentlər praktiki olaraq təyinata mane olmur.

İşin məqsədi və vəzifələri: İşimizin məqsədi “*Teravit*”, “*Mers special dragees*”, “*Vitrum performance*” kimi mürəkkəb tərkibli preparatları komponentləri ayırmadan nikotinamidin varlığını və miqdarını təyin etməkdir. Bunun üçün, asan yerinə yetirilən və səciyyəvi olan əczaçılıq kimyası kafedrasında hazırlanmış və Farmakopeyanın XI nəşrinə daxil edilmiş xromogen reaksiyadan – polimetin boyasının alınması reaksiyasından istifadə olunacaqdır.

Bu məqsədlə aşağıdakı vəzifələr yerinə yetirilməlidir:

1. “*Teravit*” preparatında nikotinamidin polimetin boyasının əmələgəlmə reaksiyası əsasında varlığını və miqdarı təyini üsulunu işləyib hazırlamaq.
2. “*Mers special dragees*” preparatında nikotinamidin polimetin boyasının əmələgəlmə reaksiyası əsasında varlığını və miqdarı təyini üsulunu işləyib hazırlamaq.
3. “*Vitrum performance*” preparatında nikotinamidin polimetin boyasının əmələgəlmə reaksiyası əsasında varlığını və miqdarı təyini üsulunu işləyib hazırlamaq.

Elmi yenilik. İlk dəfə olaraq “*Teravit*”, “*Mers special dragees*” və “*Vitrum performance*” çoxkomponentli dərman preparatlarının komponentlərini bir-birindən ayırmadan nikotinamidin eynilik və miqdarı təyinatı polimetin boyasının alınması reaksiyası vasitəsilə aparılmışdır.

Praktiki əhəmiyyəti. İşlənib hazırlanmış üsullar əsasında “*Teravit*”, “*Mers special dragees*” və “*Vitrum performance*” preparatlarının tərkibində nikotinamidin eynilik və miqdarı təyini nəzarət – analitik laboratoriyalarda standartlaşdırma məqsədilə istifadə oluna bilər.

Dissertasiyanın həcmi və strukturu. Dissertasiya işi kompüterdə çap edilmiş 71 səhifədən, o cümlədən giriş hissəsindən, 3 fəsildən, nəticələr, ədəbiyyat siyahısı və əlavələrdən ibarətdir.

Dissertasiya işində müvafiq olaraq 7 cədvəl və 4 şəkil verilmişdir. Ədəbiyyat siyahısı 87 mənbədən ibarətdir.



I HİSSƏ

ƏDƏBİYYAT İCMALI

I FƏSİL. TƏRKİBİNDƏ NİKOTİNAMİD OLAN

ÇOXKOMPONENTLİ PREPARATLAR HAQQINDA ÜMUMİ MƏLUMAT

Vitaminlər maddələr mübadiləsinin normal gedişini tənzim və təmin edən müxtəlif kimyəvi quruluşlu üzvi birləşmələr olub, qida rasionunun canlı orqanizmin normal fizioloji fəaliyyəti üçün son dərəcə zəruri və əvəzedilməz mikrokomponeentlərindən biridir. Bu xırdamolekullu birləşmələr orqanizmin strukturunu təşkil edən irimolekullu maddələrin tərkibinə daxil olmur və enerji mənbəyi kimi istifadə edilmir. Vitamin (“həyat üçün zəruri olan amin”) termini təbabətə ilk dəfə 1926-cı ildə Polşa alimi Kazmir Funk tərəfindən gətirilmişdir [36,45].

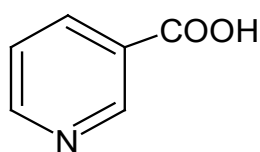
Orqanizmin biokimyəvi və fizioloji proseslərin normal gedişini təmin edən, insan üçün mühüm olan vitaminlərdən biri PP vitaminidir. PP qrupu vitaminlərə nikotin turşusu (nasin) və nikotinamid (niasinamid) aiddir. Nikotinamid maddələr mübadiləsində mühüm rol oynayır, toxuma tənəffüsünü nizamlayan bir sıra fermentlərin kofermentləri nikotinamid törəməlidir [10].

PP vitamini B qrupu vitaminlərinə aiddir və bəzən B₃ vitamini də adlandırılır. Nasin orqanizmdə karbohidratların, yağların və digər maddələrin metabolizmində mühüm rol oynayır. Yüksək dozada qəbul etdikdə niasin hipolipidemik, damargenişləndirici və fibrinolitik təsir göstərir [76].

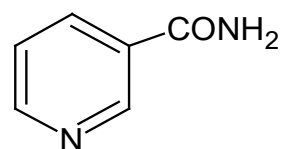
Nikotin turşusu ilk dəfə 1867-ci ildə K.Huber tərəfindən nikotinin xromat turşusu vasitəsilə oksidləşdirilməsi yolu ilə sintez edilmişdir. Lakin o vaxt nikotin turşusunun vitamin funksiyasına malik olduğu məlum deyildi. Bundan 70 il sonra pellaqra xəstəliyinə müalicəvi təsir göstərən bioloji aktiv maddənin məhz nikotin turşusu olduğu eksperimental tədqiqat vasitəsilə sübut edilmişdir. Təsir xüsusiyyətinə görə PP vitamini adlanan (“pellagra preventive” sözlərinin ilk hərfliəri olub, pellaqranın qarşısını alan deməkdir) bu maddə 1926-cı ildə maya

göbələkciklərində (C.Qoldberker) və 1937-ci ildə qaraciyər ekstraktında (K.Elveheym) tapılmışdır. Bundan əvvəl 1904-cü ildə müəyyən edilmişdir ki, maya göbələkciklərinin hüceyrəsiz ekstraktının tərkibində qlükozanın etil spirtinə çevrilməsi prosesində koferment kimi iştirak edən, asanlıqla dializə uğrayan maddə vardır (A.Qarden, U.Yunq); kozimaza adlanan həmin maddənin analoqu 1934-cü ildə məməli heyvanların eritrositlərində də tapılmış və onun nikotin turşusunun amidi (nikotinamid) olduğu sübut edilmişdir (O.Varburq, U.Kristian). Nikotinamid ilk dəfə 1935-ci ildə Varburq və həmkarları tərəfindən at qanı eritrositlərindən ayrılmış enzimlərin tərkibindən alınmışdır. Beləliklə, həm nikotin turşusunun, həm də onun amidinin vitamin xassəli maddələr olduğu aşkara çıxmışdır. Lakin müasir təsəvvürlərə görə, antipellaqra amili əslində nikotinamiddir. Nikotin turşusu isə orqanizmdə nikotinamidə çevrildikdən sonra bioloji fəallıq əldə edir. Yəni nikotin turşusunu PP vitamininin provitamini hesab etmək olar. Əvəzedilməz aminturşu olan triptofan da orqanizmdə nikotin turşusuna çevrilə bilər. Odur ki, triptofan da provitamin hesab olunur.

Kimyəvi strukturuna görə, nikotin turşusuna piridinin karboksil qrupuna malik törəməsi (piridin-3-karbon turşusu) kimi baxmaq olar; nikotinamid isə bu turşunun amididir.



Nikotin turşusu



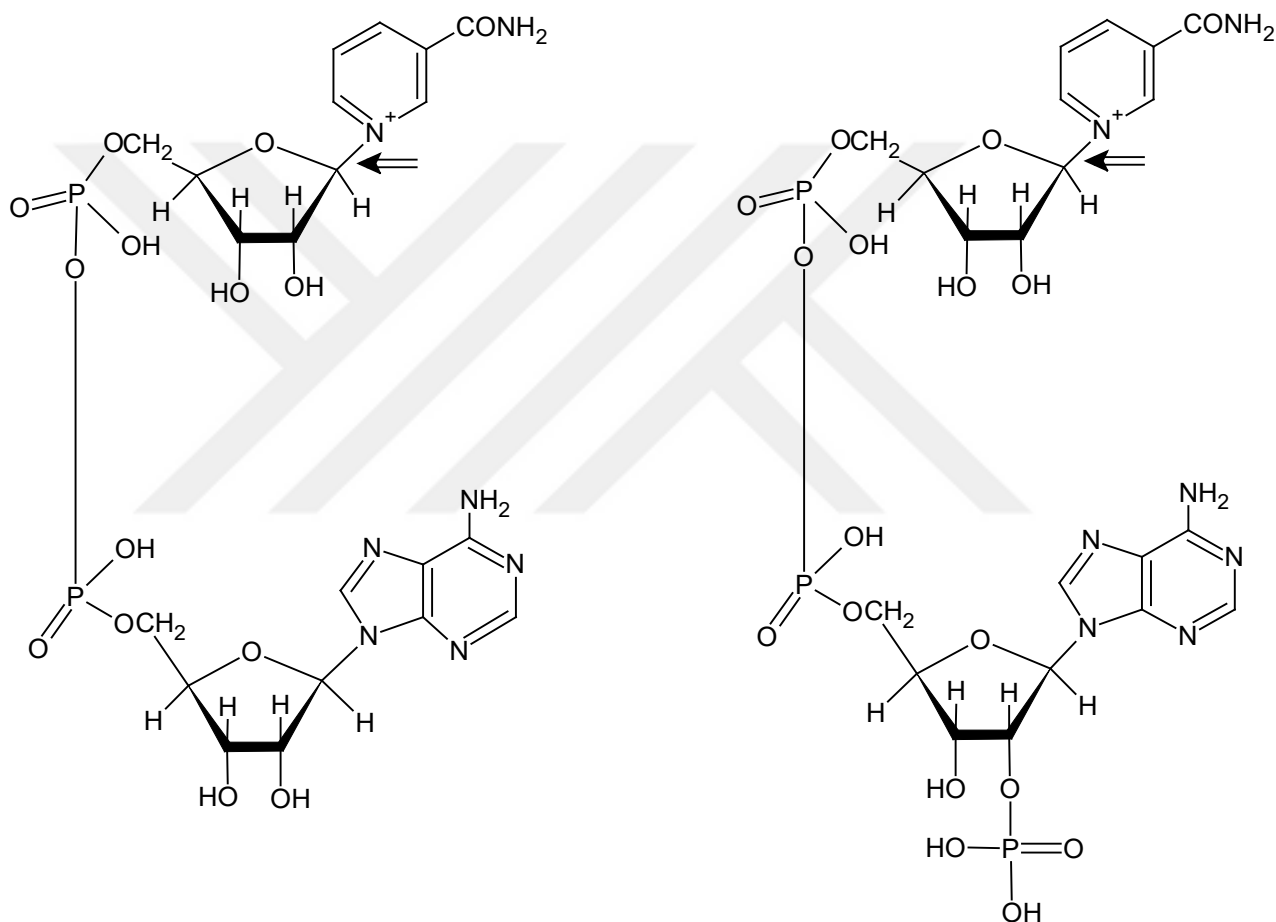
Nikotinamid

Nikotin turşusu ağ kristallik poroşokdur, iysiz və turş dadlıdır. Molekul kütləsi 123,11 qr/mol, ərimə temperaturu 234-237 °C, 1%-li sulu məhlulunun pH-ı 3-dür.

Nikotinamid rəngsiz kristal yaxud ağ kristallik poroşokdur, çox zəif iyli və azacıq acı dadlıdır. Molekul kütləsi 122,13 qr/mol, ərimə temperaturu 129-131 °C, 1%-li sulu məhlulunun pH-ı 6-dır.

1.1. Nikotinamidin orqanizmdə rolu

PP vitamini biokimyəvi proseslərdə NAD və NADF-in tərkibində iştirak edir (Şəkil № 1). Biokimyəvi proseslərdə kifayət qədər mürəkkəb quruluşu olan NAD və NADF-in bütün sahələri deyil, ancaq nikotinamid qalığı iştirak edir. NAD^+ və NADF^+ -in quruluşu aşağıdakı kimidir (ox işarəsi nikotinamid və ADF-riboza arasında β -N-qlikozid rabitəsini göstərir) : [51].



Şəkil № 1. NAD^+ və NADF^+

Bu kofermentlər hüceyrədaxili biokimyəvi proseslərdə olduqca müxtəlif funksiyaları yerinə yetirirlər. Bütün bu funksiyaları 3 qrupa bölmək olar:

1. NAD və NADF oksidləşmə-reduksiya reaksiyalarında hidrogen daşıyıcısı kimi iştirak edir. Onlar karbohidratların, üzvi turşuların, qliserinin və aminturşuların oksidləşməsinin ilk mərhələlərini və Krebs dövrünün müxtəlif

mərhələlərini kataliz edən dehidrogenaza fermentlərinin kofermentləridir. Bundan əlavə, oksidləşən üzvi substratlardan alınan hidrogenin oksigenlə birləşərək, orqanizmi enerji ilə təmin etməsi ilə xarakterizə edilən bioloji oksidləşmə prosesi və mikrosomal oksidləşmə proseslərinin əsasını təşkil edən monooksigenaza reaksiyalarını hidrogenlə bu kofermentlərin hidrogenli birləşmələri təmin edir.

2. NAD və NADF-in reduksiyaya uğramış (hidrogenlə birləşmiş) formaları oksidləşmə-reduksiya reaksiyalarının (xüsusən dehidrogenazaların) allosterik tənzimçiləridir. Məsələn, hüceyrələrdə NADF-in hidrogenləşmiş formasının miqdarı artdıqda Krebs dövranı fermentlərinin (sitratsitaza, izositratdehidrogenaza, malatdehidrogenaza), qlikoliz və qlikoneogenez proseslərinin (piruvatkarboksilaza və fosfopiruvatkarboksilaza fermentləri vasitəsilə) intensivliyi allosterik tənzim mexanizmləri vasitəsilə zəiflədir. NADF-in artıq miqdarı isə qlükoza-6-fosfatdehidrogenaza fermentinin fəallığının azalmasına səbəb olmaqla, karbohidratların pentozamonofosfat yolu ilə katabolizminin sürətini azalda bilər.

3. PP vitamini NAD-ın tərkibində hüceyrə bölünməsinin və toxumaların regenerasiyasının sürətini tənzim edir. Bu, ilk növbədə NAD-ın DNT-liqaza fermenti iştirakı ilə gedən reaksiyalarda substrat kimi iştirak etməsi ilə əlaqədardır. DNT-liqaza DNT-nin replikasiyasında və DNT molekulunun zədələnmiş sahələrinin bərpa edilməsində mühüm rol oynayan fermentlərdən biridir. Buna görə NAD çatışmazlığı hüceyrələrin çoxalmasına və zədələnmiş toxumaların regenerasiyasına mənfi təsir göstərir. Bundan əlavə, NAD xromatin zülalının poli-(ADF)-ribozilləşmə reaksiyalarında istifadə edilən poli-(ADF)-ribozanın sintezinin əsas substratıdır. Bu proses isə hüceyrə nüvəsində nuklein turşularının sintez edilməsi üçün böyük əhəmiyyətə malikdir [9].

Nikotin turşusu və onun törəmələri hiperlipoproteinemiyanın müalicəsində də istifadə olunur (endotel lipoproteyin lipaza fermentini aktivləşdirirlər və nəticədə triqliseridlərin miqdarı azalır) [54].

PP vitamini (B₃ vitamini) əsasən ürək-damar sisteminə təsir göstərir. Bu isə onun hipoxolesterinemik təsir ilə əlaqədərdir. PP vitamininin ürək-damar sisteminə farmakoloji təsiri özünü hər şeydən əvvəl xırda damarların, arteriya və

kapilyarların genişlənməsində göstərir. Bundan başqa, periferik damarların tonusunun güclənməsi və qan dövranının sürətinin artması müşahidə olunur. Nikotin turşusu ürək xəstəlikləri zamanı diuretik təsir göstərir, bu isə yumaqcıq filtrasiyasının sürətlənməsi ilə bağlıdır. Bütün bu müşahidələr belə hesab etməyə imkan verir ki, PP vitamini ürək-damar sistemi xəstəlikləri zamanı effektiv vasitədir. Lakin yadda saxlamaq lazımdır ki, nikotin turşusunun uzun müddət ərzində vena daxilinə yeridilməsi qanda xolesterinin miqdarının artması ilə müşahidə olunur. PP vitamininin ürək-damar sistemi xəstəliklərində təsiri və tibbi istifadəsini belə göstərmək olar:

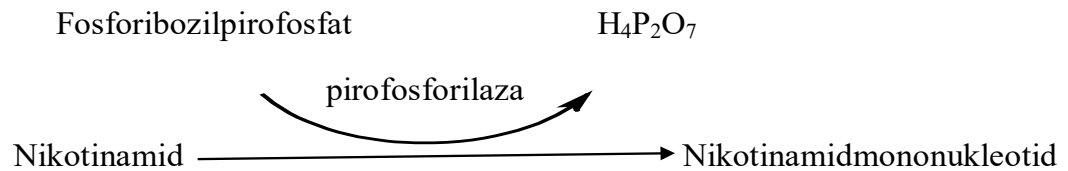
- hüceyrə tənəffüsü proseslərinin tənzimlənməsində, karbohidratlardan və piylərdən enerjinin azad olunmasında iştirak edir, zülalların metabolizmində xüsusi rola malikdir.

- qanın laxtalanmasını ləngidir və onun fibrinolitik fəallığını artırır.

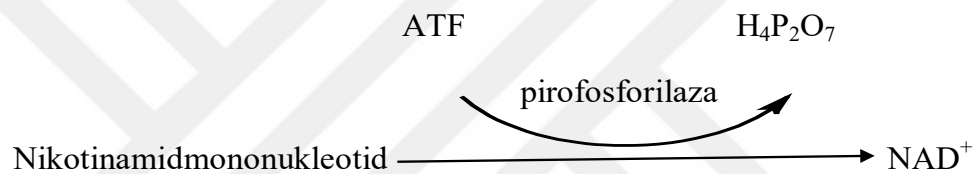
- ürək əzələsinin metabolizmini gücləndirir, miokardın mikrosirkulyasiyasını və oksigenlə təchizatını yaxşılaşdırır, onun yığılma qabiliyyətini gücləndirir.

- ürəyin işemiya xəstəliyinin aterogen dislipidemiya, koronar aterosklerozun, serebral aterosklerozun və ensefalopatiyanın, aortanın obliterik aterosklerozunun, aşağı ətrafların magistral arteriyaların aterosklerozunun müalicəsində təyin olunur [47,49].

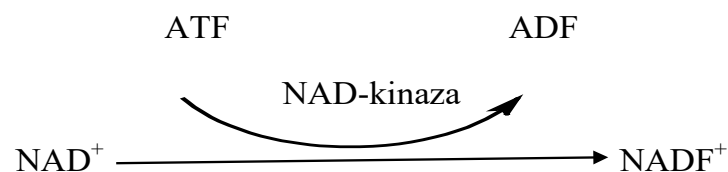
Qidanın tərkibində qəbul edilən PP vitamini (niasin) mədənin dib hissəsinin selikli qişasından və nazik bağırsaqdan əsasən adi diffuziya üsulu ilə sorulub, qan vasitəsilə qaraciyərə və digər toxumalara gətirilir. Nikotin turşusu hüceyrələrə nikotinamidə nisbətən asanlıqla daxil olur; hüceyrələrdə onların cüzi hissəsi sərbəst şəkildə qalır, əksər hissəsi isə NAD və NADF-in sintezinə sərf edilir. Bu prosesin ilk mərhələsində nikotinamidmononukleotid-pirofosforilaza fermentinin katalizatorluğu şəraitində NMN (nikotinamidmononukleotid) sintez edilir [56,66].



Bu mərhələ hüceyrələrin sitoplazmasında həyata keçir. Burada istifadə edilən fosforibozilpirofosfatın tərkibindəki riboza-5-fosfat karbohidratların pentozamonofosfat yolu ilə katabolizmi prosesində sintez edilir. İkinci mərhələdə NMN-in ATF-lə reaksiyası nəticəsində NAD əmələ gəlir. Bu reaksiyalarda katalizatorluq edən NAD-pirofosforilaza fermenti hüceyrə nüvəsində və mitoxondrilərdə olur.

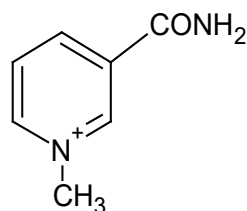


Nüvədə və mitoxondrilərdə sintez edilən NAD-ın bir qismi fəallığı NAD-dan asılı olan fermentativ proseslərdə iştirak edir. Bir qismi isə sitoplazmaya keçərək NAD-kinaza fermentinin iştirakı şəraitində ATF-lə reaksiya nəticəsində NADF-ə çevrilir.



Beləliklə, niasin maddələr mübadiləsinə tənzimedicə təsirini yalnız NAD və NADF-in tərkibində həyata keçirir. Bu kofermentlər hüceyrə membranından kənara çıxmır. Onların katabolizmi prosesində NAD-qlikohidrolaza və NADF-qlikohidrolaza fermentlərinin təsiri altında hidrolitik parçalanması nəticəsində nikotinamid və ADF-riboza əmələ gəlir [31,46].

Hüceyrələrə daxil olmuş və ya NAD və NADF-in hidrolizi nəticəsində sərbəst hala keçmiş nikotinamidin artıq hissəsi metionin və ya xolinin iştirakı şəraitində, metilləşmə reaksiyasına uğrayıb, N¹-metilnikotinamidə çevrilir və orqanizmdə əsasən həmin birləşmənin tərkibində sidiklə xaric edilir:

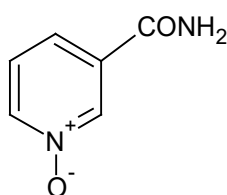


N¹-metilnikotinamid

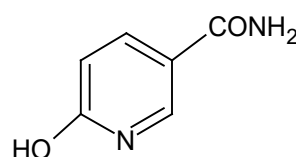
İnsan orqanizmindən 1 gün ərzində sidiklə 7-12 mq N¹-metilnikotinamid xaric edilir. Bəzi yoluxucu xəstəliklər və aclıq bu göstəricinin artmasına, zülallarla zəngin olan qidanın qəbulu isə azalmasına səbəb olur.

Nikotinamidin metaboliti olan N¹-metilnikotinamidin (1-metilnikotinamid) güclü iltihab əleyhinə təsiri vardır, kimyəvi cəhətdən sabitdir və toksiki təsiri yoxdur [50].

Nikotinamidin nisbətən az hissəsi orqanizmdən oksidləşmə məhsulları (nikotinamid-N-oksidi, 6-oxsinikotinamid) şəklində də xaric edilə bilər:



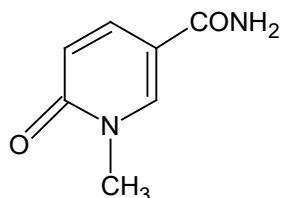
nikotinamid-N-oksidi



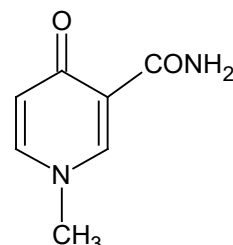
6-oxsinikotinamid

Orqanizmə uzun müddət çox böyük dozada nikotinamid daxil olduqda onun metilləşməsi üçün sərf edilən metionin və xolinə qarşı tələbat artır. Lipotrop xassəyə malik olan metionin və xolinin isə əsasən nikotinamidlə birləşməyə sərf edilməsi fosfolipidlərin sintezinin azalmasına və qaraciyərin piy infiltrasiyasına səbəb ola bilər [26,43].

Orqanizmdə nikotinamidın miqdarı çox olduqda onun çevrilmə məhsulu olan N¹-metilnikotinamid qaraciyərdə oksidləşərək N-metil-2-piridon-5-karboksamidə və N-metil-4-piridon-3-karboksamidə çevrilir:

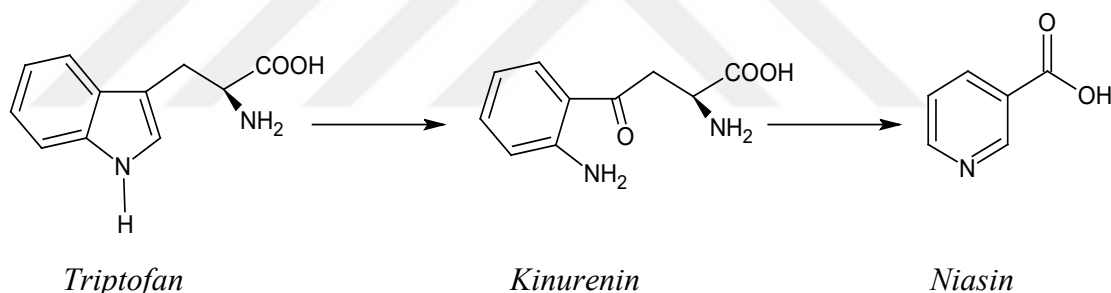


N-metil-2-piridon-5-karboksamid

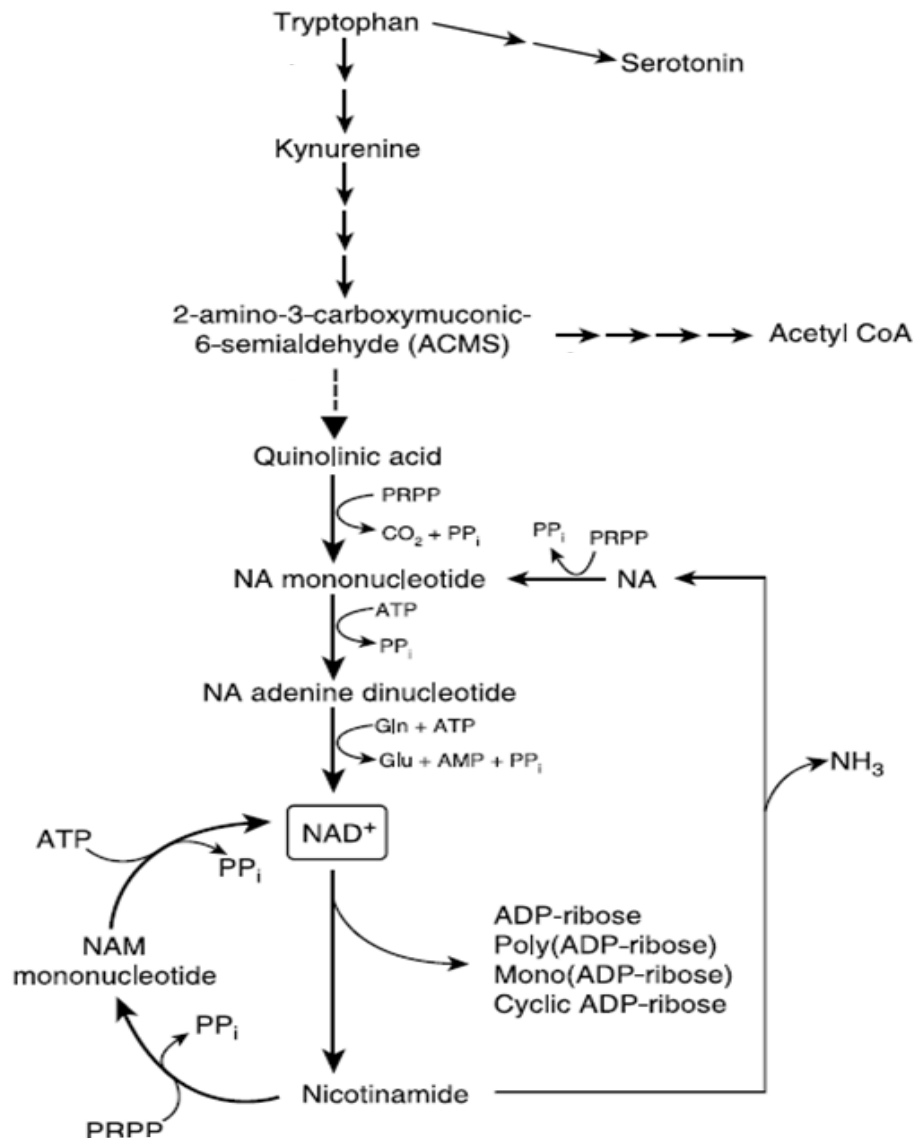


N-metil-4-piridon-3-karboksamid

Orqanizm özünə lazım gələn PP vitamininin çox hissəsini qida maddələrinin tərkibində əldə edir. Lakin insan və heyvan orqanizmində müəyyən miqdarda nikotin turşusu triptofandan sintez edilə bilər [58,63,78].



Orqanizmdə triptofanın əksəriyyəti katabolizmə uğrayaraq kinurenin və 2-amin-3-karboksimukon-6-semialdehidə çevrilir. 2-amin-3-karboksimukon-6-semialdehid isə müəyyən mərhələlərdən sonra asetil KoA və quinolinə çevrilir. Quinolin turşusu isə fosforibozil pirofosfatla reksiyası nəticəsində nikotinamid mononukleotidə çevrilir. Bu proses əsasən qaraciyər və böyrəklərdə baş verir. Buna səbəb quinolin fosforiboziltransferazanın əsasən bu toxumalarda çoxluğu ilə əlaqədardır. Əmələ gələn NAMN (nikotinamidmononukleotid) Preys-Handler yolu ilə NAD-a çevrilir. (Şəkil № 2) [87].



Şəkil № 2. Orqanizmdə triptofandan nikotinamidin sintez edilməsi.

Triptofanın nikotinamidə çevrilməsi qəbul edilən qidada nikotinamid və triptofanın miqdarından asılıdır. Orqanizmdə triptofanın təqribən 1/60 hissəsi nikotinamidə çevrilir. Triptofanın katabolizmi orqanizmdə PP vitamininin miqdarında əhəmiyyətlidir. Triptofandan sintez edilən nikotin turşusu bağırsağın mikroflorasının həyat fəaliyyəti məhsulları arasında vardır. Beləliklə, PP vitamini çatışmazlığı zamanı inkişaf edən pellaqra xəstəliyi qidada nikotin turşusunun deyil, həm də triptofanın azalması nəticəsində törənə bilər. Qidanın tərkibində leysin aminoturşusunun çox olmasının da pellaqra xəstəliyinin inkişafında müəyyən rol

var. Çünki leysin niasinin koferment forması olan NADF-in endogen sintezini ləngidir [69,71].

Orta yaşlı insan orqanizminin nikotin turşusuna gündəlik tələbatı 16-28 mq-a bərabərdir; uşaq orqanizmi bundan bir qədər az – gündə 20 mq-a qədər nikotin turşusu qəbul etməlidir (hamilə qadınların qida rasionuna əlavə olaraq 2mq, süd verən anaların qida rasionuna isə əlavə olaraq 5mq PP vitamini əlavə edilməlidir). Qida zülallarının tərkibində triptofan aminturşusunun miqdarı çox olduqda nikotin turşusuna tələbat azalır. Lakin müxtəlif ölkələrdə müxtəlif normalar mövcuddur. Bu halda gündəlik görülən işə, işin xüsusiyyətinə, cinsə, yaşa, hamiləlik faktoruna önəm verilir (cədvəl № 1) [65,68,85].

Cədvəl № 1. Müxtəlif ölkələrdə niasinin gündəlik qəbulu

Yaş	Niasinin gündəlik qəbulu (mq)			
	İngiltərə 1991	Avropa Birliyi 1993	ABŞ/Kanada 1998	ÜST 2001
0-6 ay	3	-	2	2
6-9 ay	4	5	4	4
10-12 ay	5	5	4	4
1-3 yaş	8	9	6	6
4-6 yaş	11	11	8	8
7-8 yaş	12	13	8	12
Kişilər				
9-10 yaş	12	13	12	12
11-13 yaş	15	15	12	16
14-15 yaş	15	15	16	16
16-18 yaş	18	18	16	16
19-50 yaş	17	18	16	16
>50 yaş	16	18	16	16
Qadınlar				
9-10 yaş	12	13	12	12
11-13 yaş	12	14	12	16
14-15 yaş	14	14	14	16

16-18 yaş	14	14	14	16
19-50 yaş	13	14	14	14
>50 yaş	12	14	14	14
Hamiləlik dövrü	12	14	18	18
Laktasiya dövrü	16	16	17	17

Orqanizmin nikotin turşusu ilə təmin edilməsində ərzaq maddələrindən ətin və xüsusən qaraciyərin və balığın böyük əhəmiyyəti vardır. Sütün və yumurtanın tərkibində nikotin turşusu cüzi miqdarda olur. Bəzi bitki mənşəli ərzaq maddələri də (paxlalılar, qarabaşaq, qara çörək və s.) nikotin turşusu ilə zəngindir. Lakin onların tərkibində olan nikotin turşusunu orqanizm çətinliklə mənimsəyir. Qarğıdalıdan ərzaq maddəsi kimi geniş istifadə edilən ərazilərdə pellaqra xəstəliyinin profilaktikası üçün qarğıdalının bişirilməmişdən əvvəl əhəng suyu (kalium-hidroksidin zəif məhlulu) ilə isladılmasının böyük əhəmiyyəti vardır. Çünki bu zaman qarğıdalının tərkibində birləşmiş vəziyyətdə olan nikotin turşusu sərbəst hala keçir və bağırsaqlardan asanlıqla sorulur.

Konservləşdirmə, dondurulma, qurudulma qida maddələrinin tərkibindəki PP vitamininin miqdarına çox az təsir göstərir. Bişirilmə və qızdırılma isə onun miqdarını 15-20% azaldır.

Orqanizmdə PP vitamininin çatışmazlığı zamanı pellaqra xəstəliyi yaranır. PP vitamini bu xəstəliyin müalicəsində geniş istifadə olunur. Pellaqra xəstəliyinə adətən qidalanmada qarğıdalıdan çox istifadə edilən ölkələrdə daha çox rast gəlinir. Bunun 2 əsas səbəbi vardır:

1. Qarğıdalı zülalının tərkibində triptofan aminturşusu olduqca azdır.
2. Qarğıdalının tərkibində çoxlu miqdarda nikotinamid olsa da, orqanizm onu mənimsəyə bilmir, çünki burada nikotinamid həzm sistemində parçalanmayan birləşmələr şəklində olur.

Pellaqra xəstəliyinin 3 əsas kliniki əlaməti var: dəri örtüklərinin iltihabı (dermatit), ishal (diareya), mərkəzi sinir sisteminin zehni fəaliyyət pozulması ilə müşayiət edilən xroniki residiv verici zədələnmələri (demensiya). Bu əlamətlərin

hər üçünü ifadə edən terminlər “D” hərfi ilə başlandığına görə, pellaqraya “üç D” xəstəliyi də deyilir. Bu əlamətlərdən başqa, pelaqralı xəstələrdə anemiya, miasteniyə və miokardiodistrofiya da təzahür edə bilər.

Bundan başqa, nikotinamid şəkərli diabet xəstəliyinin yüngül formalarında, ürək və qaraciyər patologiyalarında, mədə və onikibarmaq bağırsağın xora xəstəliyində, enterokolitlər zamanı da geniş istifadə edilir. PP vitamini qan damarlarını genişləndirici və hipolipidemik təsir effektinə (qanda xolesterinin ASLP-in miqdarını azaltmaqla, YSLP-in miqdarını artırır) də malikdir. PP vitaminindən pellaqra xəstəliyinin müalicə və profilaktikasında, eləcə də baş beyin və periferik damarların spazmında, gec sağalan yaralar və xoralar zamanı, üz sinirinin nevritində, yoluxucu xəstəliklər zamanı və mədə-bağırsaq traktı patologiyalarında (hipoasid gastritlər, kolitlər) geniş istifadə olunur [24,81].

Nikotin turşusu daxilə (yeməkdən sonra) və parenteral yolla orqanizmə yeridilir. Nikotin turşusunun təyini zamanı uzun və gövdənin yuxarı hissələrinin qızarması, başgicəllənmə, başa qan axını hissi, dəridə səpgilər və paresteziya halı müşahidə edilə və hətta ortostatik kollaps halı (xüsusən, acqarına qəbul etdikdə) inkişaf edə bilər. Preparatın uzunmüddətli qəbulu qaraciyərin distrofiyasına səbəb ola bilər, eləcə də qanda sidik turşusunun miqdarını artırır və qlükozaya qarşı tolerantlıq halını pisləşdirə bilər. Nikotin turşusu ilə müalicə kursu müddətində gündəlik qida rasionuna metioninlə zəngin qida məhsullarının əlavə edilməsi, metionin və digər lipotrop maddələrin istifadəsi məsləhət görülür. PP vitamininin digər preparatı nikotinamid məhlul halında neytral reaksiyalı olduğuna görə ki, inyeksiyalar zamanı praktiki olaraq yerli reaksiyalar törətmir və güclü damargenişləndirici təsire malik deyildir. Odur ki, nikotinamiddən istifadə zamanı uzun qızarması, başa qan axını hissi kimi arzuolunmaz əlavə effektlər demək olar ki, müşahidə olunmur. Nikotinamiddən damar genişləndirici vasitə kimi istifadə olunmur. Nikotinamidə daxilə və parenteral təyin olunur [19,48].

Nikotinamid ağ kristallik poroşokdur çox zəif iyli və azacıq acı dadlıdır. Suda və spirtde asan, efir və xloroformda isə çox zəif həll olur. Suda məhlulu neytral reaksiyalıdır. Ərimə temperaturu 128-131°C-dir. Nikotin turşusu ağ

kristallik poroşokdur, azacıq turş dadlıdır, suda və spirtdə çətin, efirdə çox az, isti suda isə həll olur. Ərimə temperaturu 234-238°C-dir [22,37,57]. Nikotinamid müxtəlif dərman formalarında (poroşok, draje, tablet, 1-2,5-5%-li inyeksiya məhlulu) işlənir. Inyeksiya məhlulu venaya, əzələyə və ya dəri altına yeridilir. Məhlulları neytral reksiya ilə olduğu üçün inyeksiyaları qıcıqlandırıcı təsir göstərmir. Nikotin turşusu poroşok, tablet və 1%-li inyeksiya məhlulu formasında buraxılır. Nikotin turşusunun inyeksiya məhlulu natrium-hidrokarbonatın köməyi ilə hazırlanır. Çünki natrium-nikotinat suda asan həll olur, pH-ı 5-7-dir, odur ki, inyeksiya zamanı toxumalara qıcıqlandırıcı təsir göstərmir. Əslində bu inyeksiya məhlulu natrium-nikotinatın 0,17%-li məhlulu olub 0,1%-li nikotin turşusuna uyğun gəlir və dəri altına, əzələyə və ya venaya yeridilməklə işlənir. Nikotin turşusu da işıqdan qorunmaqla saxlanılır. Farmakopeya tərəfindən aşağıdakı preparatlar qəbul olunub:

1. Nikotin turşusunun substansiyası – Acidum nicotinicum (quru çəkiyə görə miqdarı 99,5-100,5% olmalıdır).
2. Nikotin turşusunun 1%-li inyeksiya məhlulu – Solutio acidi nicotinici 1% pro injectionibus.
3. Nikotinamidin substansiyası – Nicotinamidum (quru çəkiyə görə miqdarı 99,0-101,0% olmalıdır).
4. Nikotinamidin 1%, 2,5% və 5%-li inyeksiya məhlulları – Solutio Nicotinamidi 1%, 2,5% aut 5% pro injectionibus.

PP vitamini hipo və avitaminozlar zamanı, eləcə də orqanizmin PP vitamininə yüksək tələbatı zamanı, yararsız qidalanma və tarazlaşdırılmamış qidalanma zamanı, adsorbsiyanın zəifləməsi, tez arıqlama, şəkərli diabet, qaraciyərin xroniki və kəskin xəstəliklərində (hepatit, sirroz), xroniki infeksiyalar, mədə-bağırsaq xəstəlikləri (hipo və anasid gastrit, enterokolit, diareya və s.), bədxassəli şişlər, hamiləlik (xüsusilə, hamiləlik toksikozları və çoxdöllü hamiləlik zamanı), laktasiya zamanı, asteniya, nevralkiya, nevrasteniyə, nevrit, piodermiya, polinevrit, ekzema, ateroskleroz, bronxektaziya və s [30,32,41].

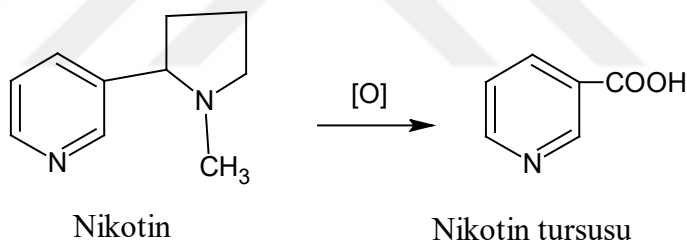
1.2. Nikotinamidin sintezi

İlk dəfə nikotinamid 1894-cü ildə qatılaştırılmış ammonyaka etilnikotinatla təsir etməklə alınmışdır. Nikotin turşusu və nikotinamid sənayedə sintez vasitəsilə alınır. Əvvəl nikotin turşusu sintez edilir. Nikotin turşusu əsasında isə nikotinamid sintez edilir.

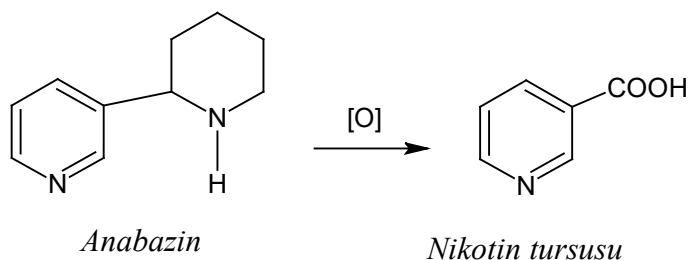
Nikotin turşusu bir neçə üsulla sintez edilir:

1. Nikotin və anabazin alkaloidlərini oksidləşdirməklə. Oksidləşdirici kimi müxtəlif maddələr işlənir. Məsələn, nitrat turşusu (70%-li), kalium-permanqanat (qələvi mühit və 70°C temperaturda) və s [1].

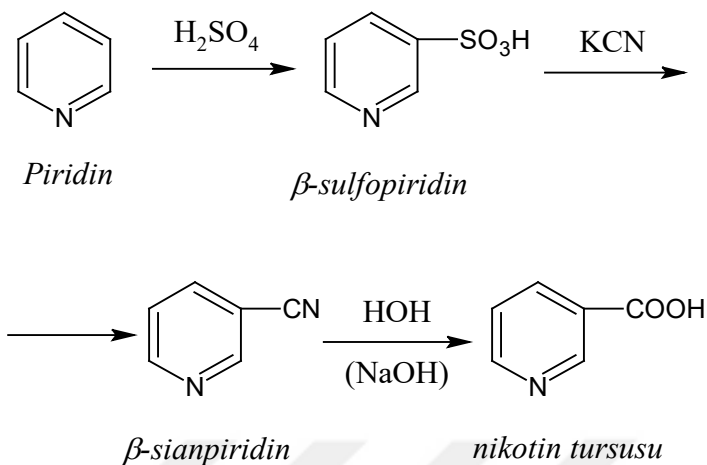
a. Tütündən alınan nikotin əsasını 70%-li nitrat turşusu ilə oksidləşdirib quru qalıq alınana kimi buxarlandırırlar. Sonra alınan qalıq natrium-fosfatın iştirakı ilə natrium-karbonatla parçalayırlar. Bu zaman nikotin turşusu çökür:



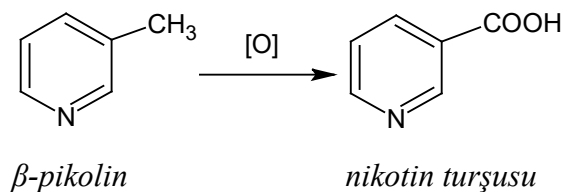
b. Anabasis aphylla bitkisindən alınan anabazin - sulfat alkaloidinin oksidləşməsindən alınır (1929-cu ildə A.P.Orexov tərəfindən alınıb). Oksidləşdirici kimi nitrat turşusu, kalium-permanqanat, xrom (VI) oksid və s. istifadə olunur:



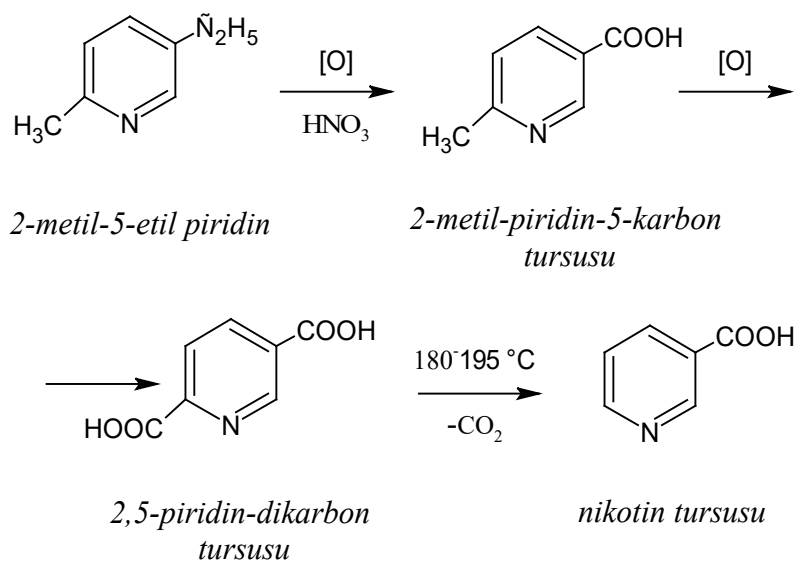
2. Piridin- β -törəmələr (məsələn, β -sianpiridin) əsasında:



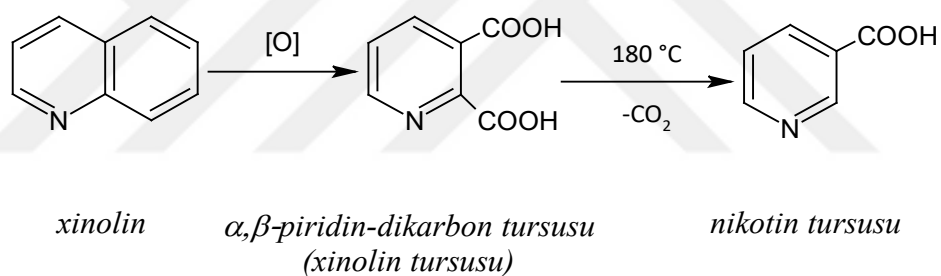
3. Piridin- β -alkil törəmələri oksidləşdirməklə. Praktiki əhəmiyyəti olan piridin- β -alkil törəmələr – β -pikolin və α -metil- β -etilpiridindir (2-metil-5-etilpiridin). β -pikolin daş kömürün koklaşma məhsulu olub, γ -pikolin və α,α' -lutidin ilə eyni fraksiyada olur. Hər üçünün qaynama temperaturu bir-birinə çox yaxındır (143-145°C). Odur ki, bunların ayrılması çətinlik törədir. β -pikolin müxtəlif şəraitdə oksidləşdirilə bilər, məsələn, 30%-li nitrat turşusu ilə 130-150°C temperatur və 15-20 atm (1,5-2 Mpa) təzyiqdə:



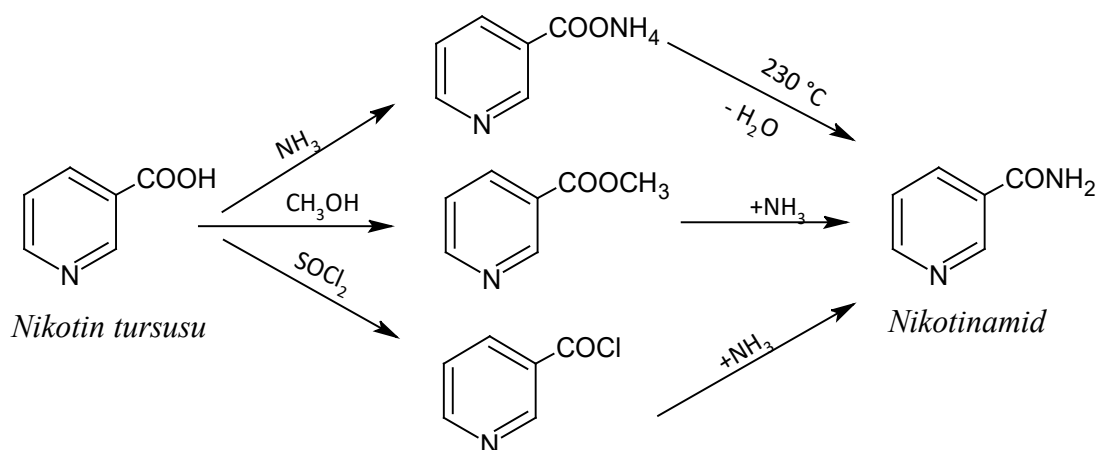
Əhəmiyyətli üsullardan biri 2-metil-5-etilpiridin əsasında nikotin turşusunun sintezidir. Əvvəl 2-metil-5-etilpiridin sintez edilir. Bu maddə texniki məqsədlər üçün (bəzi növ sintetik kauçuk istehsalında) istifadə edilir. 2-metil-5-etilpiridin almaq üçün ammoniyak asetilenlə və ya asetaldehidlə katalizatorun iştirakı olmaqla kondensləşdirilir (Çiçibabin üsulu):



4. Xinolin və onun törəmələrini oksidləşdirməklə:



Yuxarıda göstərilən sxemlər əsasında sintez edilən nikotin turşusu bir çox üsullarla nikotinamidə çevrilə bilər. Sənaye əhəmiyyətli üsullar 3 variantda aparılır (birinci üsul iqtisadi cəhətdən daha əlverişlidir):



1.3. Nikotinamidin analiz üsulları

Nikotinamid ağ, kristallik poroşok və ya rəngsiz kristallardır. Suda və etanolda yaxşı həll olur. Nikotinamidin quru qalığa görə miqdarı 99-101% olmalıdır (standart nikotinamidə əsasən) [BP,EP].

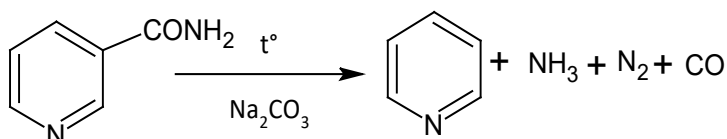
Nikotinamidin təmizliyini təyin etmək üçün aşağıdakı üsullardan istifadə olunur:

1. Məhlulun şəffaflığı, rəngi və reaksiyası yoxlanılır: 2,5 qr preparatı 50 ml suda həll edirlər. Məhlul şəffaf, rəngsiz və neytral (pH=6-7,5) olmalıdır.
2. Üzvi qatışıqlar: 0,2 qr preparata 5 ml qatı sulfat turşusu əlavə edib 30 dəqiqə saxlayırlar. Məhlul rəngsiz olmalıdır.
3. Qurutduqda çəkiddə itki: 1 qr preparatı vakkumda 18 saat qurutduqda preparatın çəkisində itki 0,5 %-dən çox olmamalıdır.
4. Sulfat külü: 1 qr preparatda 0,1%-dən çox olmamalıdır.
5. Preparatda ağır metalların qarışığı yoxlanılır.

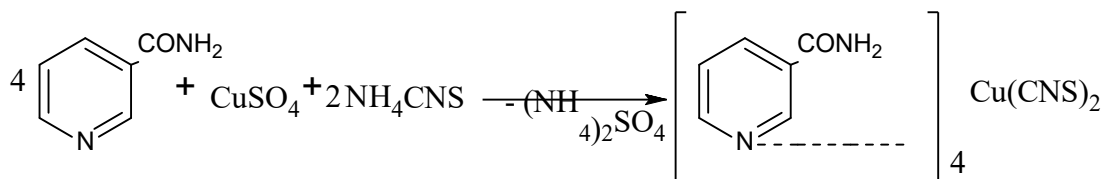
Bunlardan əlavə nikotinamidin təmizliyini yoxlamaq üçün nazik təbəqəli xromatoqrafiya üsulu da istifadə olunur. Burada adsorbent kimi silikagel, hərəkətli faza kimi isə su-etanol-xloroform (4:45:48) qarışığından istifadə olunur [39,55].

Nikotinamidin eyniliyini təyin etmək üçün piridin nüvəsinə aid bütün reaksiyalar aparıla bilər: [3,21,35].

1. 0,1 qr preparatı 0,1 qr natrium-karbonatla qızdırdıqda piridinini iyi hiss olunur:



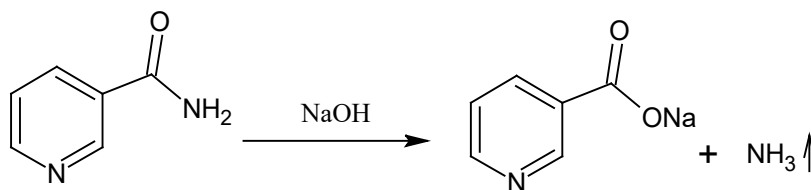
2. Preparatın isti suda olan məhlulu üzərinə mis 2-sulfat və ammonium-rodanid məhlulu əlavə etdikdə yaşıl rəng alınır. Buna səbəb üçqat kompleksin alınmasıdır:



3. Piridin nüvəsinə məxsus yoxlama: 0,001-0,002 qr preparata 0,005 qr 2,4-dinitroxlörbenzol, 3 ml 95 %-li etil spirti əlavə edilir və 1 dəqiqə müddətində qaynadılır, 2 damcı 10 %-li natrium-hidroksid məhlulu əlavə edilir. Məhlul qonur-qırmızı rəngə keçir.
4. Nikotinamid piridin törəməsi kimi müəyyən şəraitdə polimetin boyası əmələ gətirir. Reaksiyanın şəraitindən, pH-dan asılı olaraq qırmızı-bənövşəyi və ya sarı narıncı rəng əmələ gəlir.

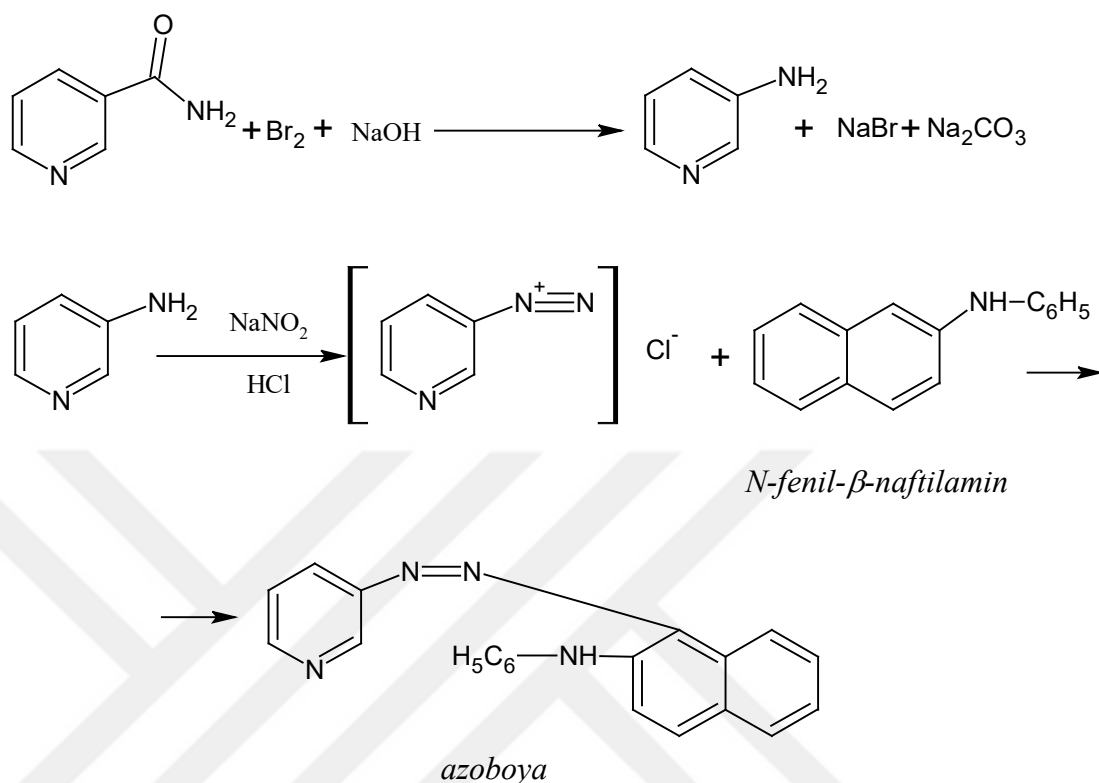
Bunlarla belə nikotinamidi nikotin turşusundan fərqləndirən reaksiyalar da vardır:

1. 0,1 qr preparatı 2 ml 0,1 M natrium-hidroksid məhlulu ilə qızdırdıqda ammoniyak iyi hiss olunur:



2. Nikotinamidə aid xromogen reaksiyalardan biri nikotinamidin Hofman çevrilməsinə məruz qalmasıdır. Nikotinamid natrium-hipobromid və ya natrium-hipoxlorid təsirindən Hofman çevrilməsinə məruz qalır və 3-aminpiridin verir. O isə 2- və 4-aminpiridindən fərqli olaraq asan diazolaşır və azobaya verir. Sabit və tünd azobaya N-fenil-β-naftilamin,

N-fenil- α -naftilamin və N-(1-naftil)-etilendiamin-dihidrokloridin köməyi ilə əmələ gəlir:



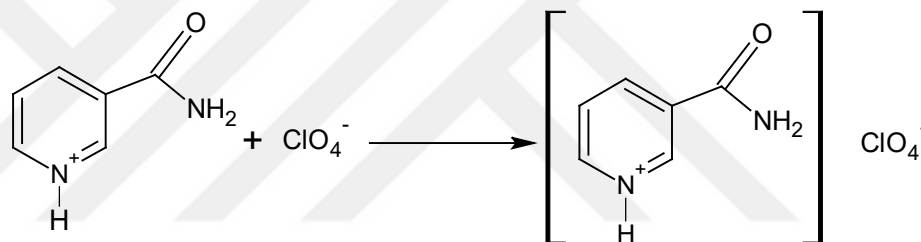
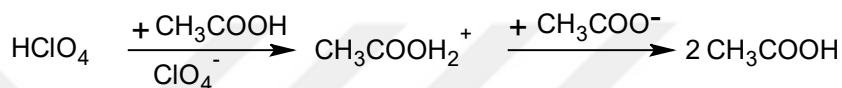
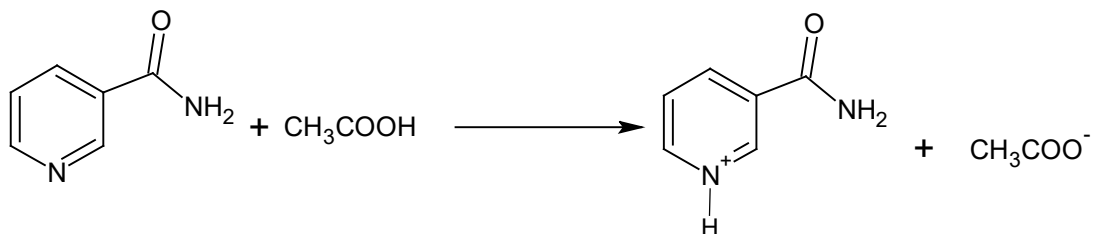
Nikotinamidin bu reaksiya əsasında analiz üsulu H.M.Əliyev tərəfindən təklif olunmuşdur. Alınan qırmızı rəngli azoboya kifayət qədər sabitdir və maksimal udması 500 nm təşkil edir.

3. Ərimə temperaturu 128-131°C arasında olmalıdır.
4. İnfraqırmızı spektrofotometriya ilə yoxlanılır (standard nikotinamidlə müqayisə edilir).

Nikotin turşusunu və nikotinamidi mikrobioloji (*Lactobacillus arabinosus*un köməyi ilə) üsul ilə də təyinatı aparılmışdır. NAD və NADF flüorometrik (qələvi mühitdə onlara aseton və ya metilketonla təsir etməklə) və spektrofotometrik üsulla təyin edilir.

Miqdarı təyini susuz mühitdə titrləmə ilə, qələvi məhlulu təsirindən xaric olan ammoniyaka görə və rəngvermə reaksiyalarına görə fotokolorimetriya ilə və polyaroqrafiya ilə təyin olunur.

1. Susuz mühitdə titrləmə: əvvəlcədən qurudulmuş preparatı susuz asetat turşusunda həll edib 0,1 mol/l perxlorat turşusu ilə titrləyirlər (indikator – kristallik-bənövşəyi). Nikotinamidin miqdarı 99,0 %-dən az olmamalıdır. Susuz mühitdə titrləmə aşağıdakı sxemə əsaslanır:



2. Polyaroqrafiya: preparatın 0,5 ml 5 %-li, 1 ml 2,5 %-li və ya 2 ml 1 %-li məhlulunu (dəqiq həcm) 50 ml həcmi olan ölçülü kolbaya yerləşdirib həcmi su ilə ölçüyə çatdırırlar. Məhluldan 3 ml götürüb 25 ml həcmi olan ölçülü kolbaya yerləşdirilər, 12,5 ml 0,2 mol/l kalium - hidroksid məhlulu əlavə edib həcmi su ilə ölçüyə çatdırırlar. Alınmış məhlulu polyaroqrafiya yuvasına yerləşdirib 5 dəqiqə müddətində azot cərəyanı buraxıb 1,4 V-dan başlayaraq polyaroqrammasını çıxarırlar.

1 ml preparatda olan nikotinamidin qramlarla miqdarını (X) aşağıdakı düsturla hesablayırlar:

$$X = \frac{C \times 50 \times 25}{V \times 3}$$

Burada:

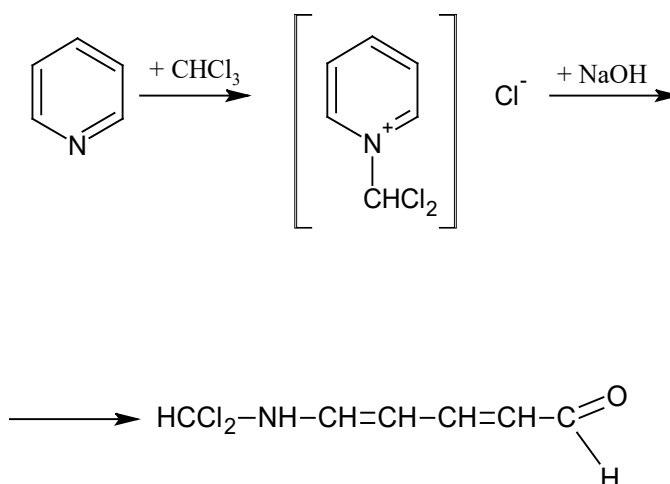
C – kalibrləmə əyrisinə görə tapılmış yoxlanan məhlulda olan nikotinamidin q/ml-lə miqdarı;

V – təyinat üçün götürülmüş yoxlanılan məhlulun ml-lə miqdarı.

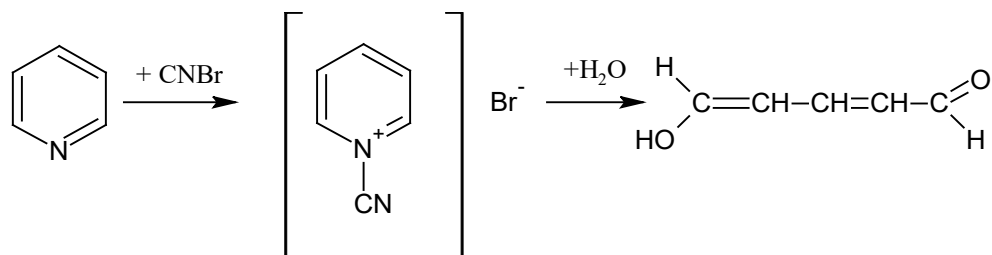
Kalibrləmə əyrisinin qurulması: 0,005 qr (dəqiq kütlə) nikotinamidin standart nümunəsini 100 ml həcmi olan ölçülü kolbada suda həll edib həcmi su ilə ölçüyə çatdırırlar. Həmin məhluldan 1, 2, 3, 4, 5 və 6 ml götürüb 25 ml həcmi olan ölçülü kolbalara yerləşdirirlər. Hər kolbaya 12,5 ml 0,2 mol/l kaliumhidroksid məhlulu əlavə edib həcmi su ilə ölçüyə çatdırırlar. Alınmış məhlulları növbə ilə polyaroqrafin yuvasına yerləşdirib, polyaroqrammasını çıxarırlar.

3. Polivitaminli preparatlarda nikotinamidin miqdarı təyini H.M. Əliyev və A.S. Beysenbayev tərəfindən təklif edilmiş fotokolorimetriya üsulu ilə aparılır. Bu üsul natrium-barbituratla polimetin boyasının alınma reaksiyasına əsaslanır və keçmiş SSRİ Dövlət Farmakopeyası tərəfindən qəbul olunmuşdur. Reaksiya nəticəsində piridin nüvəsi parçalanır və qlutakon aldehidi əmələ gəlir. Reaksiya şəraitindən (pH-dan, temperaturdan və s. şərtlərdən) asılı olaraq olaraq sarı-narıncı və qırmızı-bənövşəyi rəng alına bilər. Polimetin boyasının alınması reaksiyası üç variantda aparıla bilər: [16,21,23].

a. **Fudjivara reaksiyası:** piridin törəmələrinə qələvi mühitdə polihalogenli birləşmələrlə təsir etməklə:

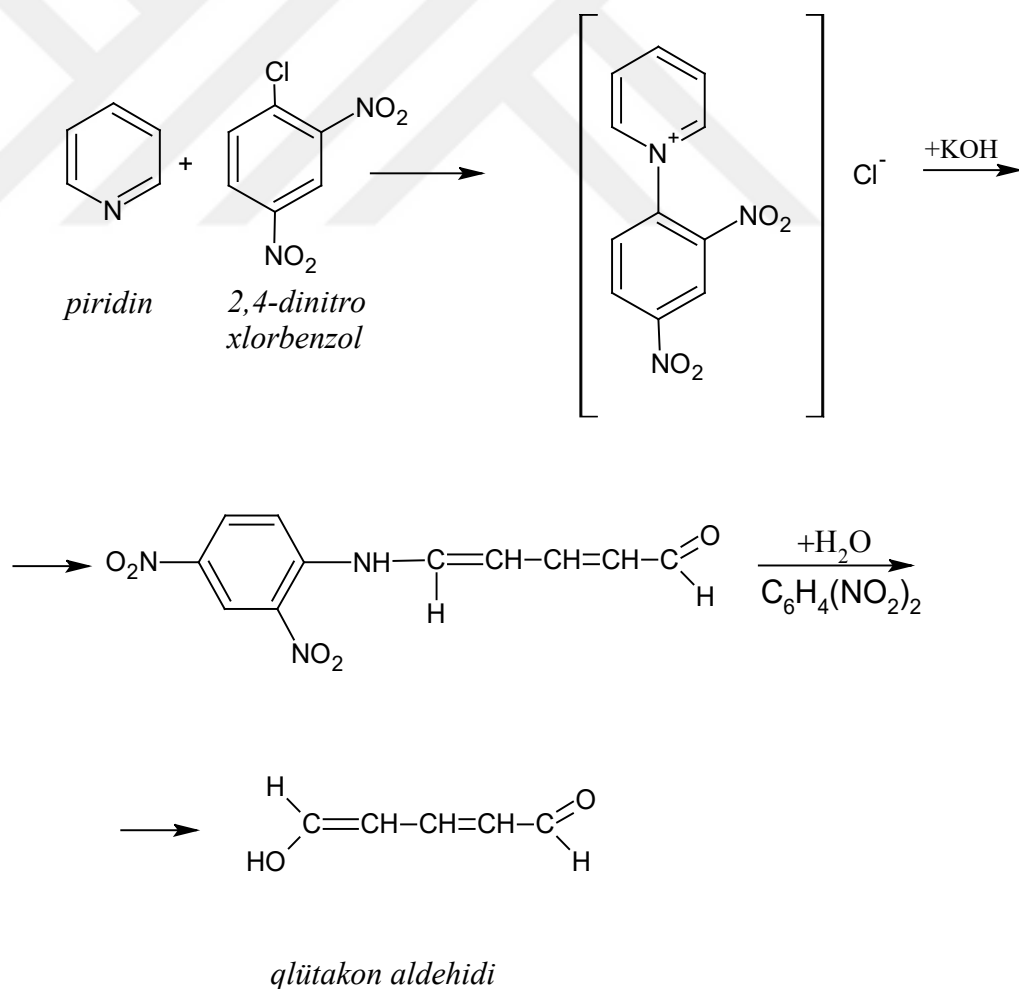


- b. **Göniq reaksiyası:** piridin törəmələrinə əvvəl sianbromid və ya sianxloridlə təsir edilir:



Reaksiya nəticəsində sarı rəng əmələ gəlir ($\lambda_{\max}=350-390$ nm)

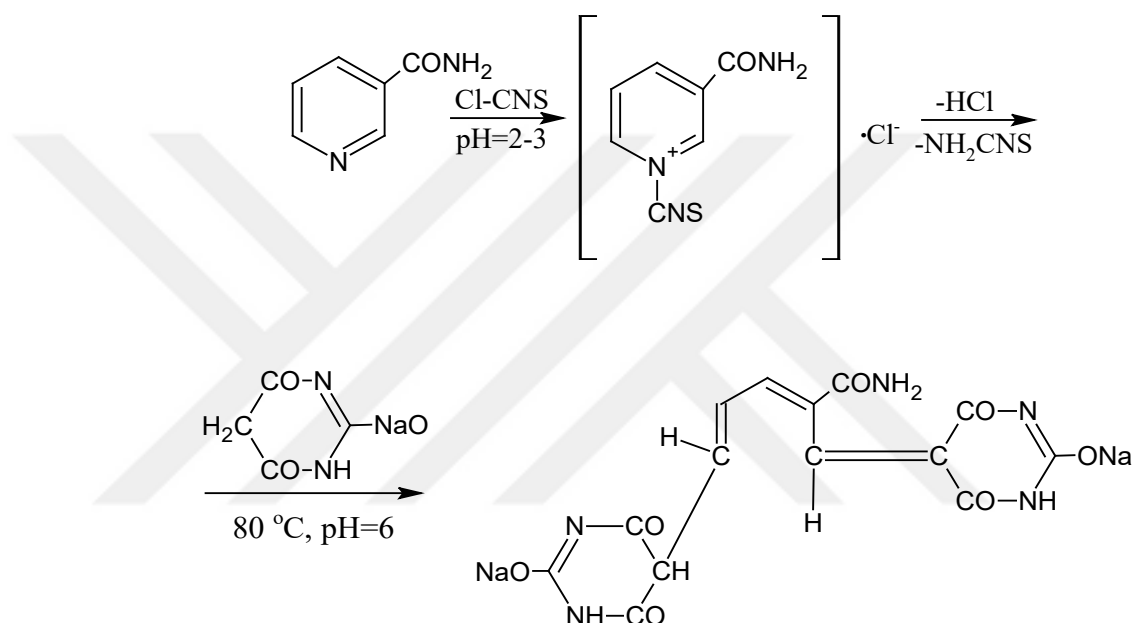
- c. **Sinke reaksiyası:** piridin törəmələrinə 2,4-dinitroxlörbenzolla təsir etməklə:



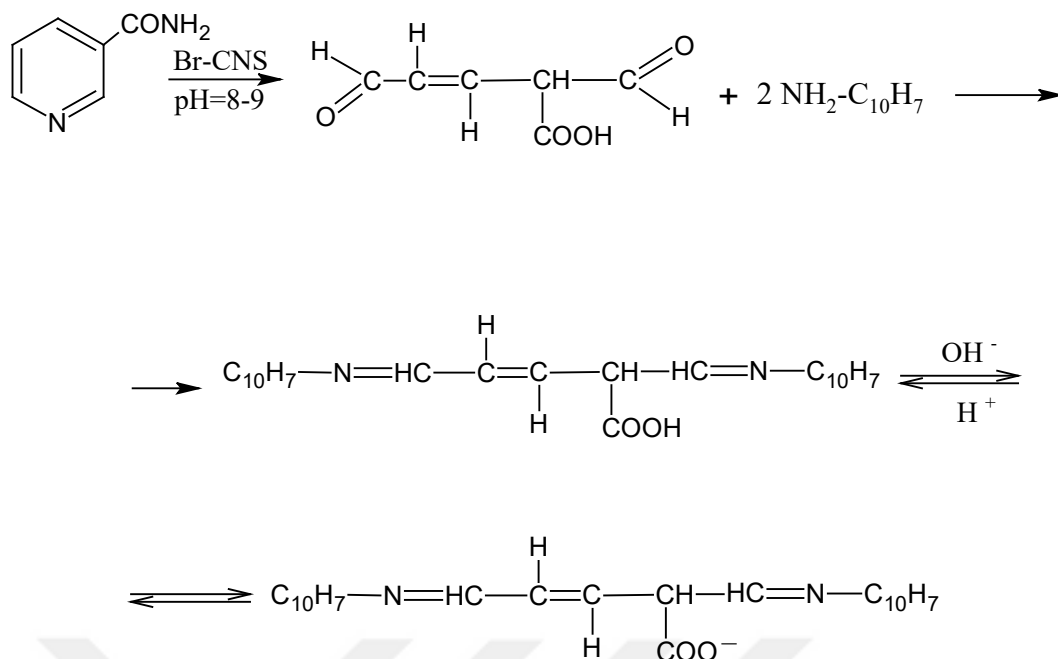
Fudjivara və Sinke reaksiyaları 2 variantda mövcuddur: bu reaksiyalar aromatik aminlərin əlavə olunması ilə gedə bilər.

Polimetin boyasının alınması əsasında nikotinamidin təyinatı aşağıdakı iki variantda daha əhəmiyyətlidir:

1. Nikotinamid rodanxlorid və ya rodanbromid təsirindən (pH=2-3) karboksiqlütakon aldehidinə çevrilir, sonra ona natrium-barbituratla təsir etdikdə (pH=6) qırmızı-bənövşəyi rəng alınır:



2. Nikotinamid rodanxlorid və ya rodanbromid təsirindən (pH=8-9) trans-karboksiqlütakon aldehidinə (dialdehid forma) çevrilir, sonra isə β -naftilaminlə ($\text{NH}_2\text{-C}_{10}\text{H}_7$) kondensləşdirilir (pH=1). Bu zaman xloroformda asan həll olan iki tautomer formada (qırmızı-bənövşəyi və sarı) mövcud olan birləşmə alınır:



Bu reaksiyanı ancaq nikotin turşusu və onun törəmələri verir. Təyinat üsulları və reaksiyanın kimyəvi izahı Azərbaycan Tibb Universitetinin əczaçılıq kimyası kafedrası tərəfindən təklif olunmuşdur. Ümumiyyətlə, piridin törəmli preparatların (nikotin turşusu, izonikotin turşusunun hidrazidi, onların törəmələri) polimetin boyası əsasında analiz üsulları H.M.Əliyev və onun əməkdaşları (A.S.Beysenbayov, F.M.Əhmədova və b.) tərəfindən öyrənilmiş və təkmilləşdirilmişdir [4,5].

Polimetin boyasının alınma reaksiyası əsasında nikotin turşusunu və nikotinamidi dərman qarışıqlarında və polivitaminli preparatlarda da təyin etmək olar. Üsulun birinci variantı keçmiş SSRİ Dövlət Farmakopeyası tərəfindən polivitaminli preparatların analizi üçün qəbul olunmuşdur [2,25].

Müxtəlif ədəbiyyatlarda nikotinamidin ammoniyakın distillə edilməsinə əsaslanan miqdarı təyinatı da göstərilmişdir. Metod preparatın qələvi ilə reaksiyasına əsaslanır.

Bəzi preparatların tərkibində vitaminlərin təyini YTMX üsulunun köməyi ilə aparılmışdır [40,62]. Müxtəlif polivitaminli preparatlarda (“Qlutamevit”, “Heksavit”, “Pentavit”, “Fenyuls” və s.) YTMX üsulu ilə təyinat işlənilib hazırlanmışdır [27,38]. Bundan əlavə bir çox preparatlarda (“Niqeksin”,

“Nikoverin”, “Nikoşpan”, “Komplamin”, “Panheksavit”, “Dekamevit”, “Ginton”, “Ginoks”, “Undevit”, “Re-Vitaks”, “Beqamma”) nikotinamidin polimetin boyasının alınması reaksiyası əsasında fotometrik təyini üsulları işlənib hazırlanmışdır [6,8,11,12,13,14,15,17,28,33].

Multivitamin orange (Almaniya, T&D Pharma), Nuravit (Bolqarıstan, Eurostock), Vitamin B-complex (Hindistan, Brawn laboratory), Mephamin vitamin B-complex (Hindistan, Shaphar), Bicomed (İngiltərə, Medico Remedies), Levitone (İngiltərə, Medico Remedies), Elvtun (İngiltərə, Northwind pharmaceutical company) preparatlarında nikotinamidin Göniq reaksiyası vasitəsi ilə polimetin boyasının alınması əsasında təyini aparılıb [53].

1.4. Tərkibində nikotinamid olan yeni preparatlar və onların istifadə sahələri

Hazırda tibb təcrübəsində tərkibində nikotinamid olan bir sıra çoxkomponentli preparatlar vardır. Bunların arasında “*Teravit*”, “*Mers special dragees*”, “*Vitrum performance*” və s. kimi preparatlar xüsusi yer tutur.

“*Teravit*”in tərkibi 25, “*Mers special dragees*”in tərkibi 15, “*Vitrum performance*”in tərkibi isə 32 əsas inqrediyentdən ibarətdir. “*Teravit*”də nikotinamidin miqdarı 20mq, “*Mers special dragees*”də 10mq, “*Vitrum performance*”da isə 40mq-dır. “*Teravit*” örtüklü tabletlər (“Sagmel İnk.”ABŞ), “*Mers special dragees*” draje (“Merz pharmaceuticals” Almaniya), “*Vitrum performance*” örtüklü tabletlər (“Unipharma İnk.”ABŞ) formasında buraxılır.

“*Teravit*” tərkibində 25 vitamin və mikro- və makroelementlər olan çoxkomponentli preparatdır. Preparatın tərkibinə daxil olan maddələr və miqdarları cədvəldə göstərilmişdir (cədvəl № 2). Preparatın istifadəsinə göstərişlər: ətraf mühitin zərərli faktorlarına və infeksiyon xəstəliklərə (qrip, zökəm və s.) qarşı müqavimətin artırılması, ekoloji faktorların stresogen təsirini azaltmaq, əsəb və fiziki yüklənmələr zamanı, qocalma prosesini zəiflətmək və qidada vitamin çatışmazlığı ilə əlaqədar istifadə olunur. Müalicə məqsədilə 12 yaşdan yuxarı olan

uşaqlara və böyüklərə infeksiyon xəstəliklər, göz xəstəlikləri, sinir sistemi və dəri xəstəlikləri, sınıqlar, gec sağalan yaralar, xoralar, əməliyyatdan sonra, yanıqlar, donma və s. zamanı təyin edilir. Profilaktik məqsədlə gündə 1 dəfə 1 tablet yemək zamanı və ya yeməkdən sonra qəbul edilir. Müalicə məqsədilə isə həkim göstərişinə əsasən qəbul edilir. Şəkərli diabet, ağır böyrək və qaraciyər xəstəlikləri, kəskin pankreatit, miokard infarktı və hipertoniya xəstəlikləri zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır. Hamiləlik və laktasiya zamanı preparatın qəbulu həkim göstərişinə əsasən qəbul edilə bilər. Preparatın 12 yaşa qədər uşaqlara təyini əks göstərişdir. Həmçinin preparatı hər hansı bir inqrediyentinə qarşı yüksək həssaslıq zamanı təyin etmək olmaz. Flakonda tablet formasında 30 ədəd olmaqla buraxılır, 25°C temperaturda quru yerdə saxlanılır və 3 il müddətində yararlıdır. Preparat “Sagmel Inc.” (ABŞ) tərəfindən istehsal olunur.

Cədvəl № 2. “Teravit” preparatının tərkibi.

Preparatın tərkibi	Miqdarı	Preparatın tərkibi	Miqdarı
Nikotinamid	20 mq	Kalsium	40 mq
Vitamin A	5000 ME	Fosfor	31 mq
Vitamin B ₁	3 mq	Dəmir	27 mq
Vitamin B ₂	3,4 mq	Maqnezium	100 mq
Vitamin B ₆	3 mq	Mis	2 mq
Vitamin B ₁₂	9 mkq	Yod	150 mkq
Vitamin D ₃	400 ME	Manqan	5 mq
Vitamin E	30 ME	Molibden	15 mkq
Vitamin C	90 mq	Sink	15 mq
Biotin	30 mkq	Selen	10 mkq
Fol turşusu	400 mkq	Xrom	15 mkq
Kalsium pantotenat	10 mq	Xlor	7,5 mq
Kalium	7,5 mq		

“*Vitrum performance*” tərkibində 31 komponent – 13 vitamin və 18 mineral, həmçinin jənşen kökünün ekstraktı olan çoxkomponentli preparatdır. Preparatın tərkibinə daxil olan maddələr və onların miqdarı haqqında cədvəldə məlumat verilmişdir (cədvəl № 3). “*Vitrum performance*” preparatı aktiv həyat tərzini keçirən insanlar üçün yaradılmış yeni çoxkomponentli preparatdır. Preparat həyat fəaliyyətini stimullaşdırır, iş qabiliyyətini artırır, əqli və fiziki gərginlikləri aradan qaldırır, stresogen və zərərli ekoloji amillərin təsirini azaldır, orqanizmin müdafiə funksiyalarını yaxşılaşdırır, yaddaş və diqqətin zəifləməsinin qarşısını alır, “xroniki yorğunluq sindromunu” aradan qaldırır, keyfiyyətsiz qidalanmanın nəticələrini aradan qaldırır, orqanizmin mübadilə proseslərini aktivləşdirir. Preparatın tərkibində olan jənşen ekstraktı həyat fəaliyyətini stimullaşdırır, iş qabiliyyətini yaxşılaşdırır, adaptogen və dezintoksikasiyaedici təsir edir, daxili sekresiya vəzilərinin fəaliyyətini yaxşılaşdırır, arterial təzyiqin normallaşmasına və qanda xolesterin və qlükozanın miqdarını normallaşdırır. Preparatın təyinatına göstərişlər: müxtəlif astenik vəziyyətlər, əqli və fiziki gərginlik, stres, nevroz, ağır xəstəliklərdən sonra, antibiotiklərlə müalicə və kimyaterapiya zamanı, immunitetin zəifləməsi, serebrovaskulyar pozulmalar zamanı (xüsusən yaşlı şəxslərdə baş ağrıları, qulaqda səs-küy, yaddaş pozğunluqları), qidada vitamin və mineral çatışmamazlığı zamanı istifadə olunur. Preparat gündə 1 tablet, yemək vaxtı qəbul edilir. Preparatın təyininə əks göstərişlər yuxu pozulmaları və inqrediyentlərdən hər hansı birinə qarşı yüksək həssaslıqdır. Preparatın əlavə təsiri allergik reaksiyalardır. Preparat flakonlarda 30, 60, 75 və ya 100 ədəd tablet formasında buraxılır, 10-30°C temperaturda quru yerdə saxlanılır. 5 il müddətində yararlıdır. Preparat “Unipharma Inc.” (ABŞ) tərəfindən istehsal olunur.

Cədvəl № 3. “Vitrum performance” preparatının tərkibi.

Preparatın tərkibi	Miqdarı	Preparatın tərkibi	Miqdarı
Nikotinamid	40 mq	Dəmir	18 mq
Vitamin A	5000 ME	Maqnezium	100 mq
Vitamin B ₁	4,5 mq	Mis	2 mq
Vitamin B ₂	5,1 mq	Yod	150 mkq
Vitamin B ₆	6 mq	Manqan	4 mq
Vitamin B ₁₂	18 mkq	Molibden	75 mkq
Vitamin D ₃	400 ME	Sink	15 mq
Vitamin E	60 ME	Selen	70 mkq
Vitamin C	120 mq	Xrom	120 mkq
Biotin	40 mkq	Xlor	72 mq
Fol turşusu	400 mkq	Qalay	10 mkq
Kalsium pantotenat	10 mq	Vanadium	10 mkq
Kalium	80 mq	Nikel	5 mkq
Kalsium	100 mq	Silisiyum	4 mq
Fosfor	48 mq	Jenşen ekstraktı 10%	50 mq

“*Mers special dragees*” tərkibi vitaminlər, minerallar və digər maddələrdən ibarət olan və draje formasında buraxılan çoxkomponentli preparatdır. Preparatın tərkibinə daxil olan maddələr və onların miqdarları haqqında məlumat cədvəldə verilmişdir (cədvəl № 4). “*Mers special dragees*” preparatı dəri, dırnaq və saç xəstəliklərində, vitaminlərə yüksək tələbat yarandıqda, keçirilmiş ağır xəstəliklərdən sonra sağalma dövründə, antibiotiklərlə müalicə və kimyaterapiya zamanı, keyfiyyətsiz qidalanma zamanı, uzun müddətli gərginlik zamanı, avitaminozların və hipovitaminozların profilaktikası zamanı istifadə olunur. Preparat 1 draje gündə iki dəfə (səhər və axşam) qəbul edilir. Preparatın hər hansı inqrediyentinə qarşı yüksək həssaslıq zamanı təyin edilmir. Preparat flakonda 60 həb formasında buraxılır, 25°C temperaturda quru yerdə və işıqdan qorunmaqla

saxlanılır. 3 il müddətində istifadəyə yararlıdır. Preparat “Mers pharma GmbH” (Almaniya) tərəfindən istehsal olunur.

Cədvəl № 4. “Mers special dragees” preparatının tərkibi.

Preparatın tərkibi	Miqdarı	Preparatın tərkibi	Miqdarı
Nikotinamid	10 mq	Biotin	0,01 mq
Vitamin A	1500 ME	Fol turşusu	400 mkq
Vitamin B ₁	1,2 mq	Kalsium pantotenat	3 mq
Vitamin B ₂	1,6 mq	Dəmir	20 mq
Vitamin B ₆	1,2 mq	Beta-karotin	1500 ME
Vitamin B ₁₂	2 mkq	L-sistin	30 mq
Vitamin D ₃	50 ME	Maya ekstraktı	100 mq
Vitamin E	9 mq	(<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	
Vitamin C	75 mq		

II HİSSƏ

TƏCRÜBİ TƏDQIQATLAR

Təcrübəyə aid məlumatlar.

1. Təcrübi tədqiqatları yerinə yetirmək üçün aşağıdakı məhlullar hazırlanmışdır:
 - 0,1M xlorid turşusu məhlulu
 - 0,1M natrium-hidroksid məhlulu
 - 1%-li ammonium-rodanid məhlulu
 - 0,1M birəvəzli kalium-fosfatın bufer məhlulu
 - 1%-li xloramin B məhlulu (təzə hazırlanmış istifadə olunur)
 - 1%-li natrium-barbiturat məhlulu
 - 95%-li etil spirti
 - 0,05%-li nikotinamidin standart məhlulu
2. Təcrübi tədqiqatları yerinə yetirmək üçün aşağıdakı vasitələrdən istifadə olunmuşdur:
 - Müxtəlif həcmi olan ölçülü kolbalar, pipetlər, sınaq şüşələri və s.
 - Məhlulun pH-nı təyin etmək üçün universal indikator kağızı
 - Məhlulların bulanıqlığını uzaqlaşdırmaq məqsədilə şüşə süzgəc
 - Məhlulların işıqudma spektrləri spektrofotometr, optik sıxlıqları isə fotokolorimetrdə qat qalınlığı 1 sm olan küvetlərdə ölçülmüşdür.
3. Nikotinamidin 0,05%-li standart nümunəsi onun substansiyasının müvafiq metodikaya əsasən distillə suyunda həll edilməklə hazırlanmışdır.
4. Təcrübə üçün seçilmiş preparatlar ("*Vitrum performance*", "*Teravit*", "*Mers special dragees*") istifadə üçün hazırlanmışdır.
5. Miqdari təyinatların nəticələrinin statistik hesablamaları aparılmışdır [2]. Bunun üçün bir sıra hesablamalar aparılmışdır:
 - Orta riyazi qiymətin hesablanması:

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n}{n}$$

n – paralel aparılan təyinatların sayı

- Orta kənarçıxmanın hesablanması:

$$S = \frac{\sqrt{(X_1 - \bar{X})^2 + (X_2 - \bar{X})^2 + \dots + (X_n - \bar{X})^2}}{n}$$

- Orta riyazi qiymətin hesablanması:

$$S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

- Etibarlılıq intervalının hesablanması:

$$\varepsilon_a = S_{\bar{x}} \times t_{\alpha}$$

- Orta nəticənin nisbi xətasının hesablanması:

$$A = \frac{\varepsilon_a \times 100\%}{\bar{X}}$$

- Etibarlılıq intervalının hesablanması:

$$a = X \pm A\%$$

II FƏSİL. TƏDQIQ OLUNAN ÇOXKOMPONENTLİ PREPARATLARDA NİKOTİNAMİDİN EYNİLİK TƏYİNATLARI

“*Teravit*”, “*Vitrum performance*” və “*Mers special dragees*” preparatlarında komponentləri bir-birindən ayırmadan nikotinamidin təyini əczaçılıq analizi üçün praktiki əhəmiyyət kəsb edir. Məlumdur ki, nikotinamidin təyini müvafiq normativ sənədlərə əsasən, həmçinin ədəbiyyatlarda göstərilən üsullarla aparılır. Əvvəlki bölmədə qeyd etdiyimiz kimi nikotin turşusu və nikotinamidi təyin etmək üçün polimetin boyasının alınması reaksiyası təklif olunmuş və öyrənilmişdir. Yüksək həssaslığı və səciyyəviliyi ilə seçilən bu reaksiya əsasında təyinat üsulu əvvəl farmakopeya məqaləsi, sonrakı illərdə isə keçmiş SSRİ farmakopeyasının XI nəşrinin “Dərman formalarında vitaminlərin miqdarı təyini” adlı ümumi məqaləsinə nikotinamidi təyin etmək üçün daxil olunmuş və sənayedə standart üsul kimi müvəffəqiyyətlə tətbiq olunur.

Reaksiyanın mahiyyəti ondan ibarətdir ki, preparata rodanxloridlə təsir etdikdə alınmış karboksiqlutakon aldehidi törəməsi sonrakı mərhələdə barbitur turşusu ilə kondensləşərək intensiv qırmızı-bənövşəyi rəngli sabit məhsul–polimetin boyası əmələ gətirir.

“*Teravit*”, “*Vitrum performance*” və “*Mers special dragees*” preparatlarının tərkibi cədvəllərdə verilmişdir (cədvəl № 2,3,4). Cədvəllərdən də göründüyü kimi preparatların tərkibində vitaminlər, makroelementlər, mikroelementlər və digər maddələr vardır.

“*Teravit*” və “*Vitrum performance*” tablet, “*Mers special dragees*” isə draje formasındadır. Təyinat aparmaq üçün həm tabletlərin, həm də drajenin orta kütləsi tapılır. Hər üç preparat poroşok halına salınır, suda həll olunur, süzülür və lazımi həcmə təyinat davam etdirilir. Məhlulların bulanıqlığını uzaqlaşdırmaq üçün şüşə filtr istifadə olunur.

2.1. Nikotinamidin substansiyada eynilik təyini

Nikotinamid rəngsiz kristallar və ya ağ narın kristallik poroşokdur, zəif iyli və acı dadlıdır.

Polimetin boyasının alınmasına əsaslanan təyinatdan əvvəl nikotinamidin eyniliyini ədəbiyyatda göstərilən bəzi digər üsullarla yoxlanılır:

1. 0,1 qr preparatı 0,1 qr natrium-karbonatla qızdırdıqda piridin iyi hiss olunur.
2. 0,1 qr preparatı 2 ml 0,1 mol/l natrium-hidroksid məhlulu ilə qızdırdıqda ammoniyak iyi hiss olunur.
3. Preparatın 1:100 nisbətində hazırlanmış məhlulunun 10 ml-i üzərinə 0,5 ml mis 2-sulfat məhlulu və 2 ml ammonium-rodanid məhlulu əlavə edildikdə yaşıl rəng alınır.

Polimetin boyasının alınmasına əsasən nikotinamidi təyin etmək üçün əvvəlcə substansiyadan təxminən 0,05 qr 100 ml-lik ölçülü kolbaya keçirilir və suda həll edilir, həcmi su ilə ölçüyə çatdırılır və süzülür. Alınmış məhlulun 1 ml-i üzərinə 1 ml 0,1 M xlorid turşusu, 1 ml 1%-li ammonium-rodanid, 8 ml 1%-li xloramin B məhlulu əlavə edib 5-10 dəqiqə saxlayırlar. Sonra 8 ml etil spirti, 2 ml 0,1 M kalium-hidrofosfat bufer məhlulu, 3 ml natrium - barbiturat əlavə edilir və 60°C su hamamında 10 dəqiqə saxlanılır, qırmızı-bənövşəyi rəngin əmələ gəlməsi müşahidə olunur.

2.2. Nikotinamidin çoxkomponentli dərman preparatlarında eynilik təyini

Reaksiyaları aparmaq üçün əvvəlcə aşağıdakı reaktivlər hazırlanır:

1%-li ammonium-rodanid məhlulunun hazırlanması: 1 qr ammonium-rodanid poroşokunu analitik tərəzidə çəkib 100 ml-lik ölçülü kolbaya tökürük. 50 ml suda həll edib, sonra isə həcmi su ilə ölçüyə çatdırırıq və məhlulu süzürük.

0,1 M birəvəzli kalium-fosfat məhlulunun hazırlanması: 3,4 qr birəvəzli kalium-fosfat (KH_2PO_4) poroşokunu 250 ml-lik kolbaya əlavə edib bir miqdar suda həll edirik, sonra isə həcmi su ilə ölçüyə çatdırırıq və məhlulu süzürük.

0,1 M natrium-hidroksid (NaOH) məhlulunun hazırlanması: 2 qr natrium-hidroksid poroşokunu 100 ml-lik kolbaya yerləşdirib 50 ml suda həll edirik, sonra isə su ilə ölçüyə çatdırırıq və məhlulu süzürük.

1%-li natrium-barbiturat məhlulunun hazırlanması: 1 qr barbitur turşusunu həcmi 100 ml olan ölçülü kolbaya yerləşdirib 50 ml suda həll edirik və üzərinə 11 ml natrium-hidroksid məhlulu (0,5 M) əlavə edirik, sonra məhlulun həcmi su ilə ölçüyə çatdırırıq və məhlulu qarışdırıb süzürük. Məhlul hazırlandığı gün ərzində yararlıdır.

1%-li xloramin B məhlulunun hazırlanması: 1 qr xloramin B poroşoku həcmi 100 ml olan ölçülü kolbaya yerləşdirib 50 ml suda həll edirik. Sonra məhlulun həcmi su ilə ölçüyə çatdırırıq. Təzə hazırlanmış 1%-li məhlul istifadədən əvvəl süzülür.

Nikotinamidin standart məhlulunun hazırlanması: farmakopeyanın tələblərinə cavab verən 0,05 qr nikotinamid poroşoku həcmi 100 ml olan ölçülü kolbaya yerləşdirib suda həll edirik. Sonra isə həcmi su ilə ölçüyə çatdırırıq və məhlulu süzürük. Məhlul narıncı rəngli ağzıbağlı qabda, 5-10°C temperaturda saxlandıqda 1 ay ərzində yararlıdır [20,25].

2.2.1. “Teravit” preparatında nikotinamidin xromogen reaksiya əsasında

eynilik təyini

Təxminən 2,4 qr “Teravit” tabletlərinin narın əzilmiş poroşokunu 100 ml-lik ölçülü kolbaya yerləşdirib suda həll edirik, həcmi su ilə ölçüyə çatdırıb və süzürük.

Alınmış məhlulun 1 ml-i üzərinə 1ml 0,1 M xlorid turşusu məhlulu, 8 ml 1%-li xloramin B məhlulu və 1 ml 1%-li ammonium-rodanid məhlulu əlavə edib qarışdırırıq və 10 dəqiqə saxlayırıq. Sonra üzərinə 8 ml 95%-li etil spirti, 2 ml 0,1

M birəvəzli kalium-fosfat məhlulu, 3 ml 1%-li natrium-barbiturat əlavə edirik və su hamamında 60°C temperaturda 10 dəqiqə ərzində qızdırırıq. Qırmızı-bənövşəyi rəng alınır.

Eyni reaksiya paralel olaraq nikotinamidin standart məhlulu ilə də aparılır. Nikotinamidin 1 ml standart məhlulu üzərinə 1ml 0,1 M xlorid turşusu məhlulu, 8 ml 1%-li xloramin B məhlulu və 1 ml 1%-li ammonium-rodanid məhlulu əlavə edib qarışdırırıq və 10 dəqiqə saxlayırıq. Sonra üzərinə 8 ml 95%-li etil spirti, 2 ml 0,1 M birəvəzli kalium-fosfat məhlulu, 3 ml 1%-li natrium-barbiturat əlavə edirik və su hamamında 60°C temperaturda 10 dəqiqə ərzində qızdırılır. Qırmızı-bənövşəyi rəng alınır.

2.2.2. “*Vitrum performance*” preparatında nikotinamidin xromogen reaksiya əsasında vəsfi təyini

“*Vitrum performance*” tablet formasında buraxılır. Poroşok halına salınmış preparatdan təxminən 1,8 qr götürüb 100 ml-lik ölçülü kolbaya yerləşdirib, suda həll edirik, həcmi su ilə ölçüyə çatdırırıq və süzürük.

Alınmış məhlulun 1 ml-i üzərinə 1ml 0,1 M xlorid turşusu məhlulu, 8 ml 1%-li xloramin B məhlulu və 1 ml 1%-li ammonium-rodanid məhlulu əlavə edib qarışdırırıq və 10 dəqiqə saxlayırıq. Sonra üzərinə 8 ml 95%-li etil spirti, 2 ml 0,1 M birəvəzli kalium-fosfat məhlulu, 3 ml 1%-li natrium-barbiturat əlavə edirik və su hamamında 60°C temperaturda 10 dəqiqə ərzində qızdırırıq. Qırmızı-bənövşəyi rəng alınır.

Eyni reaksiya paralel olaraq nikotinamidin standart məhlulu ilə də aparılır. Nikotinamidin 1 ml standart məhlulu üzərinə 1 ml-i 1ml 0,1 M xlorid turşusu məhlulu, 8 ml 1%-li xloramin B məhlulu və 1 ml 1%-li ammonium-rodanid məhlulu əlavə edib qarışdırırıq və 10 dəqiqə saxlayırıq. Sonra üzərinə 8 ml 95%-li etil spirti, 2 ml 0,1 M birəvəzli kalium-fosfat məhlulu, 3 ml 1%-li natrium-barbiturat əlavə edirik və su hamamında 60°C temperaturda 10 dəqiqə ərzində qızdırırıq. Qırmızı-bənövşəyi rəng alınır.

2.2.3. “*Mers special dragees*” preparatında nikotinamidin

xromogen reaksiya əsasında vəsfi təyini

Bu preparat draje formasında buraxılır. Poroşok halına salınmış preparatdan təxminən 3,4 qr götürüb 100 ml-lik kolbaya yerləşdirib, suda həll edirik, həcmi su ilə ölçüyə çatdırırıq və süzürük. Alınmış məhlulda nikotinamidin varlığını polimetin boyasının alınmasına əsasən təyin edirik.

Məhlulun 1 ml-i üzərinə 1ml 0,1 M xlorid turşusu məhlulu, 8 ml 1%-li xloramin B məhlulu və 1 ml 1%-li ammonium-rodanid məhlulu əlavə edib qarışdırırıq və 10 dəqiqə saxlayırıq. Sonra üzərinə 8 ml 95%-li etil spirti, 2 ml 0,1 M birəvəzli kalium-fosfat məhlulu, 3 ml 1%-li natrium-barbiturat əlavə edirik və su hamamında 60°C temperaturda 10 dəqiqə ərzində qızdırırıq. Qırmızı-bənövşəyi rəng alınır.

Eyni reaksiya paralel olaraq nikotinamidin standart məhlulu ilə də aparılır. Nikotinamidin 1 ml standart məhlulu üzərinə 1ml 0,1 M xlorid turşusu məhlulu, 8 ml 1%-li xloramin B məhlulu və 1 ml 1%-li ammonium-rodanid məhlulu əlavə edib qarışdırırıq və 10 dəqiqə saxlayırıq. Sonra üzərinə 8 ml 95%-li etil spirti, 2 ml 0,1 M birəvəzli kalium-fosfat məhlulu, 3 ml 1%-li natrium-barbiturat əlavə edirik və su hamamında 60°C temperaturda 10 dəqiqə ərzində qızdırırıq. Qırmızı-bənövşəyi rəng alınır.

III FƏSİL. TƏDQIQ OLUNAN PREPARARLARDA

NİKOTİNAMİDİN MİQDARI TƏYİNİ

Yuxarıda da qeyd etdiyimiz kimi tibbi praktikada tərkibində nikotinamid olan çoxkomponentli preparatlar geniş istifadə edilir. Belə çoxkomponentli preparatların tərkibində nikotinamidlə bərabər digər vitaminlər, mikroelementlər, makroelementlər və digər maddələr vardır. Bu çoxkomponentli preparatlarda nikotinamidin təyini üçün spesifik metodların hazırlanması aktual məsələdir. Nikotinamidin analizində istifadə olunan reaksiyalardan biri olan polimetin boyasının alınması reaksiyası yüksək səciyyəviliyə və dəqiqliyə malikdir. Polivitaminli preparatlarda nikotinamidin miqdarı təyini üçün fotokolorimetrik üsul ilk dəfə prof. H.M.Əliyev və əməkdaşları tərəfindən təklif olunmuş və keçmiş SSRİ Dövlət Farmakopeyası tərəfindən qəbul edilmişdir. Bu üsul müxtəlif çoxkomponentli preparatlarda nikotinamidin miqdarı təyini üçün tətbiq edilmişdir [16,45].

Fotometriya ilə miqdarı təyinat aparmaq üçün Buger-Lambert-Ber qanununa əsasən 25 ml-də nikotinamidin miqdarı 0,05-0,75 mq intervalında olmalıdır [20].

3.1. Nikotinamidin müxtəlif çoxkomponentli dərman preparatlarında miqdarı təyini

3.1.1. “Teravit” preparatında nikotinamidin fotometriya ilə miqdarı təyini

“Teravit” tərkibində 25 müxtəlif maddələr (vitaminlər, mikroelementlər və makroelementlər) olan çoxkomponentli preparatdır. Preparat tablet formasında buraxılır və 1 tabletin tərkibində 20 mq nikotinamid vardır. Analiz üçün tabletlərin orta kütləsi tapılır. Bunun üçün farmakopeyaya uyğun olaraq 20 tableti 0,0001 dəqiqliklə analitik tərəzidə çəkilir:

20 tabletin ümumi kütləsi – 19,6923 qr

1 tabletin orta kütləsi – $19,6923/20 = 0,9846$ qr

Sonra hər tablet ayrı-ayrılıqda analitik tərəzidə çəkilir. Hər tabletin kütləsində orta kütlə ilə müqayisədə kənarçıxma farmakopeya qaydalarına uyğun olaraq 5%-dən artıq olmamalıdır.

Standart nümunəyə uyğun olaraq analiz üçün nə qədər “*Teravit*” preparatı götürəcəyimizi və durulaşdırma dərəcəsini hesablayaq:

$$\begin{array}{l} 1 \text{ ml} - 0,5 \text{ mq} \\ \hline X \text{ ml} - 20 \text{ mq} \end{array} \quad X = \frac{20}{0,5} = 40 \text{ ml}$$

$$\begin{array}{l} 0,9846 \text{ qr} - 40 \text{ ml} \\ \hline X \text{ qr} - 100 \text{ ml} \end{array} \quad X = \frac{100 \times 0,9846}{40} = 2,46 \text{ qr}$$

Poroşok fomasına salınmış “*Teravit*” preparatından 2,46 qr götürüb 100 ml-lik ölçülü kolbaya keçirir və suda həll edirik. Tam həll etdikdən sonra məhlulu filtr kağızından keçirir və həcmi su ilə ölçüyə çatdırırıq. Fotokolorimetrik analiz aparmaq üçün alınmış məhluldan 5 ml götürülür 50 ml-lik ölçülü kolbaya yerləşdirilir və həcmi su ilə ölçüyə çatdırırıq. Hər dəfə məhlulu süzdükdə filtratın ilk 10 ml-i atılır.

Alınmış məhluldan 1 ml (dəqiq həcm) 25 ml-lik ölçülü kolbaya yerləşdirir, üzərinə 1 ml təmizlənmiş su, 1 ml 0,1 M xlorid turşusu məhlulu, 8 ml 1%-li xloramin B məhlulu və 1 ml 1%-li ammonium-rodanid məhlulu əlavə edib qarışdırırıq və 10 dəqiqə saxlayırıq. Sonra üzərinə 8 ml 95%-li etil spirti, 2 ml 0,1 M birəvəzli kalium-fosfat məhlulu, 3 ml 1%-li natrium-barbiturat əlavə edilir və su hamamında 60°C temperaturda 10 dəqiqə ərzində qızdırılır. Qırmızı-bənövşəyi rəng alınır. Alınan qırmızı-bənövşəyi rəngli məhlul tez otaq temperaturuna qədər

soyudulur və məhlulun optik sıxlığı fotokolorimetrdə göy-yaşıl işıq filtrində qat qalınlığı 10 mm olan küvetdə təyin edilir. Rəng bir neçə (4-5 saat) saat ərzində sabitdir.

Müqayisə məhlulu kimi sudan istifadə edilir.

Paralel olaraq 1 ml nikotinamidin standart nümunəsinin məhlulu ilə də eyni şəraitdə təyinat aparılır.

Bir tabletdə olan nikotinamidin milliqramlarla miqdarı (X) aşağıdakı düsturla hesablanır:

$$X = \frac{D \times 0,05 \times V_1 \times b}{D_0 \times V_2 \times a}$$

Burada:

D – yoxlanılan məhlulun optik sıxlığı;

D_0 – standart məhlulun optik sıxlığı;

0,05 – 1 ml standart məhlulda olan nikotinamidin miqdarı, mq;

b – bir tabletrin orta kütləsi, qr;

a – götürülən kütlə, qr;

V_1, V_2 – durulaşdırma

Təyinatın nəticələri aşağıdakı kimidir:

D=0,56 olduqda

$$X_1 = \frac{D \times 0,05 \times V_1 \times b}{D_0 \times V_2 \times a} = \frac{0,56 \times 0,05 \times 100 \times 50 \times 0,9846}{0,56 \times 5 \times 2,5} = 19,69$$

$$X_1 \% = \frac{19,69}{20} \times 100 = 98,5\%$$

D=0.57 olduqda $X_2 = 20,04$ mq $X_2 \% = 100,2$ %

D= 0,565 olduqda $X_3 = 19,87$ mq $X_3 \% = 99,3$ %

D=0,58 olduqda $X_4 = 20,39$ mq $X_4 \% = 101,9$ %

$D=0,57$ olduqda $X_5= 20,04$ mq $X_5\%= 100,2 \%$

1. Orta riyazi qiymətin hesablanması:

$$\bar{X} = \frac{98,5\% + 100,2\% + 99,3\% + 101,9\% + 100,2\%}{5} = 100,02\%$$

2. Orta kənarəixmanın hesablanması:

$$S = \sqrt{\frac{(98,5 - 100,02)^2 + (100,2 - 100,02)^2 + (99,3 - 100,02)^2 + (101,9 - 100,02)^2 + (100,2 - 100,02)^2}{5 - 1}} = 1,27$$

3. Orta riyazi qiymətdən orta kvadratik kənarəixmanın hesablanması:

$$S_{\bar{X}} = \frac{1,27}{\sqrt{5}} = 0,57$$

4. Etibarlılıq intervalının hesablanması:

$$\varepsilon_{\alpha} = 0,57 \times 2,776 = 1,58$$

Burada $t_{\alpha} = 2,776$ student əmsəlidir.

5. Orta nəticənin nisbi xətasının hesablanması:

$$A\% = \frac{1,58 \times 100}{100,02} = 1,57\%$$

6. Etibarlılıq intervalının hesablanması:

$$\alpha = 100,02 \pm 1,57$$

“*Teravit*” preparatında nikotinamidin miqdarı təyininin nəticələri cədvəldə göstərilmişdir (cədvəl № 5).



Cədvəl № 5. “ Teravit” preparatında nikotinamidin miqdarı təyininin nəticələri

Preparat	Seriya №	Götürülən preparatın kütləsi və durultma dərəcəsi	Nikotinamidin miqdarı		Metroloji xarakteristikası
			q	%	
“ TERAVID” Tablet formasında buraxılır 1 tabletin tərkibində 20 mq nikotinamid vardır.	905652	q – 100 ml			
		2,5 qr – 100 ml	19,69	98,5	$\bar{X} = 100,02$ $S = 1,27$ $S\bar{x} = 0,57$ $\epsilon_{\alpha} = 1,58$ $A = 1,57$ $\alpha = 100,02 \pm 1,57$
		2,5 qr – 100 ml	20,04	100,2	
		2,5 qr – 100 ml	19,87	99,3	
		2,5 qr – 100 ml	20,39	101,9	
2,5 qr – 100 ml	20,04	100,2			
QEYD	Süzülmüş məhlulların ilk 10 ml-i atılır. İşçi məhlulun həcmi 1 ml-dir.				

Poroşok formasında salınmış “*Vitrum performance*” preparatından 1,82 qr götürüb 100 ml-lik ölçülü kolbaya keçirir və suda həll edirik. Tam həll etdikdən sonra məhlulu filtr kağızından keçirir və həcmi su ilə ölçüyə çatdırırıq. Fotokolorimetrik analiz aparmaq üçün alınmış məhluldan 5 ml götürülür 50 ml-lik ölçülü kolbaya yerləşdirilir və həcmi su ilə ölçüyə çatdırırıq. Hər dəfə məhlulu süzdükdə filtratın ilk 10 ml-i atılır.

Alınmış məhluldan 1 ml (dəqiq həcm) 25 ml-lik ölçülü kolbaya yerləşdirir, üzərinə 1 ml təmizlənmiş su, 1 ml 0,1 M xlorid turşusu məhlulu, 8 ml 1%-li xloramin B məhlulu və 1 ml 1%-li ammonium-rodanid məhlulu əlavə edib qarışdırırıq və 10 dəqiqə saxlayırıq. Sonra üzərinə 8 ml 95%-li etil spirti, 2 ml 0,1 M birəvəzli kalium-fosfat məhlulu, 3 ml 1%-li natrium-barbiturat əlavə edilir və su hamamında 60°C temperaturda 10 dəqiqə ərzində qızdırılır. Qırmızı-bənövşəyi rəng alınır. Alınan qırmızı-bənövşəyi rəngli məhlul tez otaq temperaturuna qədər soyudulur və məhlulun optik sıxlığı fotokolorimetrdə göy-yaşıl işıq filtrində qat qalınlığı 10 mm olan küvetdə təyin edilir. Rəng bir neçə (4-5 saat) saat ərzində sabitdir.

Müqayisə məhlulu kimi sudan istifadə edilir.

Paralel olaraq 1 ml nikotinamidin standart nümunəsinin məhlulu ilə də eyni şəraitdə təyinat aparılır.

Bir tabletdə olan nikotinamidin milliqramlarla miqdarı (X) aşağıdakı düsturla hesablanır:

$$X = \frac{D \times 0,05 \times V_1 \times b}{D_0 \times V_2 \times a}$$

Burada:

D – yoxlanılan məhlulun optik sıxlığı;

D₀ – standart məhlulun optik sıxlığı;

0,05 – 1 ml standart məhlulda olan nikotinamidin miqdarı, mq;

b – bir tabletrin orta kütləsi, qr;

a – götürülən kütlə, qr;

V_1, V_2 – durulaşdırma

Təyinatın nəticələri aşağıdakı kimidir:

$D=0,56$ olduqda

$$X_1 = \frac{D \times 0,05 \times V_1 \times b}{D_0 \times V_2 \times a} = \frac{0,56 \times 0,05 \times 100 \times 50 \times 1,4523}{0,56 \times 5 \times 1,82} = 39,89$$

$$X_1\% = \frac{39,89}{40} \times 100 = 99,7\%$$

$D=0,55$ olduqda $X_2= 39,17$ mq $X_2\%= 97,9 \%$

$D= 0,56$ olduqda $X_3= 39,89$ mq $X_3\%= 99,7 \%$

$D=0,57$ olduqda $X_4= 40,60$ mq $X_4\%= 101,5 \%$

$D=0,565$ olduqda $X_5= 40,25$ mq $X_5\%= 100,6 \%$

1. Orta riyazi qiymətin hesablanması:

$$\bar{X} = \frac{99,7\% + 97,9\% + 99,7\% + 101,5\% + 100,6\%}{5} = 99,8\%$$

2. Orta kənarçıxmanın hesablanması:

$$S = \sqrt{\frac{(99,7 - 99,8)^2 + (97,9 - 99,8)^2 + (99,7 - 99,8)^2 + (101,5 - 99,8)^2 + (100,6 - 99,8)^2}{5 - 1}} = 1,4$$

3. Orta riyazi qiymətdən orta kvadratik kənarçıxmanın hesablanması:

$$S_{\bar{x}} = \frac{1,4}{\sqrt{5}} = 0,63$$

4. Etibarlılıq intervalının hesablanması:

$$\varepsilon_{\alpha} = 0,63 \times 2,776 = 1,75$$

Burada $t_{\alpha} = 2,776$ student əmsalidir.

5. Orta nəticənin nisbi xətasının hesablanması:

$$A\% = \frac{1,75 \times 100}{99,8} = 1,76\%$$

6. Etibarlılıq intervalının hesablanması:

$$\alpha = 99,8 \pm 1,76$$

“*Vitrum performance*” preparatında nikotinamidin miqdarı təyininin nəticələri cədvəldə göstərilmişdir (cədvəl № 6).

Cədvəl № 6. “ Vitrum performance” preparatında nikotinamidin miqdarı təyininin nəticələri

Preparat	Seriya №	Götürülən preparatın kütləsi və durultma dərəcəsi	Nikotinamidin miqdarı		Metroloji xarakteristikası
			q	%	
“ VITRUM PERFORMANCE” Tablet formasında buraxılır 1 tabletin tərkibində 40 mq nikotinamid vardır.	EP137A	q – 100 ml			
		1,82 qr – 100 ml	39,89	99,7	$\bar{X} = 99,8$ $S = 1,4$ $S\bar{x} = 0,63$ $\varepsilon_{\alpha} = 1,75$ $A = 1,76$ $\alpha = 99,8 \pm 1,76$
		1,82 qr – 100 ml	39,17	97,9	
		1,82 qr – 100 ml	39,89	99,7	
		1,82 qr – 100 ml	40,60	101,5	
1,82 qr – 100 ml	40,25	100,6			
QEYD	Süzülmüş məhulların ilk 10 ml-i atılır. İşçi məhlulun həcmi 1 ml-dir.				

3.1.3. “*Mers special dragees*” preparatında nikotinamidin fotometriya ilə miqdarı təyini

“*Mers special dragees*” tərkibi vitaminlər, minerallar və digər maddələrdən ibarət olan və draje formasında buraxılan çoxkomponentli preparatdır. 1 drajenin tərkibində nikotinamidin miqdarı 10 milliqramdır. Analiz üçün drajelərin orta kütləsi tapılır. Bunun üçün farmakopeyaya uyğun olaraq 20 drajeni 0,0001 dəqiqliklə analitik tərəzidə çəkirik:

20 drajenin ümumi kütləsi– 13,7492 q

1 drajenin orta kütləsi– $13,7492/20 = 0,6875$ qr

Sonra hər draje ayrı-ayrılıqda analitik tərəzidə çəkilir. Hər drajenin kütləsində orta kütlə ilə müqayisədə kənarçıxma farmakopeya qaydalarına uyğun olaraq 5%-dən artıq olmamalıdır.

Standart nümunəyə uyğun olaraq analiz üçün nə qədər “*Mers special dragees*” preparatı götürəcəyimizi və durulaşdırma dərəcəsini hesablayaq:

1 ml – 0,5 mq

X ml – 10 mq

$$X = \frac{10}{0,5} = 20 \text{ ml}$$

0,6875 qr – 20 ml

X qr – 100 ml

$$X = \frac{100 \times 0,6875}{20} = 3,44 \text{ qr}$$

Poroşok formasına salınmış “*Mers special dragees*” preparatından 3,44 qr götürüb 100 ml-lik ölçülü kolbaya keçirir və suda həll edirik. Tam həll etdikdən sonra məhlulu filtr kağızından keçirir və həcmi su ilə ölçüyə çatdırırıq.

Fotokolorimetrik analiz aparmaq üçün alınmış məhluldan 5 ml götürürük, 50 ml-lik ölçülü kolbaya yerləşdiririk və həcmi su ilə ölçüyə çatdırırıq. Hər dəfə məhlulu süzdükdə filtratın ilk 10 ml-i atırıq.

Alınmış məhluldan 1 ml (dəqiq həcm) 25 ml-lik ölçülü kolbaya yerləşdirir, üzərinə 1 ml təmizlənmiş su, 1 ml 0,1 M xlorid turşusu məhlulu, 8 ml 1%-li xloramin B məhlulu və 1 ml 1%-li ammonium-rodanid məhlulu əlavə edib qarışdırırıq və 10 dəqiqə saxlayırıq. Sonra üzərinə 8 ml 95%-li etil spirti, 2 ml 0,1 M birəvəzli kalium-fosfat məhlulu, 3 ml 1%-li natrium-barbiturat əlavə edirik və su hamamında 60°C temperaturda 10 dəqiqə ərzində qızdırılır. Qırmızı-bənövşəyi rəng alınır. Alınan qırmızı-bənövşəyi rəngli məhlul tez otaq temperaturuna qədər soyudulur və məhlulun optik sıxlığı fotokolorimetrdə göy-yaşıl işıq filtrində qat qalınlığı 10 mm olan küvetdə təyin edilir. Rəng bir neçə (4-5 saat) saat ərzində sabitdir.

Müqayisə məhlulu kimi sudan istifadə edilir.

Paralel olaraq 1 ml nikotinamidin standart nümunəsinin məhlulu ilə də eyni şəraitdə təyinat aparılır.

Bir drajədə olan nikotinamidin milliqramlarla miqdarı (X) aşağıdakı düsturla hesablanır:

$$X = \frac{D \times 0,05 \times V_1 \times b}{D_0 \times V_2 \times a}$$

Burada:

D – yoxlanılan məhlulun optik sıxlığı;

D₀ – standart məhlulun optik sıxlığı;

0,05 – 1 ml standart məhlulda olan nikotinamidin miqdarı, mq;

b – bir drajenin orta kütləsi, qr;

a – götürülən kütlə, qr;

V₁, V₂ – durulaşdırma

Təyinatın nəticələri aşağıdakı kimidir:

D=0,55 olduqda

$$X_1 = \frac{D \times 0,05 \times V_1 \times b}{D_0 \times V_2 \times a} = \frac{0,55 \times 0,05 \times 100 \times 50 \times 0,6875}{0,56 \times 5 \times 3,44} = 9,81$$

$$X_1\% = \frac{9,81}{10} \times 100 = 98,1\%$$

D=0,55 olduqda $X_2 = 9,81$ mq $X_2\% = 98,1\%$

D= 0,565 olduqda $X_3 = 10,08$ mq $X_3\% = 100,8\%$

D=0,57 olduqda $X_4 = 10,17$ mq $X_4\% = 101,7\%$

D=0,56 olduqda $X_5 = 9,90$ mq $X_5\% = 99,0\%$

1. Orta riyazi qiymətin hesablanması:

$$\bar{X} = \frac{98,1\% + 98,1\% + 100,8\% + 101,7\% + 99,0\%}{5} = 99,5\%$$

2. Orta kənarçıxmanın hesablanması:

$$S = \sqrt{\frac{(98,1 - 99,5)^2 + (98,1 - 99,5)^2 + (100,8 - 99,5)^2 + (101,7 - 99,5)^2 + (99,0 - 99,5)^2}{5 - 1}} = 1,6$$

3. Orta riyazi qiymətdən orta kvadratik kənarçıxmanın hesablanması:

$$S_{\bar{X}} = \frac{1,6}{\sqrt{5}} = 0,71$$

4. Etibarlılıq intervalının hesablanması:

$$\varepsilon_{\alpha} = 0,71 \times 2,776 = 1,9$$

Burada $t_{\alpha} = 2,776$ student əmsalidir.

5. Orta nəticənin nisbi xətasının hesablanması:

$$A\% = \frac{1,9 \times 100}{99,5} = 1,9\%$$

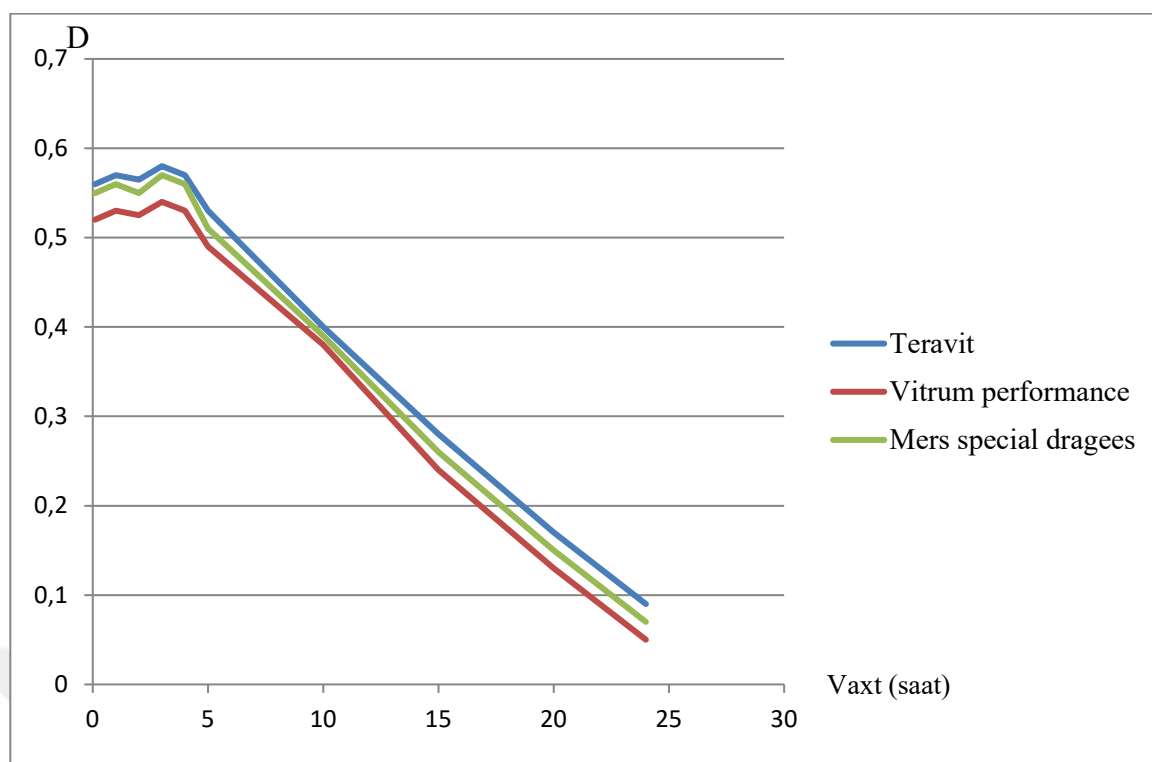
6. Etibarlılıq intervalının hesablanması:

$$\alpha = 99,5 \pm 1,9$$

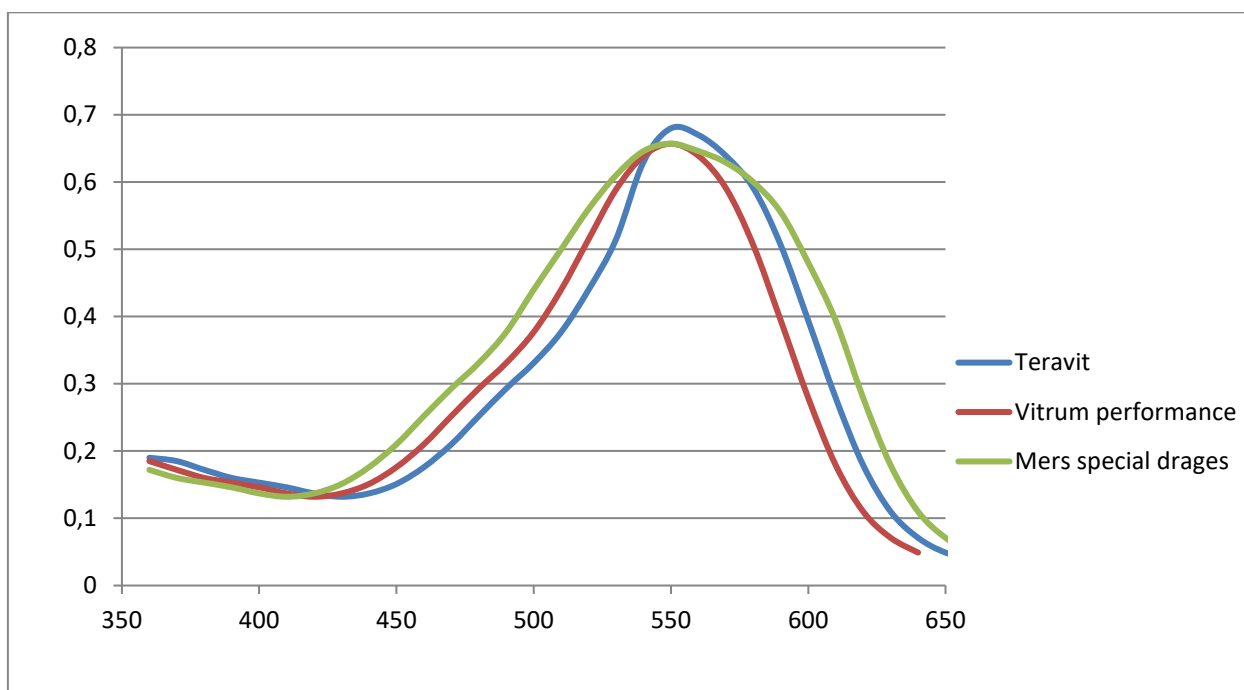
“*Mers special dragees*” preparatında nikotinamidin miqdarı təyininin nəticələri cədvəldə göstərilmişdir (cədvəl №7).

Cədvəl № 7. “ *Mers special dragees*” preparatında nikotinamidin miqdarı təyiminin nəticələri

Preparat	Seriya №	Götürülən preparatın kütləsi və durultma dərəcəsi	Nikotinamidin miqdarı		Metroloji xarakteristikası
			q	%	
“ <i>MERS SPECIAL DRAGEES</i> ” Draje formasında buraxılır 1 drajenin tərkibində 10 mq nikotinamid vardır.	004741	q – 100 ml			
		3,44 qr – 100 ml	9,81	98,1	$\bar{X} = 99,5$ $S = 1,6$ $S\bar{x} = 0,71$ $\varepsilon_{\alpha} = 1,9$ $A = 1,9$ $\alpha = 99,5 \pm 1,9$
		3,44 qr – 100 ml	9,81	98,1	
		3,44 qr – 100 ml	10,08	100,8	
		3,44 qr – 100 ml	10,17	101,7	
3,44 qr – 100 ml	9,90	99,0			
QEYD	Süzülmüş məhulların ilk 10 ml-i atılır. İşçi məhlulun həcmi 1 ml-dir.				



Şəkil № 3. “Teravit”, “Vitrum performance” və “Mers special dragees” preparatlarında nikotinamidin polimetin boyasının sabitliyinin dinamikası.



Şəkil № 4. “Teravit”, “Vitrum performance” və “Mers special dragees” preparatlarında nikotinamidin polimetin boyasının udma spektrləri.

ALINMIŞ NƏTİCƏLƏRİN MÜZAKİRƏSİ

Magistr dissertasiyasında tərkibində nikotinamid olan çoxkomponentli preparatlar haqqında ümumi məlumatlar toplanılmışdır. Nikotinamidin orqanizmdə rolu, alınması, sintezi, analiz üsulları, istifadə olunduğu xəstəliklər haqqında geniş ədəbiyyat məlumatları toplanılmışdır.

Qeyd etdiyimiz kimi, son zamanlar tibb təcrübəsində tərkibində müxtəlif vitaminlər, minerallar və digər maddələr olan yeni çoxkomponentli preparatlar daxil olmuşdur və bu preparatlardan istifadə halları çoxalmışdır. Bu çoxkomponentli preparatların tərkibinə daxil olan vitaminlərdən biri də nikotinamiddir. Bu preparatların standartlaşdırılması üçün komponentlərin, o cümlədən, nikotinamidin eynilik və miqdarı təyininin aparılması vacib məsələlərdəndir.

Dissertasiya işini yerinə yetirməkdə məqsəd son zamanlar geniş istifadə olunan “*Teravit*”, “*Vitrum performance*” və “*Mers special dragees*” preparatlarının tərkibində nikotinamidin eynilik və miqdarı təyini aparmaqdır. Çoxkomponentli preparatlarda nikotinamidin təyini üçün istifadə olunan üsullardan biri də prof. H.M.Əliyev tərəfindən təklif olunan polimetin boyasının alınması reaksiyasıdır. Əvvəlki işlərdə də bu reaksiyanın müxtəlif çoxkomponentli preparatların tərkibində nikotinamidin təyini üçün mümkünlüyünü yoxlamaq üçün tədqiqatlar aparılmışdır. Lakin ilk dəfə biz “*Teravit*”, “*Vitrum performance*” və “*Mers special dragees*” preparatlarının tərkibində nikotinamidin təyini üçün polimetin boyasının alınması reaksiyasının mümkünlüyünü təyin etmək üçün təcrübələr apardıq. Apardığımız təcrübələr nəticəsində müəyyən etdik ki, qeyd olunan preparatlarda nikotinamidin təyini polimetin boyasının alınması reaksiyası əsasında aparmaq olar. Preparatların tərkibində olan digər maddələr təyinatına mane olmur.

Apardığımız təcrübələr nəticəsində tədqiqat üçün seçdiyimiz preparatların tərkibində nikotinamidin təyini üçün optimal şərait tapılmışdır. Tədqiq olunan preparatlarda nikotinamidin miqdarının fotometrik təyini metodikası işlənib

hazırlanmışdır. Preparatlarda bulanığı uzaqlaşdırmaq üçün şüşə filtdən istifadə olunmuşdur. Miqdari təyinatın statistik nəticələri Styudent metodu ilə hesablanmışdır. Müəyyən etdik ki, “*Teravit*” preparatında nisbi xəta $\pm 1,57\%$, “*Vitrum performance*” preparatında $\pm 1,76\%$, “*Mers special dragees*” preparatında isə $\pm 1,9\%$ təşkil edir.

Preparatların tərkibində olan digər maddələr təyinatı mane olmurlar. Üsul yüksək həssaslığı və səciyyəviliyi ilə seçilir.



NƏTİCƏLƏR

1. Tərkibində vitaminlər, minerallar və digər maddələr olan çoxkomponentli preparatlarda – “*Teravit*”, “*Vitrum performance*” və “*Mers special dragees*”-də nikotinamidin eyniliyinin və miqdarının təyini üçün polimetin boyasının əmələ gəlməsi reaksiyasından istifadə olunması mümkündür.
2. Tədqiq olunan preparatlarda polimetin boyasının alınması reaksiyasının aparılması üçün optimal şərait tapılmışdır.
3. Tədqiq olunan preparatların tərkibində nikotinamidin miqdarının fotometriya ilə təyininin metodikası işlənib hazırlanmışdır. “*Teravit*” preparatında nisbi xətanın $\pm 1,57\%$, “*Vitrum performance*” preparatında $\pm 1,76\%$, “*Mers special dragees*” preparatında isə $\pm 1,9\%$ olduğu müəyyən edilmişdir.
4. Üsul yüksək həssaslığı və səciyyəviliyi ilə seçilir, asan başa gəlir, bahalı reaktivlər və xüsusi cihazlar tələb edilmir.
5. “*Teravit*”, “*Vitrum performance*” və “*Mers special dragees*” preparatlarının tərkibində nikotinamidin təyini üçün işlənib hazırlanmış üsullar bu preparatların standartlaşdırılması üçün istifadə oluna bilər.

Ə D Ə B İ Y Y A T

1. Əliyev H. M. Əczaçılıq kimyası. Bakı, 1982, II hissə, səh. 175-177.
2. Əliyev H. M., Babayev N. Ə. Dərmanların optiki üsullarla analizi üzrə metodik göstərişlər (azərbaycan və rus dillərində). Bakı, 1998.
3. Əliyev H. M., Babayev N. Ə. Əczaçılıq kimyasından laboratoriya məşğələlərinə rəhbərlik. Bakı “Maarif”, 1996, səh. 247-249.
4. Əliyev H. M., Əhmədova F. M. “Panheksavit” polivitamin preparatında piridoksin və nikotinamidin fotokolorimetrik cəhətdən müəyyənləşdirilməsi // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 1976, №5, səh. 9-12.
5. Əliyev H. M., Mustafayeva L. İ., Əhmədova F. M., Kərimova F. R., Bünyadzadə M. S., Məmmədov F. L., Mustafayeva M. M. Piridoksin və nikotinamidin bəzi çoxkomponentli preparatlarda təyini / Azərbaycanda Ali əczaçılıq təhsilinin 60 illiyinə həsr edilmiş yubiley–konfransının materialları. Bakı, 1999, səh. 88-89.
6. Əhmədova L.N. Tərkibində jenşen ekstraktı və vitaminlər olan preparatlarda piridoksin–hidroxloridin və nikotinamidin təyini. Magistr dissertasiyası. Bakı, 2007, 68s.
7. Həsənov F. Bioüzvi kimya. Bakı”Şirvannəşr”, 2002, səh. 345-346.
8. İsgəndərov V. H., Məmmədov F. İ., Əliyev F. İ. Bəzi çoxkomponentli sənaye preparatlarında nikotin turşusu və nikotinamidin təyini. Azərbaycan Əczaçılıq və Farmakoterapiya jurnalı, 2007, №1, səh. 22-27.
9. İslamzadə F. İ., Əfəndiyev A. M., İslamzadə F. Q. İnsan biokimyasının əsasları. Bakı, “Şirvannəşr”, 2001, səh. 43-47.
10. Qəniyev M. Farmakologiya. II hissə. Bakı, 2010, səh. 427-429.
11. Məmmədova L.B. Maye xromatoqrafiya və fotometriya ilə piridoksin və nikotinamidin müqayisəli təyini. Magistr dissertasiyası. Bakı, 2009, 75s.
12. Muradova Ü.Y. Respublikada istehsal olunan şərbətlərin tərkibində nikotinamidin təyini. Magistr dissertasiyası. Bakı, 2010, 70s.

13. Vaqif H. İsgəndərov, Fuad İ. Məmmədov, Fərid İ. Əliyev. Bəzi çoxkomponentli sənaye preparatlarında nikotin turşusu və nikotinamidin təyini // Azərbaycan Əczaçılıq Jurnalı, 2005, № 2, səh. 22-25.
14. Zeynalova G.L. Yeni çoxkomponentli preparatlarda nikotinamidin təyini. Magistr dissertasiyası. Bakı, 2008, 72s.
15. Zeynalova İ.Ə. Tərkibində fosfolipidlər, vitaminlər olan “Essensiale” və “Lipostabil” preparatlarında piridoksin, nikotin turşusu və nikotinamidin təyini. Magistr dissertasiyası. Bakı, 2000, 70s.
16. Алиев А.М., Бейсенбеков А.С., Ахмедова Ф.М. Фотометрическое определение никотиновой кислоты в лекарственных препаратах // Ж. “Фармация”, 1986, №6, стр. 58-59.
17. Арзамасцев А.П., Турсунова Р.Н. Идентификация ингредиентов поливитаминных таблеток “Tetravit” и “Pentovit” // Ж. “Фармация”, 1991, №1, стр. 58-59.
18. Арзамасцев А.П., Зрелова Л.В. Экспрессный анализ микро- и макроэлементов в витаминных лекарственных средствах рентгенофлюоресцентным методом // Ж. “Фармация”, 2008, №6, стр. 32-33.
19. Ахундов Р.А. Ноотропный активност никотинамида и его структурных аналогов. Биологий и медицины, 1990, № 10, стр. 384-386.
20. Бейсенбеков А.С., Алиев А.М. Применение реакции образования полиметиновых красителей в фармацевтическом анализе (учебное пособие). Алма-Ата, 1986, стр. 32-34.
21. Беликов В.Г. Лабораторные работы по фармацевтической химии. Москва, 1989, стр. 263-273.
22. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. Москва, 2003, стр. 520-523.
23. Булатов М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. Ленинград, 1986, стр. 97-101.
24. Виноградов В.В. Некоферментные функций витамина РР. Наука и техника, 1987, стр. 180-199.


25. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Москва, 1987. Т-II, ст.54.
26. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика. Москва, 1991, стр. 424-426.
27. Завражная Т.А. Использование метода ГЖХ для определения никотиновой кислоты // Ж. "Фармация", 1989, №1, стр. 36-38.
28. Лутцева А.И., Маслов А.Г. Евтушенко Н.С. Анализ и стандартизация водорастворимых витаминов // Ж. "Фармация", 1998, №5, стр. 22-29.
29. Макаров В.А. Влияние тиамин-хлорида, фолиевой, никотиновой аскорбиновой кислоты на ацетилирование сульфаниламидов у людей // Ж. "Фармация", 1991, №1, стр. 62-63.
30. Машковский М.Д. Лекарственные средства (15-е издание). Москва, 2008, стр. 630-631.
31. Морозкина Т. С. Витамины. Минск, "Асар", 2002, стр. 26-30.
32. Обрасова И.Г., Ефимов А.С., Великий Н.Н. Гипогликемический эффект никотинамида при сахарном диабете // Фармакология и токсикология, 1987, № 2, стр. 113-115.
33. Ульянова С.В., Щавлинский А.Н., Морев С.Н. Анализ водорастворимых витаминов и никотинамида в драже "Тексавит" методом ВЭЖХ // Ж. "Фармация", 1993, №3, стр. 50-51.
34. Andre P.L., Willy E.L., Jan F.B. Modern chromatographic analysis of vitamins. New York, 2000, p. 245-270.
35. Ashutosh Kar. Pharmaceutical drug analysis. New-Delhi, 2005, p.274-280.
36. Bender D.A. Nutritional biochemistry of vitamins, second edition. London, 2003, p. 200-231.
37. British Pharmacopoeia, London, 2009, p. 4179 – 4180.
38. Callmer K., Davies L. Separation and determination of vitamin B₁, B₂, B₆ and nicotinamide in commercial vitamin preparations using high performance cation-exchange chromatography // Chromatography, Vol. 7, No. 11, November 1974, p. 644-648.

39. Capella P.M., Carda B.S., Monferrer P.L. Micellar liquid chromatographic determination of nicotinic acid and nicotinamide after precolumn Konig reaction derivatization // *Anal. Chim. Acta* 517 (2004), 81.
40. Carpenter B. E., Walker M. C., Cooper E. L. Simultaneous determination of niacinamide, pyridoxine, riboflavin, and thiamine in multivitamin products by HPLC // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1981, p. 99-101.
41. Charlyn M. Elliot (editor). *Vitamin B: New research*. Nova Science Publishers, 2008, p. 21 - 38.
42. Colladoa M.S., Mantovania V.E., Goicoecheaa H.C., Olivierib A.C. Simultaneous determination of nicotinamide and inosine in ophthalmic solutions by UV spectrophotometry and PLS-1 multivariate calibration // *Analytical Letters*, Volume 34, Issue 3, 2001, p. 363 – 376.
43. Cuomo R., Dattilo M., Pumpo R., Capuano G., Boselli L., Budillon G. Nicotinamide methylation in patients with cirrhosis // *J Hepatol*. 1994 Jan;20(1):138-42.
44. Denis E. LaCroix, Wayne R. Wolf, Albert L. Kwansa. Rapid Trichloroacetic Acid Extraction and Liquid Chromatography Method for Determination of Nicotinamide in Commercial Cereals // *Cereal Chem.*, 2005, 82(3):277-281.
45. Deritter Elmer. *Vitamins in pharmaceutical formulations* // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1982, p. 1073 – 1096.
46. Eitenmiller R.R., Lin Ye, Landen W. O. *Vitamin analysis for the health and food sciences*. Second Edition. CRC press, 2008, p.361-390.
47. Expert Group on Vitamins and Minerals. *Safe upper levels for vitamins and minerals*. FDA, 2003, p. 20-33.
48. Florian Lang. *Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease*. Springer, 2009, p. 1476-1478.
49. Frederick A. Bettelheim, William H. Brown, Mary K. Campbell, Shawn O. Farrell. *Introduction to Organic and Biochemistry* (seventh edition). Belmont (USA), 2010, p. 327-338.

50. Gebicki J., Jedrzejowska A., Adamus J., Woyniacka A. 1-methyl-nicotinamide: a potent anti-inflammatory agent of vitamin origin // *Polish Journal of Pharmacology*, 2003, 55, p. 109-112.
51. George F.M. Ball. *Vitamins in foods : analysis, bioavailability, and stability*. New York, 2006, p. 177-188.
52. Guoa X.Q., Wanga D.Y., Xua J.G., Zhaoa Y.B. Determination of Nicotiamide by Photochemical Fluorimetryxs // *Analytical Letters*. Volume 29, Issue 2, 1996, P. 203 – 219.
53. Hassan R.O., Faizullah A.T. Determination of nicotinamide by stopped-flow injection method in pharmaceutical formulations // *Arabian Journal of Chemistry*, 2010, 18, p. 3-11.
54. Heinz Lüllmann, Lutz Hein. *Color Atlas of Pharmacology*. New-York, 2005, p. 172-173.
55. Henry R. L., Trenk F. B., Burger F. J., Bryant R. Semiautomated, simultaneous assay of thiamine, riboflavin, pyridoxine, and niacinamide in multivitamin preparations // *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1971, p.1717-1720.
56. James D. Adams, Lori K. Klaidman. Sirtuins, Nicotinamide and Aging: A Critical Review // *Letters in Drug Design & Discovery*, 2007, 4, 44-48.
57. *Japanese Pharmacopoeia*, 15th edition. 2006, p. 919 – 921.
58. Javed A. Khan, Farhad Forouhar, Xiao Tao, Liang Tong. Nicotinamide adenine dinucleotide metabolism as an attractive target for drug discovery // *Expert Opin. Ther. Targets*, 2007, 11(5), p. 695 – 706.
59. Jeffus M.T., Kenner C.T. Determination of niacinamide in pharmaceutical preparations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1969, p.749 – 752.
60. Kirchmeier R. L., Upton R. P. Simultaneous determination of niacin, niacinamide, pyridoxine, thiamine, and riboflavin in multivitamin blends by ion-pair high-pressure liquid chromatography // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1978, p.1444-1446.

61. Krishnan P.D., Mahmud I., Matliees D. Postcolumn fluorometric LC procedure for determination of niacin content of cereals // *Cereal Chem.*, 1999, 76:512-518.
62. Kwok R., Rose P., Tabor R., Pattison S. Simultaneous determination of vitamins B₁, B₂, B₆ and niacinamide in multivitamin pharmaceutical preparations by paired-ion reversed-phase high-pressure liquid chromatography // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1981, p.1014 – 1017.
63. Li A.C., Chen Y.L., Junga H. Separation of nicotinic acid and six metabolites within 60 seconds using High-Flow Gradient Chromatography on silica column with Tandem Mass Spectrometric Detection // *Chromatographia*, 2003, 58, p. 723-731.
64. Lopez-de-Alba, Pedro L., Lopez-Martinez Leticia, Cerda Victor, Amador-Hernandez Judith. Simultaneous determination and classification of riboflavin, thiamine, nicotinamide and pyridoxine in pharmaceutical formulations, by UV-visible spectrophotometry and multivariate analysis // *J. Braz. Chem. Soc* [online], 2006, vol.17, n.4, pp. 715-722.
65. M. Knip, I.F. Douek, A.E.M. McLean. Safety of high-dose nicotinamide // *Diabetologia*, 2000, № 43, p. 1337 – 1345.
66. Maiese K., Chong Z., Hou J., Shang C. The vitamin nicotinamide: translating nutrition into clinical care // *Molecules*, 2009 Sep 9; 14(9):3446-85.
67. Martindale-the complete drug reference, 36th edition. London, 2009, p.1957 – 1959.
68. McDowell L.R. Vitamins in human and animal nutrition, second edition. Iowa, 2000, p.347-381.
69. Metzler D.E. Biochemistry; the chemical reactions of living cells. Elsevier academic press, 2006, p. 768-779.
70. Monakhova Y.B., Mushtakova S.P., Kolesnikova S.S. Determination of vitamins in mixtures of various composition by spectrophotometry with self-modeling curve resolution // *J. of Analytical Chemistry*, 2010, №6, p. 588-595.

71. Murray R.K., Granner D.K. Harpers Biochemistry. Lange press, California, 1993, p.120-123.
72. Nicoli S., Zani F., Bilzi S., Bettini R., Santi P. Association of nicotinamide with parabens: effect on solubility, partition and transdermal permeation // Eur J Pharm Biopharm. 2008 Jun; 69(2):613-21.
73. Nudelman S., Nudelman O. Specific colorimetric determination of niacinamide in dosage forms // Jour. of Pharmaceutical Sciences. 1976, p.65-67.
74. Pelletier O., Campbell T.A. Direct determination of niacinamide in multi-vitamin preparations // Journal of Pharmaceutical Sciences. 1961, 926–928.
75. Prosser A. R., Sheppard A. J. Gas-liquid chromatography of niacin and niacinamide // Journal of Pharmaceutical Sciences. 1968, p.1004 – 1006.
76. Ramesh Mullangia, Nuggehally Srinivas. Niacin and its metabolites: role of LC-MS/MS bioanalytical methods and update on clinical pharmacology // Biomed. Chromatogr., 2011, 25, 218–237.
77. Rebwar O. Hassan, Azad T. Faizullah. Determination of nicotinamide by stopped-flow injection method in pharmaceutical formulations // Arabian Journal of Chemistry, 2010, p. 20 -28.
78. Sauberlich H. E. Pyridine Nucleotide Coenzymes: Chemical, Biochemical and Medical Aspects. Wiley Interscience, New York 1987, p. 599 – 626.
79. Schertel M. E., Sheppard A. J. Cathode ray polarography of riboflavin, thiamine hydrochloride, and niacinamide content of pharmaceutical preparations // Journal of Pharmaceutical Sciences. 1971, p.1070 – 1074.
80. Staroverov V. M., Deineka V. I., Grigorev A. M., Prokhoda E. F., Pokrovskii M. V., Ivanov V. V. HPLC analysis of water-soluble vitamins in the multivitamin syrup Oligovit // Pharmaceutical Chemistry Journal, Vol. 38, №3, 2004. P.172-177.
81. Sun WP, Zhou SS, Li D, Guo M, Lun YZ, Zhou YM, Xiao FC. Nicotinamide overload may play a role in the development of type 2 diabetes // World J Gastroenterol. 2009 Dec 7; 15(45):5674-84.

82. Thomas McDonagh, Jeffrey Hixon, Peter DiStefano, Rory Curtis. Microplate filtration assay for nicotinamide release from NAD using a boronic acid resin // *Methods (Cambridge)*, Volume 36 (4), 2005, p. 346-350.
 83. Valls F., Sancho M.T., Fernandez M.A. Simultaneous determination of nicotinic acid and nicotinamide in cooked sausages // *J. Agric. Food Chem.* 48, 2000, 3392.
 84. Victoria Salvado, Juan M. Sanchez. Capillary Electrophoresis of Water-Soluble Vitamins // *Chem. Educator* 2002, №7, p.23–26.
 85. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. World health organization. Bangkok, 2004, p.172-175.
 86. Woollard D.C., Indyk H.F. Rapid determination of thiamine, riboflavin, pyridoxine, and nicotinamide in infant formulas by liquid chromatography // *J. AOAC Int.*, 2002, 85:945-951.
 87. Zempleni Janos, Donald McCormick. Handbook of vitamins. 4th edition. CRC press, 2007, p. 191-227.
- 

HƏNİFƏ HACI OĞLU FƏTULLAYEV

POLİMETİN BİRLƏŞMƏLƏRİNİN ALINMA REAKSİYASI ƏSASINDA ÇOXKOMPONENTLİ PREPARATLARDA NİKOTİNAMİDİN TƏYİNİ

XÜLASƏ

Tibb təcrübəsində tərkibində nikotinamid olan çoxkomponentli preparatlar geniş istifadə edilir. Bu preparatları komponentlərə ayırmadan tərkibindəki nikotinamidin səciyyəvi, həssəs, asan başa gələn reaksiyaların köməyi ilə təyini aktual məsələlərdəndir. Polivitaminli preparatlarda nikotinamidin təyini üsullarını seçərkən aşağıdakı amillərə diqqət edilməlidir: üsulun nəzəri əsaslandırılması, selektivlik, dəqiqlik, beynəlxalq tələbatlara cavab verməsi, dərman formalarının fiziki-kimyəvi xüsusiyyətlərinin nəzərə alınması, ən əsası isə dərman preparatını komponentlərə ayırmadan onun eynilik və miqdarı təyinatının aparılması.

Polivitaminli preparatlarda nikotinamidin miqdarı təyini üçün fotokolorimetrik üsul ilk dəfə prof. H.M.Əliyev və A.S.Beysenbayev tərəfindən təklif olunaraq keçmiş SSRİ Dövlət Farmakopeyası tərəfindən qəbul olunmuşdur. Aparığımız tədqiqatlar göstərdi ki, müxtəlif çoxkomponentli preparatlarda komponentləri ayırmadan nikotinamidin eyniliyi və miqdarı müəyyənləşdirilə bilər, çünki bu preparatların tərkibindəki digər inqrediyentlər praktiki olaraq təyinatına mane olmur.

İşimizin məqsədi mürəkkəb tərkibli preparatları komponentləri ayırmadan nikotinamidin varlığını və miqdarını təyin etməkdir. Bunun üçün, asan yerinə yetirilən və səciyyəvi olan əczaçılıq kimyası kafedrasında hazırlanmış və Farmakopeyanın XI nəşrinə daxil edilmiş xromogen reaksiyadan – polimetin boyasının alınması reaksiyasından istifadə olunmuşdur. Seçilmiş mürəkkəb tərkibli preparatları komponentləri ayırmadan nikotinamidin polimetin boyasının əmələgəlmə reaksiyası əsasında varlığını və miqdarı təyini üsulu işlənib hazırlanmışdır.

İlk dəfə olaraq “*Teravit*”, “*Mers special dragees*” və “*Vitrum performance*” kimi çoxkomponentli dərman preparatlarının komponentlərini bir-birindən ayırmadan nikotinamidin eynilik və miqdarı təyinatı polimetin boyasının alınması reaksiyası vasitəsilə aparılmışdır. İşlənib hazırlanmış üsullar əsasında “*Teravit*”, “*Mers special dragees*” və “*Vitrum performance*” preparatlarının tərkibində nikotinamidin eynilik və miqdarı təyini nəzarət – analitik laboratoriyalarda standartlaşdırma məqsədilə istifadə oluna bilər.

Açar sözlər: nikotinamid, polimetin boyası, çoxkomponentli preparatlar, xromogen reaksiya.

ƏLAVƏLƏR



Şəkil № 1. "Mers special dragees"



Şəkil № 2. "Vitrum performance"



Şəkil № 3. "Teravit"