

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

Қўлёзма ҳуқуқида

УДК 541.49:164.1:615.015

МИРЗАЁҚУБОВ ИСЛОМБЕК АБДУБАННОБ ЎҒЛИ

**НИКОТИН КИСЛОТАСИНИНГ КООРДИНАЦИОН
БИРИКМАЛАРИ АСОСИДА АРИТМИЯГА ҚАРШИ
ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ СИНТЕЗИ ВА СТАНДАРТИЗАЦИЯСИ**

5A510501-Фармацевтик кимё ва фармакогнозия

Магистр академик даражасини олиш учун ёзилган диссертацияси

Илмий раҳбар:

фарм.ф.д. Дусматов А.Ф.

ТОШКЕНТ – 2015

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

Факультет–Фармация

Кафедра-Фармацевтик кимё

Ўқув йили-2013-2015 й.

Магистратура талабаси–Мирзаёкубов И.А.

Илмий раҳбар-фарм.ф.д., профессор

Дусматов А.Ф.

Мутахассислиги-5А510501-фармацевтик кимё
ва фармакогнозия

МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯ АННОТАЦИЯСИ

Ишнинг долзарблиги. Мутахассисларнинг таъкидлашича, дунё миқёсида шифокорга мурожаат қилувчи ҳар тўрт беморнинг бири юрагининг нотекис уришидан шикоят қилади. Бу соғлом турмуш тарзига риоя этмаслик, бирламчи хасталикларни ўз вақтида даволатмаслик, туғма ва орттирилган юрак нуқсонлари туфайли келиб чиқадиган ҳамда инсон ҳаётига жиддий таҳдид соладиган аритмия хасталигининг дунё аҳолиси орасида кенг тарқалганидан далолатдир. Аритмия сўзи юнонча аритмос (“а”–йўк, “ ритмос”–маром) сўзидан олинган бўлиб, барча юрак мароми бузилишлари учун умумий атама ҳисобланади. Умуман олганда, юрак аритмияси юракнинг кундалик “жисмоний” ишидаги ўзгариш бўлиб, бунда юрак маромининг сон ва сифат жиҳатидан ўзгариши кузатилади. Юрак аритмияси сурункали ёки хуружли бўлиши, баъзида қайсидир касалликнинг ёки танадаги бузилишларнинг белгиси сифатида кузатилиши мумкин. Мисол учун, спиртли ичимликларни истеъмол қилиш, тамаки маҳсулотларини чекиш, кучли таъсир қилувчи дори воситаларини қабул қилиш аритмияга сабаб бўлиши мумкин. Аритмияни ташхислаш учун беморда хуруж пайтида ЭКГ текширувини ўтказиш лозим.

Замонавий тиббиёт аритмияни даволашда анча илгарилаб кетди. Юртимизда республика ихтисослаштирилган кардиология маркази мутахассислари, Ўзбекистон Фанлар академиясининг Ўсимлик моддалари кимёси ва Биорганик кимё институти олимлари билан ҳамкорликда маҳаллий

хом ашёдан яратган дори препаратлари бу борадаги ютуқларимизни муҳим амалий қисми ҳисобланади. Жумладан, “Аллапинин” ва “Аклезин” дори воситалари аритмияни даволашда самарали қўлланилмоқда.

Аритмия хасталигининг кенг тарқалганини ҳисобга олган ҳолда, унга қарши кенг самарали, зарарли таъсири нисбатан кам бўлган кальцийнинг никотин кислотаси ҳамда никотинамидли аралаш координацион бирикмасини синтез қилиш ва унинг аритмияга қарши таъсирини ўрганиш мақсад қилинди.

Ишнинг давлат дастурлари ёки илмий тадқиқот ишлари режаси билан боғлиқлиги. Магистрлик илмий иши Ўзбекистон республикасида фармацевтика соҳасини ривожлантириш, синтетик дори воситаларини яратиш ва амалиётга тадбиқ этиш давлат дастурлари асосида бажарилди.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Мазкур магистрлик илмий иши аритмияга қарши таъсирли дори воситаси яратиш бўйича олиб борилган илмий тадқиқот иши ҳисобланади.

Тадқиқот мақсади. Никотин кислотаси ҳамда никотинамид асосида калцийли аралаш координацион бирикма синтези ва у асосида дори воситасини яратиш, стандартлаш ва тиббиёт амалиётига жорий қилиш бўйича амалий ишларни олиб бориш.

Тадқиқот объекти ва предмети. Никотин кислотаси, никотинамид калций тузлари тадқиқот объекти, булар асосида дори воситаси яратиш, уни стандарт ҳолатига келтириш ва тиббиёт амалиётига тадбиқ этиш тадқиқот предмети ҳисобланади.

Тадқиқот вазифалари. Дори воситасини яратиш ва мақсадга эришиш учун қуйидаги вазифаларни бажариш лозим бўлди:

Мавзуга доир адабиётларни ўрганиб чиққан ҳолда аритмияга қарши қўлланиладиган дори воситаларининг таҳлилини қилиш;

Никотин кислотаси ва никотинамид ҳамда улар асосида калцийли аралаш координацион бирикмани синтез қилиш;

✓ Олинган бирикманинг биологик фаоллигини ўрганиш;

- ✓ Таҳлилнинг замонавий физик–кимёвий усуллари ёрдамида стандартлаш усуллари ва сифат меъёрларини ишлаб чиқиш;
- ✓ Стандартлаш усулларида олинган натижалар асосида меъёрий ҳужжат лойиҳасини тайёрлаш.

Тадқиқот усуллари. Илмий ишни бажариш жараёнида замонавий физик-кимёвий таҳлил усуллари: хроматография (ЮССХ), спектрофотометрия (атом-абсорбцион), ИҚ-спектрометрия, рентгенография, дериватография, титрлаш усуллари ва клиникагача бўлган изланишлар амалга оширилиши режалаштирилган.

Илмий раҳбарим фармацевтика фанлари доктори А.Ф. Дусматов ҳамда ДВСНҚ ва СЛ катта илмий ходими кимё фанлари номзоди О.Т. Азизовга яқиндан тадқиқотлар ўтказиш ва илмий маслахатларини бергани учун ўз миннатдорчилигимни билдираман.

Илмий раҳбар: _____ **фарм.ф.д., Дўстматов А.Ф.**

Магистр: _____ **Мирзаёқубов И.А.**

MINISTRY OF HEALTHCARE OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN
THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

Faculty–Pharmacy

Chair – Pharmaceutical chemistry

Academic year–2013-2015

Master Degree student–

Mirzayokubov I.A.

scientific tutor: Pharm D,

Dustmatov A.F.

Specialty-5A510501–

Pharmaceutical chemistry

and Pharmacognozy

Annotation to Master’s Dissertation

Work actuality: Specialists say that one of four patients in the world complains physicians about irregular palpitation of his heart. This is a result of non-observing healthy lifestyle, non-treating primary diseases in time, acquiring and congenital heart insufficiencies and wide-spread prevalence of arrhythmia in the world people. Arrhythmia comes from the Greek word “arrhythmos” and means “a”–none, “rhythmos”–rhythm and it is a common term for all heart rhythm insufficiencies. Generally, heart arrhythmia is a daily “physical” change of the heart and there has been observed quantitative and qualitative changes in the heart rhythm. Heart arrhythmia may be chronic or acute and sometimes it can be the result of any other diseases or disturbances. For example, smoking cigarettes, drinking alcohol, taking strong effective drugs can be the reasons of heart arrhythmia. For diagnosis of heart arrhythmia it must be done ECG during heart seizure.

Modern medicine has up to date possibilities for treating heart arrhythmia. There are several centers in our Republic, for example, Specialized Cardiology Center of the Republic of Uzbekistan, the Institute of Plant Substances Chemistry and Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan. Specialists and

scientists of these organizations collaborate with each other and create new drugs from local raw material. New drug forms “Allapinin” and “Aklezin” are used for treating heart arrhythmia effectively and they are considered the important practical part of our achievement.

Heart arrhythmia is a widely distributed disease and that’s why our aim is synthesizing nicotinamid mixed coordination compound with calcium nicotine acid and studying its anti-arrhythmia action.

Connection with state programmers and scientific research plans: Scientific Master work was made with state programmers on developing pharmaceutical branch in our Republic, creating synthetic drug forms and introducing them into the practice.

Studying level: This master dissertation is the scientific research work on developing anti- arrhythmia developing medicinal form preparation.

Research aim: Synthesizing nicotinamide mixed coordination compound with calcium nicotine acid and obtaining medicinal preparation based on it, standardization and making practical work for inculcating it to medical practice.

Research object and subject: Nicotine acid, nicotinamide calcium salts are the object of the research and the subject of the research is developing medicinal form, its standardization and inculcating it to medical practice.

Research aim: For developing medicinal form and achieving this aim it is important to solve following problems:

Studying literature on this theme and analyzing properties of anti- arrhythmia drug forms;

Synthesizing calcium mixed coordination compound based on nicotine acid and nicotinamid;

Studying biological activity of obtained compound;

Developing standardization methods and qualitative standards by up to date physical-chemical methods of the analysis;

Preparing project of the normative documents based on the results of standardization methods.

Research methods: There has been planned to use up-to-date physical-chemical analyses methods: chromatography (HPLC), spectrophotometer (atom-absorption), IR-spectrometer, rentgenografya, derivatografya, titrate method and in pre-clinical researches.

Scientific tutor: _____ **Pharm.D, Dustmatov A.F.**

Master resident: _____ **Mirzayokubov I.A.**

МУНДАРИЖА

КИРИШ	10
I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРХИ	13
1. Никотин кислотаси ҳамда никотинамиднинг олиниши ва физик-кимёвий хоссалари.....	13
2. Никотин кислотаси асосида олинган координацион бирикмаларнинг физик-кимёвий хоссалари ва уларнинг тузилиши.....	17
3. Калций элементининг инсон организмидаги роли.....	21
4. Аритмия тушунчаси ва унга қарши ишлатиладиган дори воситалари.....	22
Биринчи боб бўйича хулосалар	26
II БОБ. ТАЖРИБА ҚИСМИ	27
1. Диссертациянинг тажриба қисмини бажаришда фойдаланилган реактивлар, ускуналар, анализ услублари ва усуллари.....	27
2. Никотин кислотасининг калцийли ва магнийли тузининг синтези.....	28
3. Калций никотинатнинг никотинамидли аралаш лигандлик координацион бирикмасининг синтези, дастлабки ва охириги моддаларнинг ИҚ-спектрларини олиш.....	29
Иккинчи боб бўйича хулосалар.....	32
III БОБ. Олинган натижалар ва уларнинг муҳокамаси	34
1. Калций никотинатнинг никотинамидли аралаш лигандлик координацион бирикмасининг физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш.....	34
2. Калций никотинатнинг никотинамидли аралаш лигандлик координацион бирикмасининг элемент таҳлили ва бирикма таркибидаги сув ва оғир металлларни	34

	аниқлаш.....	
3.	Калций никотинатнинг никотинамидли аралаш лигандлик координацион бирикмасининг дериватографик таҳлили.....	39
4.	Калций никотинатнинг никотинамидли аралаш лигандлик координацион бирикмасининг рентгенофазовий таҳлили.....	40
5.	Калций никотинатнинг никотинамидли аралаш лигандлик координацион бирикмасининг ЮССХ ва ААС усулларида стандартлаш.....	46
6.	Калций никотинатнинг никотинамидли аралаш лигандлик координацион бирикмасининг захарлилик кўрсаткичи ҳамда аритмияга қарши фармакологик хусусиятларини ўрганиш... Учинчи боб бўйича хулосалар..... Хулоса..... Адабиётлар рўйхати..... Иловалар.....	51 57 58 59 66

КИРИШ

Юртимизда фармацевтика соҳасига берилаётган юксак эътибор, маҳаллий ҳом ашёлардан фойдаланган ҳолда янги самарали дори воситаларини яратиш, аҳоли соғлигини сақлаш борасида олиб борилаётган хатти-харакатлар, юртбошимиз томонидан берилаётган қарор ва фармойишлар, чиқарилаётган қонунлар соҳанинг янада ривожланишига туртки бўлмоқда.

Бу борада 2006 йил 14 июлдаги Ўзбекистон Президентининг “Дори воситаларини ва тиббий техника ашёларини маҳаллий ишлаб чиқарувчиларини қўллаб – қувватлаш ҳақида”ги ПҚ-416-сонли, ҳамда 2007 йил 19 ноябрдаги “2011 йилгача бўлган даврда фармацевтика корхоналарини модернизациялаш, техник ва технология жиҳатдан қайта жиҳозлаш ҳақида”ги ПҚ-731-сонли, шунингдек, 2008 йил 15 июлдаги “Инновацион лойиҳалар ва технологияларни ишлаб чиқаришга татбиқ этишни рағбатлантириш борасидаги қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги ПҚ-916-сонли қарорлари муҳим воқеа бўлди (1-9).

Диссертация мавзусининг долзарблиги. Мутахассисларнинг таъкидлашича, дунё миқёсида шифокорга мурожаат қилувчи ҳар тўрт беморнинг бири юрагининг нотекис уришидан шикоят қилади. Бу соғлом турмуш тарзига риоя этмаслик, бирламчи хасталикларни ўз вақтида даволатмаслик, туғма ва орттирилган юрак нуқсонлари туфайли келиб чиқадиган ҳамда инсон ҳаётига жиддий таҳдид соладиган аритмия хасталигининг дунё аҳолиси орасида кенг тарқалганидан далолатдир. Аритмия сўзи юнонча аритмос (“а”–йўқ, “ритмос”–маром) сўзидан олинган бўлиб, барча юрак мароми бўзилишлари учун умумий атама ҳисобланади. Умуман олганда, юрак аритмияси юракнинг кундалик “жисмоний” ишидаги ўзгариш бўлиб, бунда юрак маромининг сон ва сифат жиҳатидан ўзгариши кузатилади. Юрак аритмияси сурункали ёки хуружли булиши, баъзида қайсидир касалликнинг ёки танадаги бузилишларнинг белгиси сифатида кузатилиши мумкин. Мисол учун, спиртли ичимликларни истеъмол қилиш,

тамаки махсулотларини чекиш, кучли таъсир қилувчи дори воситаларини қабул қилиш аритмияга сабаб бўлиши мумкин. Аритмияни ташҳислаш учун беморда хуруж пайтида ЭКГ текширувини ўтказиш лозим [10-11].

Замонавий тиббиёт аритмияни даволашда анча илгарилаб кетди. Юртимизда республика ихтисослаштирилган кардиология маркази мутахассислари, Ўзбекистон Фанлар академиясининг Ўсимлик моддалари кимёси ва Биорганик кимё институти олимлари билан ҳамкорликда маҳаллий хом ашёдан яратган дори препаратлари бу борадаги ютуқларимизни муҳим амалий қисми бўлиб ҳисобланади. Жумладан, “Аллапинин” ва “Аклезин” дори воситалари аритмияни даволашда самарали қўлланилмоқда.

Аритмия ҳасталигини кенг тарқалганини ҳисобга олган ҳолда, унга қарши кенг самарали, зарарли таъсири нисбатан кам бўлган калцийнинг никотин кислотаси ҳамда никотинамидли аралаш комплекс бирикмасини синтез қилиш ва унинг аритмияга қарши таъсирини ўрганиш мақсад қилинди.

Тадқиқот мақсади. Никотин кислотаси ҳамда никотинамид асосида калцийли аралаш координацион бирикма синтези ва у асосида дори воситасини яратиш, стандартлаш ва тиббиёт амалиётига жорий қилиш бўйича амалий ишларни олиб бориш.

Тадқиқот объекти ва предмети. Никотин кислотаси, никотинамид калций тузлари тадқиқот объекти, булар асосида дори воситаси яратиш, уни стандарт ҳолатига келтириш ва тиббиёт амалиётига тадбиқ этиш тадқиқот предмети бўлиб ҳисобланади.

Тадқиқот вазифалари. Дори воситасини яратиш ва мақсадга эришиш учун қуйидаги вазифаларни бажариш лозим булди:

Мавзуга доир адабиётларни ўрганиб чиққан ҳолда аритмияга қарши қўлланиладиган дори воситаларининг тахлилини қилиш;

Никотин кислотаси ва никотинамид ҳамда улар асосида калцийли аралаш координацион бирикмани синтез қилиш;

Олинган бирикманинг биологик фаоллигини ўрганиш;

Тахлилнинг замонавий физик–кимёвий усулари ёрдамида стандартлаш усуллари ва сифат меъёрларини ишлаб чиқиш ;

Стандартлаш усулларида олинган натижалар асосида меъёрий хужжат лойиҳасини тайёрлаш.

Мавзу бўйича қисқача адабиётлар таҳлили. Изланишлар натижасида никотин кислотаси ва никотинамид, калций, аритмия ва унга қарши қулланиладиган дори препаратлари, никотин кислотаси асосида синтез қилинган координацион бирикмалар таҳлил қилинди.

Фойдаланилган тадқиқот усуллари ҳақида қисқача маълумот. Илмий ишни бажариш жараёнида замонавий физик-кимёвий таҳлил усулларидан: хроматография (ЮССХ), спектрофотометрия (атом-абсорбцион), ИҚ-спектрометрия, рентгенофазовий, дериватография, титрлаш усуллари ва клиникагача бўлган изланишлар амалга оширилди.

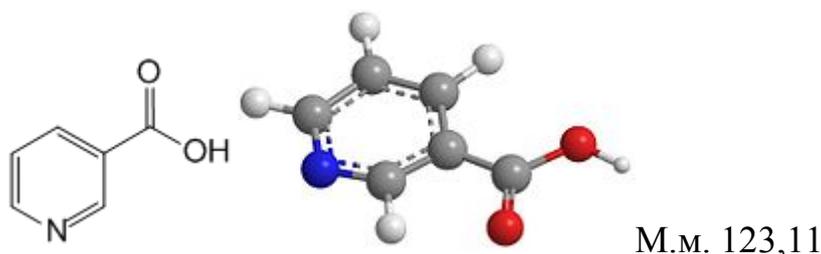
Ишнинг илмий янгилиги. Аритмияга қарши биринчи марта никотин кислотаси ҳамда никотинамид асосида кальцийли аралаш координацион бирикма синтези ва сдандартизацияси.

Диссертация ишининг илмий аҳамияти. Илмий ишда никотин кислотаси ҳамда никотинамид асосида калцийли аралаш координацион бирикманинг синтез қилиш шароитлари ҳамда уни стандартлаш усуллари ишлаб чиқилди.

I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРХИ

1. Никотин кислотаси ҳамда никотинамиднинг олиниши ва физик-кимёвий хоссалари

Никотин кислота



Лотинча номи: Acidum nicotinicum

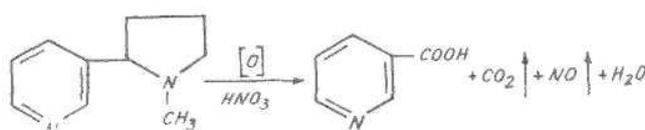
Русча номи: кислота никотиновая

Кимёвий номи: 3-Пиридинкарбоновая кислота

Эмпирик формуласи: $C_6H_5NO_2$

Синонимлари: Ниацин, витамин PP, Витамин B3, Apelagrin, Induracin, Liplyt, Niacin, Nicodan, Nicodon, Niconacid, Nicotene, Nicovit, Pellagramin, Pelonin, Peviton, Vitaplex N.

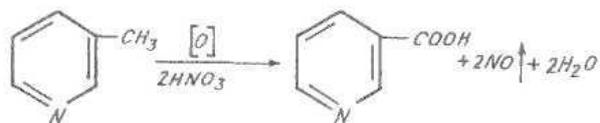
Никотин кислота биринчи бўлиб, 1867-йилда тадқиқотчи Хербер томонидан никотин алколоидини хром кислотаси иштирокида оксидлаб олган [20].



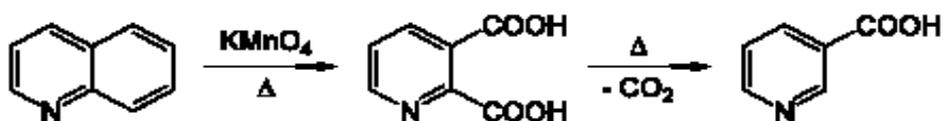
XX асрнинг 20-йилларида америкалик шифокор Голдбергер пеллагра (pellagra preventing) касаллигини даволашда қўллаш мумкин бўлган витамин PP ни таклиф этди. 1938-йилда эса Россияда пеллагра касаллигини даволашда никотин кислотасидан фойдаланишни бошлашган [21].

Хозирда лаборатория шароитида ҳамда саноат миқёсида ҳам никотин кислотаси пиридин хосилаларини оксидлаб олинади.

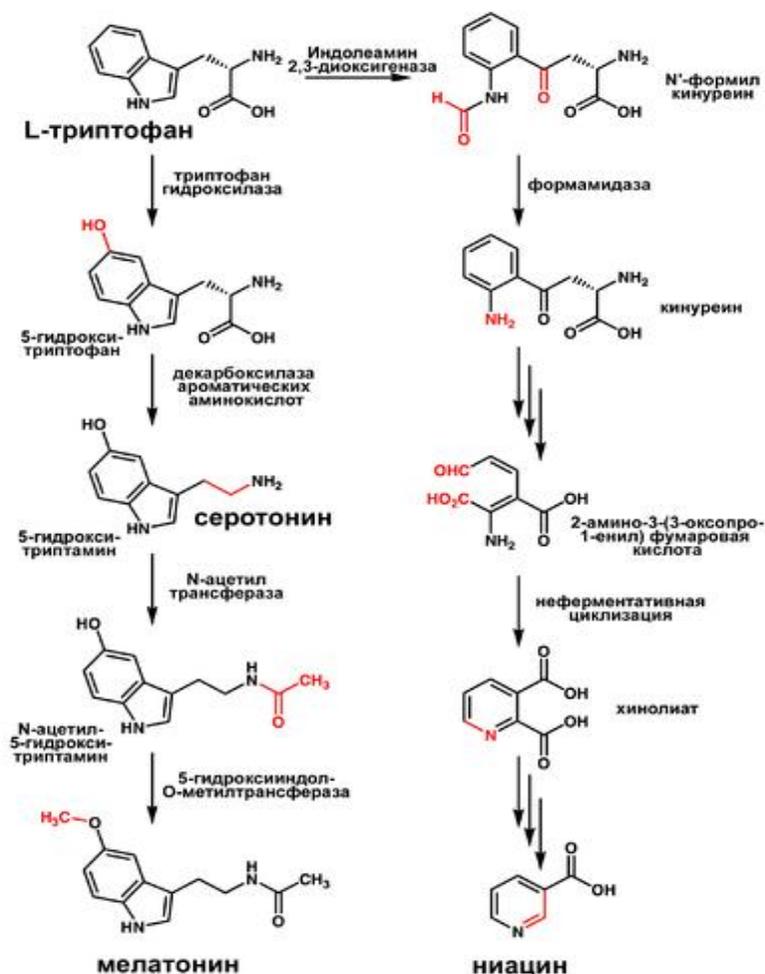
Масалан; β – пиколин (3-метилпиридин) ни оксидаб никотин кислота олиш мумкин:



Ёки хиолинни пиридин 2,3-дикарбон кислотагача ва уни декарбоксиллаб ҳам олиш мумкин.



Жигарда ниацин алмашинмайдиган аминокислота триптофандан синтез бўлади. 1 мг ниацин синтез қилиш учун 60 мг триптофан талаб этилади.

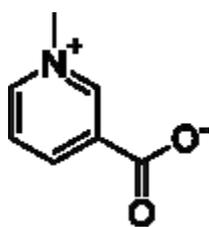


Ҳар йили кимё саноатида миллион тонна никотин кислотаси 3-метилпиридиндан синтез қилинади [20-22].

Физик хоссалари: Оқ игнасимон кристалл, ҳидсиз, нордон таъмли кукун. Совуқ сувда ёмон (1:70), қайноқ сувда яхши (1:15), спиртда қийин, эфирда эрмайди, ишкорий эритмалрда эрийди. Гигроскопик эмас, қурук ҳолда жуда турғун. Суюқланиш ҳарорати 234-238°C.

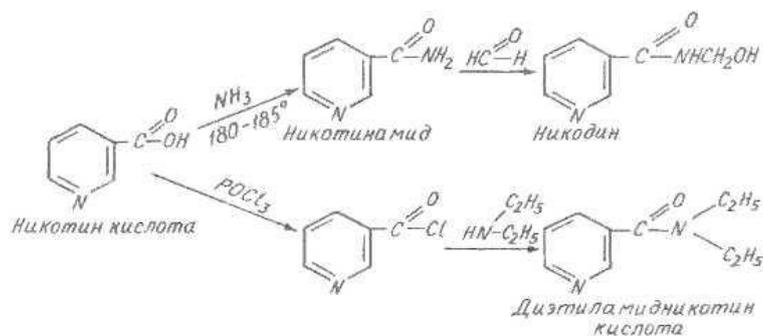
Кимёвий хоссалари: Никотин кислота пиридин халқасидаги азот атоми ҳисобига осон алкилланади ва ички тўртламчи туз-бетаин ҳосил бўлади.

Бундай ички тузлар ўсимликлар таркибида, масалан, тригонеллин-бетаин (N-метилникотин кислота) нўхат, кофе уруғида ва бошқа ўсимликларда учрайди.



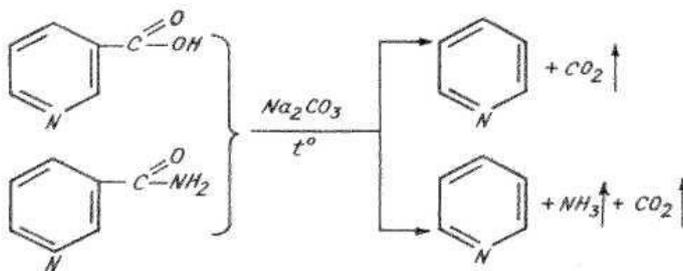
Тригонеллин (бетаин)

Карбоксил гуруҳи бўйича борадиган реакциялар алифатик карбон кислоталардек боради. Масалан, галогенангидридлар, мураккаб эфирлар, амидлар ҳосил бўлиш ва бошқа реакциялар.

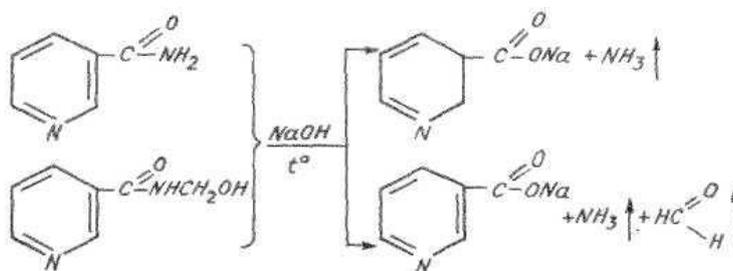


Никотин кислотаси ва никотинамиднинг тузилиш формуласи бири-бирига ўхшаш бўлгани учун ҳам кўпчилик кимёвий хоссалари ўхшаш.

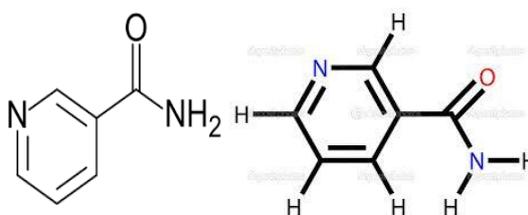
Масалан, уларга натрий карбонат иштирокида қиздирилса, қўланса пиридин хиди сезилади [21-22].



Натрий гидроксид эритмаси қўшиб кайнагунча қиздирилганда эса аммиак ажралиб чиқади [22].



Никотинамид



М.м. 122,13

Лотинча номи: Nicotinamidum

Русча номи: никотинамид

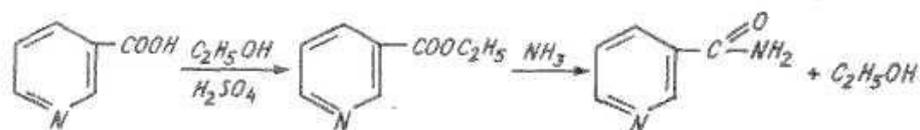
Кимёвий номи: 3-Пиридинкарбоксиямид

Эмпирик формуласи: $C_6H_6N_2O$

Синонимлари: Ниацинамид, никотин кислота амиди.

Никотинамидни Энглер кикотин кислотасинининг метил эфирига аммиак таъсир эттириб олган.

Никотинамид синтез қилишнинг самарали усули никотин кислотасига босим, харорат 220-230°C, катализатор аммоний молибдат иштирокида газ холидаги аммиак билан амидлаш хисобланади. Бунда маҳсулот чиқиш унуми 84% гача етиши мумкин [20-22].



Никотинамид жигар фаол хужайраларининг экстрактидан, йирик, шохли қорамол юрак мускул туқималаридаги кофермент-никотинамидадениндинуклеотид-фосфат, коэнзим II ва никотинамидадениндинуклеотид, коэнзим I дан олинади.

Физик хоссалари. Оқ кристалсимон, хидсиз, нордон-шўр таъмли кукун. Сувда жуда яхши эрийди (1:1), 95% этил спиртида яхши (1:1,5), ацетон, амил спирти, этиленгликол, хлороформ, бутанолда эрийди, эфир ва бензинда оз эрийди. 50°C дан паст хароратда турғун. Суюқланиш харорати 128-131°C [22].

2. Никотин кислотаси асосида олинган координацион бирикмаларнинг физик-кимёвий хоссалари ва уларнинг тузилиши

Координацион бирикмалар асосида дори воситаларини синтез қилишда ҳамда уларнинг биологик фаоллигини ўрганишда Тошкент Фармацевтика институтида профессор М. А. Азизов бошчилигидаги илмий-текшириш лаборатория ходимлари томонидан олиб борилган ва hozirgi кунда ҳам давом этиб келаётган ишлар диққатга сазовордир [23-31].

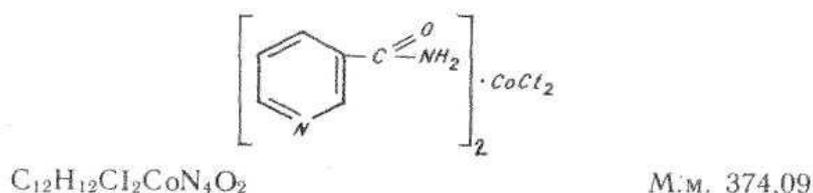
Улар томонидан синтез қилинган координацион бирикмалардан ферамид, коамид, купир, пирацин препаратлари hozirgi кунда тиббиёт амалиётида самарали қўлланилиб келиняпти [23-31].

КОАМИД

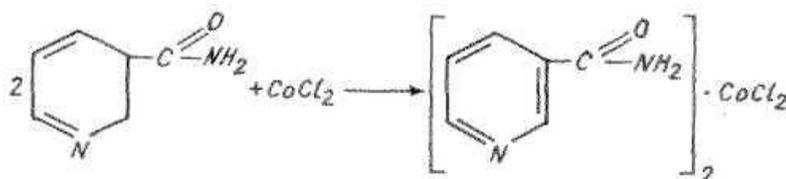
Лотинча номи: Coamidum

Кимёвий номи: Кобальт–дихлординикотинамид

Эмперик формуласи: $C_{12}H_{12}Cl_2CoN_4O_2$

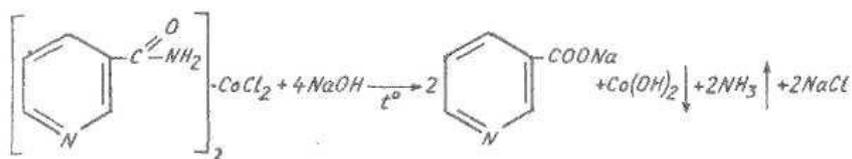


Олиниши: Коамид кобальт микроэлементининг никотинамид билан хосил қилган координацион бирикмаси бўлиб, никотинамиднинг тўйинган спиртли эритмасига кобальт хлориднинг спиртдаги эритмасини таъсир эттириб олинади:



Физик хоссаси: Коамид оч бинафша рангли, аччиқ таъмли кукун бўлиб, сувда яхши эрийди, спиртда, эфирда, бензол ва ацетонда эрмайди. 300—350°C ҳароратда парчаланиш билан суюқла-ниб, тўк кўк рангга ўтади.

Кимёвий хоссаси: Коамид сақловчи эритмага натрий гидроксид эритмаси қўшиб қиздирилганда, аммиак ажралиб чиқади [26].

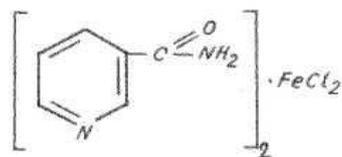


Ферамид

Лотинча номи: Ferramidum

Кимёвий номи: Темир-дихлоридионикотинамид

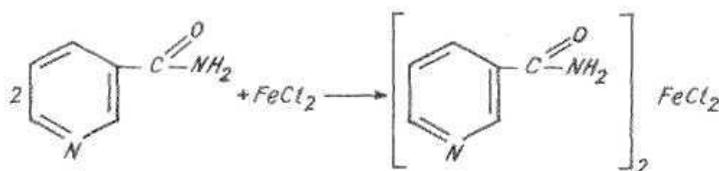
Эмперик формуласи: $C_{12}H_{12}Cl_2FeN_4O_2$



$C_{12}H_{12}Cl_2FeN_4O_2$

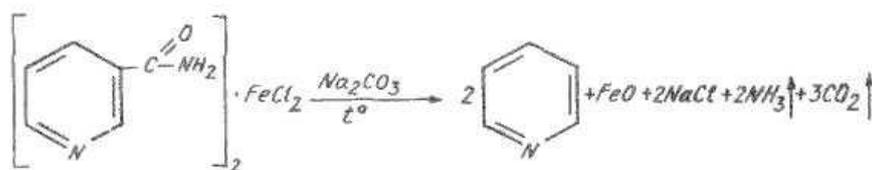
М.м. 371,01

Олиниши: Ферамиднинг олининишида никотинамиднинг спиртдаги эритмасига, таркибида аскорбин кислотаси сақлаган темир (II) хлориднинг сувдаги тўйинган эритмаси таъсир эттириб олинади.



Эрувчанлиги: хидсиз, оч сариқ рангли, майда кристалл кукун, сувда эрийди, спирт, эфир ва ацетонда эримади. Унинг сувдаги 1:20 га бўлган эритмаси беқарор бўлиб, лойқаланиб кетади [34].

Кимёвий хоссаси: Препаратга натрий карбонатн тузи қўшиб киздирилганда пиридин хиди келади [33].



Купир

Лотинча номи: Cupirum

Русча номи: Купир

Кимёвий номи: дихлорбис (2-метил, 3-окси, 4,5-диоксиметил) пиридин мис (II)

Эмперик формуласи: $C_{16}H_{22}N_2Cl_2Cu$

М.м. 472,8

Тасвирланиши: яшил рангли, ҳидсиз, майда кристалсимон кукун.

Эрувчанлиги: сув, спирт, ацетон, эфир ва хлороформда амалда эримади. Пиридоксин гидрохлориднинг 0,05% эритмасида 700-800С гача қиздирилганда ва аралаштириб турилган холда жуда оз эрийди.

Сууюқланиш харорати: 1370-1420С (парчаланиш билан) [33-34] .

Кимёвий хоссаси: 0,03 г препарат 1 мл концентрланган нитрат кислотада эритилади ва устига 5 мл сув қуйилади.

1. 1мл олинган эритмага 0,5 мл концентрланган аммиак эритмаси қўшилганда равшан кўк ранг хосил бўлади (мис).
2. 1 мл олинган эритмага 0,5 мл нитрат кислота ва 0,5 мл кумуш нитрат эритмаси қўшилганда, оқ пишлоқсимон чўкма хосил бўлади, чўкма суюлтирилган нитрат кислота эритмасида эримади (хлорид иони).
3. 1 мл эритманинг рН муҳити 4-5 гача натрий гидроксид эритмаси билан нейтраллангандан сўнг, 1 мл темир хлорид эритмаси қўшилганда, эритма қизил рангга бўялади. Хосил бўлган ранг суюлтирилган сульфат кислота эритмаси таъсирида йўқолади (пиридоксин) [35].

Пирацин

Лотинча номи: Piracinum

Русча номи: Пирацин

Кимёвий номи: Трис-(2-метил, 3-окси, 4,5-диоксиметил пиридино) цинк (II) динитрат

Эмперик формуласи: $C_{16}H_{22}N_2Cl_2Cu$ М.м. 472,8

Тасвирланиши: оқ ёки оқ-сарик рангли, ҳидсиз, буриштирувчи таъмли, гигроскопик кукун.

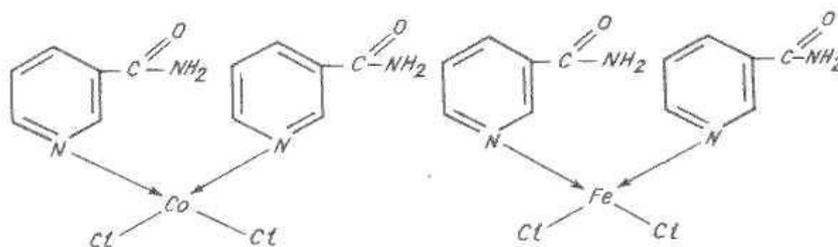
Эрувчанлиги: сувда мўтадил эрийди, спирт, ацетон, эфир ва хлороформда амалда эримади [33-34].

Кимёвий хоссаси: 0,2 г препарат 600-700С хароратда 15 мл сувда эритилади.

2 мл шу эритмага 0,5 мл натрий сульфид эритмаси қўшилганда оқ чўкма ҳосил бўлади. Чўкма суюлтирилган сирка кислота эритмасида эрмайди, суюлтирилган хлорид кислота эритмасида эса енгил эрийди (рух).

3 мл эритмага 2 томчи темир хлорид эритмаси қўшилганда эритма қизил рангга бўялади. Ҳосил бўлган ранг суюлтирилган сульфат кислота эритмаси таъсирида йўқолади (пиридоксин) [36].

Ферамид ва коамид препаратларининг тузилишини қуйидагича ифодалаш мумкин:



Бунда, марказий атом ҳисобланган кобальт ва темир атомлари лигандга координацион боғлар орқали бириккан.

3. Калций элементининг инсон организмидаги роли

Калций инсон организмининг муҳим минерал таркибий қисми ҳисобланади. Катта ёшдаги инсон организмининг тахминан 2% га яқин қисмини ташкил этади [15].

Бу минерал суяк ва тишларнинг соғлом бўлишида ниҳоятда муҳим ҳисобланади. Бу калцийнинг биз билган маълум ҳусусиятлари, лекин у бундан ташқари яна жуда кўп жараёнларда иштирок этади.

Демак, унинг суяк ва тишларнинг ривожланишидаги ўрни асосан чақалоқларда, ёш болалар ва ўсмирларда бўлса, катта ёшдаги инсонлар учун суякларнинг мустаҳкам бўлиши учун, ҳомиладор аёлларда эса яна бир йўналишда яъни хомиланинг соғлом ривожланиши учун зарур. Бироқ, барча инсонларнинг ёшга боғлиқ ҳолда бу минералга нисбатан мунтазам бир кеча-

кундузлик эҳтиёжи мавжуд. Масалан, чакалоқлар учун 400 мг, ўсмирлар ва жинсий ривожланиш босқичидагилар учун 1200 мг гача ташкил қилиши мумкин.

Калций юрак урушини бошқаришда, мускулларнинг тўғри ва равшан ишлаши учун ёрдам беради. Артериал босим тўғридан-тўғри юрак ўриши билан боғлиқ, калций эса артериал қон босимини камайтиради. Бу элемент нервларни озиқлантиради ва импульслар харакатида қатнашади. Инсон танасида “яхши” (HDL) ва “ёмон” (LDL) холестеринлар мавжуд. Кальций эса “ёмон” холестерин миқдорини камайтирадиган элементлар қаторига киради.

Калций етишмовчилиги натижасида эса организмда ўсишнинг секинлашиши (ёш болаларда), ақли пастлик, юрак ритмининг бузилиши, тишларнинг емирилиши, мускулларнинг сиқилиши, оёқ-қўлларнинг санчиши ва увишиши кузатилиши мумкин.

Биз мунтазам равишда турли кўринишда кальцийни йўқотамиз. Масалан, терлаганимизда, сийдик ва ичак йўллари орқали. Калций захирасини эса калций сақловчи озиқ-овқатлар билан тўлдириб туришимиз зарур.

Калцийнинг организмда самарали сўрилишида витамин D3 зарур. Табиий жихатдан витамин D3 қуёш нури таъсирида инсон терисида ишлаб чиқарилади. Агар бир кунда 15 дақиқа қуёш нури остида тўрилса, танадаги витамин D3 га бўлган эҳтиёжи таъминланади.

Қуйидаги омиллар калцийнинг йўқотилишига ёки унинг самарали сўрилишига салбий таъсир кўрсатади:

- Тамаки чекиш;
- Спиртли ичимликлар истеъмол қилиш;
- Шўр махсулотлар истеъмол қилиш;
- Кўп миқдорда оксалат кислотаси сақлаган сабзавотлар истеъмоли.

Жисмоний машқлар билан мунтазам равишда шуғулланиб туриш калций йўқотилишига тўсқинлик қилади.

Калций асосан сут маҳсулотларида, пишлок, йогуртда. Бундан ташқари тўқ-яшил сабзавотлар исмалоқ, ловия, соя ўсимликлари, балиқ, ёнғоқ ва бошқаларда кўп учрайди [19].

4. Аритмия тушунчаси ва унга қарши ишлатиладиган дори воситалари

Аритмия сўзи юнонча аритмос (“а”–йўқ, “ритмос”–маром) сўзидан олинган бўлиб, барча юрак мароми бузилишлари учун умумий атама ҳисобланади. Аритмия билан тиббиётнинг кардиология соҳаси кенг шуғулланади. Умуман олганда, юрак аритмияси сурункали ёки хуружли бўлиши, баъзида қайсидир касалликнинг белгиси сифатида кузатилиши мумкин. Ҳар бир инсон ҳаёти давомида бир мартаба бўлса-да, юрак фаолияти бузилишини ўзида ҳис қилиб кўради. Айниқса, имтиҳон олдидан, маъсулиятли вазиятларда, кучли асабийлашишда юрак ўзининг “борлигини” билдиради. Юрак 24 соат давомида 100 000 мартадан кўпроқ қисқаради [13].

Ҳар қандай аритмияни ҳам хавфли дейиш ноўрин. Хавф аритмиянинг қанчалик мураккаблигига, танага қанчалик зарар бера олишига боғлиқ. Замонавий тиббиёт аритмияларни даволашда анча илгарилиб кетди. Шундай бўлсада, аритмиянинг баъзи турлари олдида тиббиёт ожизлигича қолмоқда. Аритмияси мавжуд бўлган киши мутлақо ўз-ўзича даволанмаслиги, хусусан, ўзбилармонлик билан аритмияни тўхтатувчи дори воситаларни истеъмол қилмаслиги керак, чунки у бошқа хасталиклар билан бирга кечиши мумкин [16].

1893-йилда Англиялик олим Сантессон хинидинни бақа юрагини қисқариш сонини камайтиришини аниқлаган. 1914- йилда Венкебах малярия ва мерцатиль аритмияси бор касалга хининни катта дозада (1 гр) берганда қисқа муддатга у касалда юрак уриши нормал ҳолга келганини қайд этади. Юқоридаги хабарларни инобатга олиб Фрея 1918-йилда хиннин дарахтидан олинган турли ҳилдаги алкалоидларни мерцатель аритмия касаллигида текшириб кўради ва 22 та касалдан 11 тасида аритмияни бутунлай яхшиланганини кўради. Бундай натижани текширилган алкалоидлар ичида хинидин кўрсатади ва тиббиётга тадбиқ этилади [21].

Аритмия алоҳида касаллик эмас, балки юрак ва қон-томир касалликларининг белгисидир. У кўпинча

- 1) Юрак етишмовчилигида, юрак клапанларининг етишмовчилигида;
- 2) Стенокардияда;
- 3) Миокард инфарктида;
- 4) Кардиомиопатияда;
- 5) Электролитлар ва модда алмашинувининг бузилиши натижасида юзага келиши мумкин.

Аритмиянинг кўрсаткичларидан бири ЭКГ-дир.

ЭКГ га қараб аритмиялар 2 гуруҳга бўлинади:

1. Юрак қисқаришининг сонига қараб юзага келувчи:
 - а) брадиаритмия; б) тахиаритмия.
2. Аритмияни жойлашган ерига келиб чиқувчи:
 - а) супривентрикуляр; б) вентрикуляр аритмиялар [10].

Брадиаритмия турлари:

Супривентрикуляр брадиаритмияларга синусга боғлиқ брадикардия, n.Vagus ни тонусини ошишига боғлиқ брадикардия (Масалан: мия ичи босимини ошишида, юрак гликозидлари билан захарланишда ва каротид тугунчаларида атеросклеротик ўзгаришлар бўлганда) лар киради.

Брадиаритмиянинг вентрикуляр формасига Атреовентрикуляр (АВ) ўтказувчанлигини турли хил кўриниши (қискача бузилишидан, унинг блокигача) инфаркт миокардни яллиғланиши билан боғлиқ аритмиялар киради.

Тахиаритмиялар.

Булар асосан синус узелини тонусини ошишидан, яни кўзгалувчанлигини ошишидан юзага келади. Ёки синус узелидан ташқари жойда юзага келган кўзғалиш марказини пайдо бўлишидан (эктопик кўзғалиш маркази) юзага чиқади ва кўпинча экстросистола кўринишида ҳам бўлади.

Умуман қайси сабаб билан келиб чиқмасин аритмиянинг хаммасида ҳам асосий сабаб юрак электрик систола (Q-T) даврининг камайишидир. Шунинг учун ҳам ҳамма аритмия препаратлари турли хил йўллар билан шу даврни (Q-T) [11] узайтиради ва аритмияни нормал холга олиб келади. Демак барча аритмия чақирувчи сабабларни 2 та гуруҳга бўлиш мумкин:

1. Юракдан ташкаридаги (экстрокардиал) сабаб аритмия ёрдамида чиқувчи нерв системаси ва гормонал системалар таъсиридаги).

2. Юракнинг ўзидаги (интрокардиал) сабаб ёрдамида келиб чиқувчи аритмия бузилиши ва миокарддаги ўзга ришлар инфаркт, ишемия ва бошқа шу кабилар билан боғлиқ аритмиялар.

Аритмияга қарши қўлланиладиган препаратлар таъсир механизмига кўра 4 гуруҳга бўлинади:

1–гуруҳ. Мембраналарни ўтказувчанлигини мустаҳкамловчи препаратлар:

а) Потенциал харакатини узайтирувчи препаратлар (хинидин, новокаинамид, аймалин ва дизопирамид);

б) Потенциал харакатини сусайтирувчи препаратлар (лидокаин, тримикаин, дифенин, токаинид);

в) Потенциал харакатини вақтига таъсир этувчи препаратлар (пропафенон, Lorcainid, Flecainid).

2–гуруҳ. β -адренорецепторларни антогонистлари (β -адреноблокаторлар) -пропанолол, анапиримин, обзидан.

3–гуруҳ. Потенциал харакатини танлаб узайтирувчи препаратлар. (амиодарон ва соталол).

4–гуруҳ. Кальций каналини блокаторлари (верапамил, Galloramil, дилтеазем) [17].

Клиник кузатувлар аритмияга қарши қўлланиладиган препаратларни қуйидаги аритмия турларида ишлатилишини тақозо килади:

1. Қоринча ва қоринча усти билан боғлиқ аритмияларда -хинидин, новокаинамид, аймалин, 7 b-адреноблокаторлар (анаприлин) ва симпатолитиклар (орнид);

2. Қоринча билан боғлиқ аритмияларда-лидокаин, тримекаин, этмозин;

3. Юрак гликозидлари билан захарлангандаги аритмияларда-дифенин;

Аритмияга чалинмаслик чоралари:

1. Тамаки чекмаслик;

2. Спиртли ичимликлар ичмаслик;

3. Қаҳвани ёки таркибида кофеин сақловчи маҳсулотларни меъёридан ортиқ истеъмол қилмаслик;

4. Балик маҳсулотларини кўпроқ истеъмол қилиш лозим;

5. Яшил рангли ҳар қандай сабзавот ёки ошкўкни кўпроқ истеъмол қилиш лозим;

6. Профилактик тарзда витамин Е қабулини эсдан чиқармаслик лозим [13-15].

Биринчи боб бўйича хулосалар.

Диссертациянинг адабиётлар шарҳи боби бўйича никотин кислотаси ҳамда никотинамиднинг олиниши, физик ва кимёвий хоссалари ўрганилди. Никотин кислотаси асосида синтез қилинган координацион бирикмалар, уларнинг олиниш шароитлари, ўзига хос хоссалари ҳақида адабиётлар таҳлил қилинди. Шунингдек кальций элементининг хусусиятлари, инсон организмидаги тутган ўрни ва аҳамиятига эътибор берилди. Аритмия касаллиги ва унинг турлари, даволашда қўлланиладиган дори препаратлари ҳусусида турли адабиётлар ўрганилди ва таҳлил қилинди.

II БОБ. ТАЖРИБА ҚИСМИ

1. Диссертациянинг тажриба қисмини бажаришда фойдаланилган реактивлар, ускуналар, анализ услублари ва усуллари

Мазкур диссертация илмий ишимни бажариш жараёнида $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ тузи, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ тузи, лиганд сифатида эса никотин кислотаси ҳамда никотинамид ва яна ёрдамчи реактивлар сифатида NaOH , 96% ли $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ нинг “ч.д.а.” ва “х.ч.” турларидан фойдаланилди [33].

Олинган координацион бирикма таркибидаги кальций миқдорий таҳлили UNICAM 929 AAS (Англия) фирмасининг алангали атом-абсорбцион спектрометри ёрдамида амалга оширилди [34]. Қўшимча усул сифатида кальцийнинг миқдори комплексонометрик усулда ҳам аниқланди. Азот Келдал усули, углерод ва водород кислород оқимида куйдириш йўли билан аниқланди [33]. Бирикма таркибидаги сув миқдори METTLER TOLEDO (Германия) фирмасининг Карл Фишер ускунасида аниқланди. Координацион бирикма таркибидаги лигандлар никотин кислотаси ҳамда никотинамиднинг миқдори AGILENT TECHNOLOGIES (АҚШ) фирмасининг 1100 русумли юқори самарали суюқлик хроматограф ускунасида олиб борилди [37].

Синтез қилинган бирикманинг ўзига хослигини аниқлаш учун унинг рентгенограммасини ДРОН-2,0 Cu-антикатодли ускунасида фойдаланилди [40-41].

ИҚ-ютилиш спектрлари эса AGILENT TECHNOLOGIES (АҚШ) фирмасининг Cary 630 FTIR ИҚ-фурье спектрометр ускунасида фойдаланилган ҳолда бажарилди [42].

Термик таҳлил Паулик-Паулик-Эрдей тизимидаги дериватографда, $9^\circ\text{C}/\text{дақ.}$ тезликда ва 0,1160 г аниқ тортим ҳамда галванометр сезгирлиги Т-900, ТТ-200, ДТА-1/10, ДТГ-1/10. Таҳлил атмосфера шароитида, газ маҳсулотларини сув пурковчи насос ёрдамида доимий равишда ажратиб турган ҳолда бажарилди. Ушлаб турувчи сифатида диаметри 7 мм бўлган

копқоқсиз платинали тигел, эталон сифатида эса алюминий оксидидан фойдаланилди [45].

2. Никотин кислотасининг калцийли ва магнийли тузининг синтези

Синтез учун $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ тузлари никотин кислотаси, NaOH ва 96% ли $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ дан фойдаланилди. Синтезнинг максимал чиқиш самарадорлиги шароитини яратиш учун турли шароитларда синтез бажарилди. Кальций никотинат тузининг синтези:

1-усул. 0,01 мол никотин кислотаси 100 мл 96% ли этил спиртида эритилди ва 25-30 дақиқа давомида аралаштирилди, кейин эритмага 0,005 мол $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ тузи сақловчи 25 мл сувли эритмаси қўшилди. Аралашма $55-60^\circ\text{C}$ да 15 дақиқа давомида аралаштирилиб турилди. Аралашма совутилганда хосил бўлган чўкманинг чиқиш унуми жуда ҳам паст бўлди.

2-усул. 0,01 мол никотин кислотаси 100 мл 96% ли этил спиртида эритилди ва унга 0,01 мол натрий гидроксиднинг 30 мл эритмаси қўшилиб, эритмада ишқорий муҳит хосил қилинди. Эритма 25-30 дақиқа давомида аралаштирилди, кейин эритмага 0,005 мол $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ тузи сақловчи 25 мл сувли эритмаси қўшилди. Аралашма $55-60^\circ\text{C}$ да 15 дақиқа давомида аралаштирилиб турилди. Аралашма совутилганда оқ чўкма тушди. Хосил бўлган чўкма 96% ли этил спирти билан филтрланган эритма хлоридларга реакция бермагунча яхшилаб ювилди. Чўкма филтр қоғозда 2 соат давомида куритилди, хосил бўлган чўкма оқ рангдаги, кристалсимон кўринишда бўлди. Модданинг хосил бўлиш унуми 80% дан ортиқни ташкил этди [46-47]. Демак, бажарилган усуллардан 2-усул самарадорлиги жихатидан 1-усулга қараганда устун туради.

Магний никотинат тузининг синтези ҳам юқоридаги каби икки ҳил шароитда олиб борилди.

1-усул. 0,01 мол никотин кислотаси 100 мл 96% ли этил спиртида эритилди ва 25-30 дақиқа давомида аралаштирилди, кейин эритмага 0,005 мол $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ тузи сақловчи 25 мл сувли эритмаси қўшилди. Аралашма

55-60°C да 15 дақиқа давомида аралаштирилиб турилди. Аралашма совутилганда чўкма ҳосил бўлмади.

2-усул. 0,01 мол никотин кислотаси 100 мл 96% ли этил спиртида эритилди ва унга 0,01 мол натрий гидроксиднинг 30 мл эритмаси қўшилиб, эритмада ишқорий муҳит ҳосил қилинди. Эритма 25-30 дақиқа давомида аралаштирилди, кейин эритмага 0,005 мол $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ тузи сақловчи 25 мл сувли эритмаси қўшилди. Аралашма 55-60°C да 15 дақиқа давомида аралаштирилиб турилди. Аралашма совутилганда жуда кам миқдорда деярли оқ рангдаги ёғсимон лиофилизат кўринишида чўкма тушди. Мангий никотинатнинг олиниш шароитлари етарли даражада самарадор бўлмаганлиги сабабли, мен бу бирикмадан кейинги босқичдаги синтезда фойдаланмадим.

3. Калций никотинатнинг никотинамидли аралаш лигандлик координацион бирикмасининг синтези, дастлабки ва охириги моддаларнинг ИҚ-спектрларини олиш

Калций никотинатнинг никотинамидли аралаш координацион бирикмасининг синтези 2 ҳил шароитда олиб борилди.

1–шароит. Бунда синтез эритма муҳитида олиб борилди. Бунинг учун лигандлар никотин кислотаси ва никотинамид 0,01 молдан (а.т.) олиниб, 100 мл 96% этил спирти ёрдамида эритилди ва 30 мл 0,01 мол натрий гидроксид сувли эритмаси қўшиб, эритмани ишқорий муҳитга ўтказилди. Эритма 30 дақиқа давомида аралаштирилди. Сўнг, 55⁰-60⁰ С ҳароратда сув ҳаммомида калций хлориднинг 25 мл 0,05 мол сувли эритмаси қўшилиб, 25-30 дақиқа ёрдамида аралаштирилди. Эритма совутилди, чўкма филтр қоғоз ёрдамида фиотрланиб олинди, чўкма спирт ёрдамида 3-4 марта ювилиб, қуритилди. Ҳосил бўлган чўкма оқ рангдаги, ҳидсиз, кристаллсимон кукун кўринишида бўлди. Чўкманинг чиқиш унуми паст бўлди.

2–шароит. Бунда синтез қилиб олинган никотин кислотасининг калцийли тузи асосида унинг никотинамидли аралаш координацион бирикмаси механик-кимёвий усул бўйича олинди. Бу усул бошқа усуллардан

кўра самаралилиги, ҳеч қандай органик эритувчилар талаб қилмаслиги ва қисқа вақт ичида юқори самара билан махсулот олиш имконини берди [46].

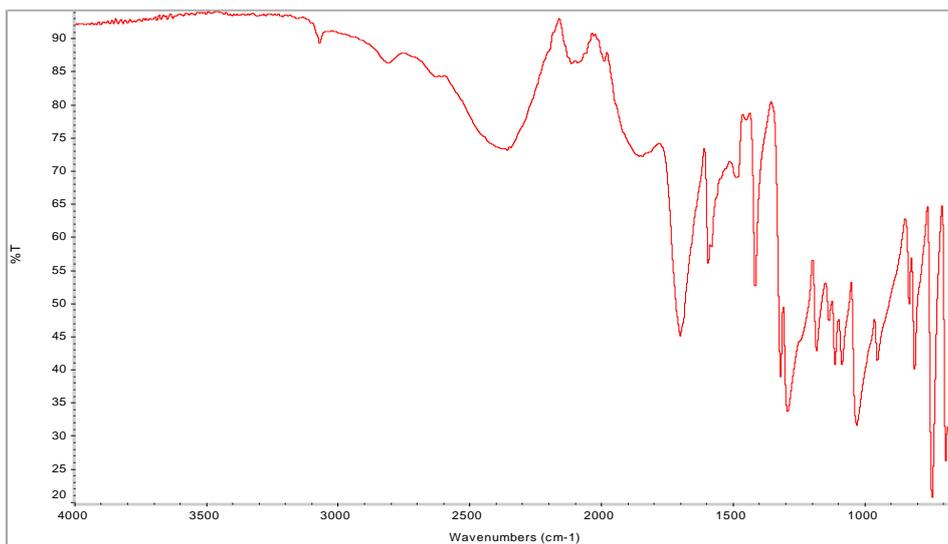
Бунинг учун никотин кислотасининг калцийли тузи ва никотинамиднинг 1:2 мол нисбатдаги массасини ховончага солиб, 3 соат давомида яхшилаб аралаштирилди. Ҳар 15 дақиқа давомида ховончадаги сочилган масса бир жойга йиғилиб турилди. Олинган координацион бирикма оқ рангдаги, кристаллсимон кўринишдаги кукун холида бўлди. Биз икки шароитдан иккинчиси иқтисодий жihatдан қулай, самарали ва чиқиш унуми юқори бўлгани сабаб биз иккинчи шароитни танлаб олдик.

Дастлабки ва охириги махсулотларнинг ИҚ-спектрлари Agilent Technologies (AQSH) фирмасининг Cary 630 FTIR ИҚ-фурье спектрометри ускунасидан фойдаланган ҳолда олинди [40-42].

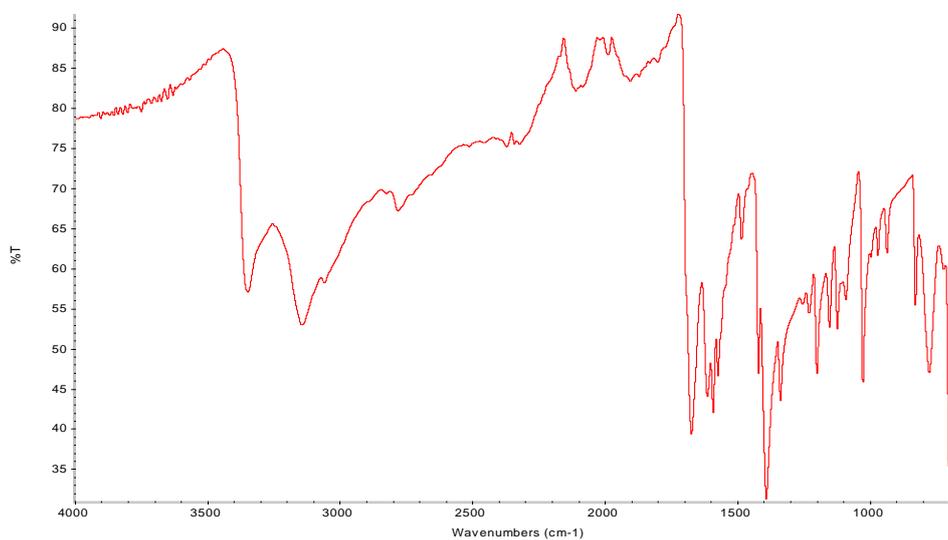
Моддаларнинг ИҚ-спектрлари 1-4 расмларда, ютилиш тебранишлари эса 1-жадвалда келтирилди.

1-жадвал
ИҚ-спектрлари ютилиш йўллари тебранишлари см⁻¹

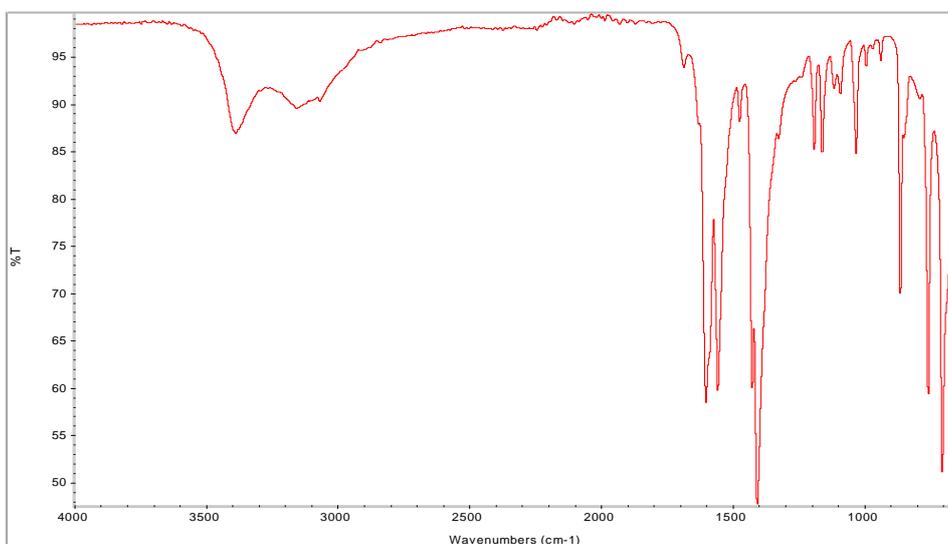
№	Бирикманинг номи	Боғлар							
		-NH ₂	C=O	CH	C=N	CO NH ₂	C-O	COOCa O-Ca	-NH координацион бидентант
1	Никотин кислота	-	1700	1415	1593	-	1291	-	-
2	Никотинамид	3356	1613	1390	1613	1674	1200	-	-
3	Кальций никотинат	-	1602	703 757	1557	-	1190	1407	-
4	Кальций никотинатнинг никотинамидли комплекси	3364	1679	757 767	1606	1630	1199	1402	1583 1562 1340 1326



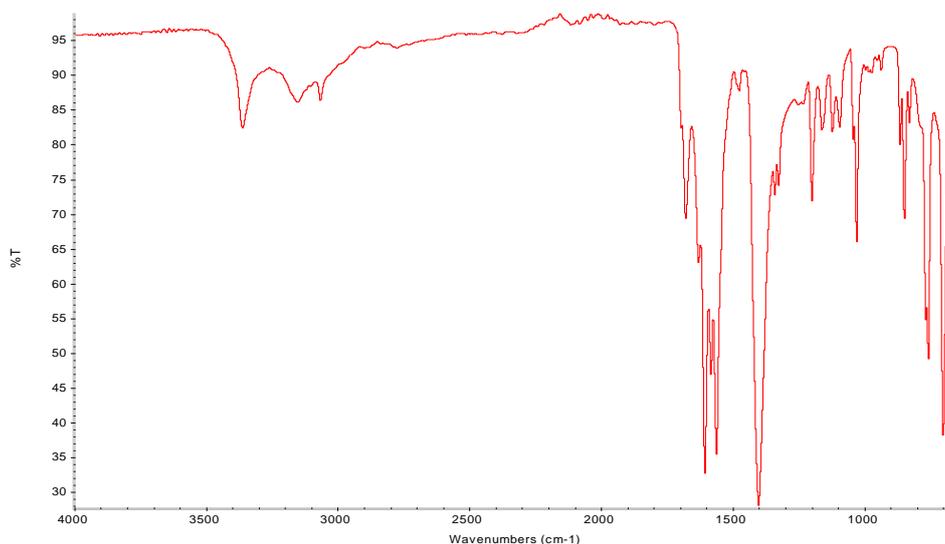
1-расм. Никотин кислота ИҚ-ютилиш спектри



2-расм. Никотинамид ИҚ-ютилиш спектри



3-расм. Калций никотинатнинг ИҚ-ютилиш спектри



4-расм. Калций никотинатнинг никотинамидли аралаш лигандлик комплекс бирикмаси ИҚ-ютилиш спектри

Хосил бўлган аралаш лигандлик комплекс бирикманинг ИҚ-спектрида қуйидаги ютилиш спектрлари кузатилди: (C=O) боғ 1679 cm^{-1} , ($\text{H}_2\text{NC=O}$) боғ 1630 cm^{-1} , ($-\text{NH}_2$) боғ 3364 cm^{-1} , ички комплекс водород боғи 3154 cm^{-1} , (C=N) боғ 1606 cm^{-1} , 1583 cm^{-1} , 1562 cm^{-1} даги интенсивлиги кучли бўлган ютилиш йўллари комплекс бирикмадаги HN - координацион боғининг валент ва деформацион тебранишларига, 1402 cm^{-1} (O-Ca) боғ, 1340 cm^{-1} , 1326 cm^{-1} ва 1029 cm^{-1} даги ютилиш йўллари эса бидентант координацион HN - боғига тегишли деб айтиш мумкин [40-42].

Иккинчи боб бўйича хулосалар

Диссертациянинг тажриба қисми бобида илмий ишни амалий томонларини бажаришда зарур бўлган реактивлар, ускуналар, таҳлил усуллари ва услублари ҳақида маълумотлар берилди. Синтезнинг иккинчи босқичидаги биз танлаган механик-кимёвий усул иқтисодий жиҳатдан самарали ва махсулотнинг чиқиш унуми ҳам юқори бўлгани билан айниқса алоҳида аҳамиятга эга.

Дастлабки ва охири синтез қилинган моддаларнинг ИҚ-спектрлари олиниб, янги хосил бўлган координацион бирикманинг ўзига хос бўлган

ютилиш йўллари кўрсатиб ўтилди ва синтез жараёнида ҳақиқатдан ҳам янги бирикманинг олинганлиги ҳақидаги хулосага келинди.

III БОБ. Олинган натижалар ва уларнинг муҳокамаси

1. Кальций никотинатнинг никотинамидли аралаш лигандлик координацион бирикмасининг физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш

Тасвирланиши: оқ рангдаги, хидсиз, кристалсимон кукун.

Эрувчанлиги: сувда мўтадил эрийди, спирт, хлороформ, эфир ва ацетонда амалда эримади [34].

Чинлигини аниқлаш.

0,2 г бирикма 20 мл сувда эритилади. 1 мл шу эритма устига 1 мл аммоний оксалат эритмаси қўшилади; оқ чўкма ҳосил бўлади. Чўкма суюлтирилган сирка кислота ва аммиак эритмсида эримади, суюлтирилган минерал кислоталарда эрийди (Ca^{+2}).

Хлорид кислота эритмаси билан ҳўлланган бирикмани рангсиз оловга сепилганда, уни қизил-ғишт рангга бўйайди (Ca^{+2}).

Пробиркага 0,1 гр координацион бирикма ва 0,1 гр натрий карбонат қўшиб қиздирилганда ёқимсиз пиридин ҳиди келади (никотин кислота ва никотинамид).

0,1 гр бирикмага 2 мл 1 М ли натрий гидроксид эритмаси қўшиб қиздирилганда аммиак ажралиб чиқади, уни ёқимсиз ҳидидан ёки қизил лакмус қоғозини кўк рангга бўйаши орқали аниқлаш мумкин (никотинамид).

Лигандлар никотин кислотаси ва никотинамиднинг хроматограммаларида текширилувчи ва стандарт модда эритмаларида ушланиш вақтлари бўйича бир-бирига мос келди.

Суюқланиш харорати: 255-260°C [33];

Тиниқлиги: 0,2 г бирикма 10 мл тозаланган сувда эритлганда тиниқ бўлади [34].

Ранглилиги: 0,2 г бирикма 10 мл тозаланган сувда эритлганда рангсиз бўлади [33-34].

2. Калций никотинатнинг никотинамидли аралаш лигандлик координацион бирикмасининг элемент таҳлили ва бирикма таркибидаги сув ва оғир металлларни аниқлаш

Аралаш координацион бирикма таркибидаги калцийнинг миқдори комплексонометрик усулда аниқланди [34, 59-60].

Бунинг учун 0,62 гр (а.т.) модда намунаси дан тортиб олиниб, устига 50 мл тозаланган сув ҳамда 10 мл рН 9,5-10,0 аммиакнинг буфер эритмаси қўшилди. Модда эриб кетгунча яхшилаб аралаштирилди. Эритмага 0,1 гр индикаторлар аралашмаси ёки 7 томчи хром тўқ-кўки индикатори эритмасидан қўшилди ва 0,05 М трилон Б эритмаси ёрдамида эритманинг ранги кўк-бинафша рангга ўтгунга қадар титрланади.

1 мл 0,05 М трилон Б эритмаси 0,002004 г калцийга тўғри келади.

Бир вақтнинг ўзида назорат тажрибаси ҳам ўтказилади.

Бирикма таркибидаги калцийнинг % даги миқдори қуйидаги формула бўйича ҳисоблаб топилади.

$$X = \frac{(V_1 - V_0) \times K \times T \times 100}{a};$$

бу ерда;

X–формула натижасида ҳисоблаб топилган калцийнинг миқдори, %;

V_1 –текширилувчи эритмани титрлаш учун сарфланган титрант миқдори, мл;

V_0 –назорат эритмасини титрлаш учун сарфланган титрантнинг миқдори, мл;

K–0,05 М трилон Б эритмасининг тузатиш коэффиценти;

T–1 мл 0,05 М трилон Б эритмасининг титри, 0,002004;

a–титрлаш учун олинган намунанинг массаси, г.

Бирикма таркибидаги калцийнинг миқдори тажриба натижасида 7,315% ни ташкил этди.

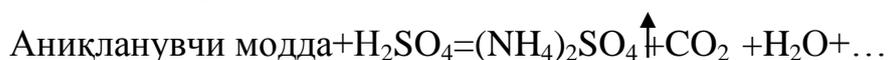
2-жадвал

Миқдорий таҳлил натижасининг метрологик тавсифи

x	\bar{X}	S^2	S	$P \%$	$t(P, f)$	S_x	ΔX	$\overline{\Delta X}$	$E_1 \%$	$\bar{\varepsilon} \%$
7,42										
7,35										
7,12	7,315	0,0193	0,1391	95	2,78	0,0622	0,3869	0,173	5,291	2,366
7,22										
7,45										

Азот Келдал усули бўйича аниқланди [34, 59-60].

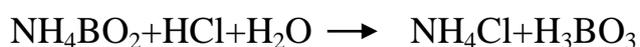
Тахминан 0,15 г (а.т.) моддани юқори хароратга чидамли махсус колбага солиб, мис (II) сульфат ва калий сульфат тузлари иштирокида концентранган сульфат кислота ёрдамида суюқлик тиниқ оч-кўк ранга ўтгунга қадар қайнатилади. Бунда модда сульфат кислота таъсирида бир вақтнинг ўзида ҳам парчаланиб ҳам оксидланиб кетади. Бунинг натижасида модда таркибидан аммиак ҳолида ажралиб чиққан азот сульфат уислота билан бирикиб, аммоний сульфат тузига ўтади.



Оксидланиш жараёни тугагач, колбадаги суюқлик натрий гидроксиднинг 30% ли эритмаси билан ишланади ва реакция натижасида ажралиб чиққан аммиак сув бўғлари ёрдамида совутгич орқали бор кислота эритмаси солинган йиғувчи колбага ҳаёдаб олинади. Бунда аммиак бор кислотаси билан реакцияга киришиб, аммоний метаборат тузига ўтади:



Аммиак тўлиқ ҳайдалиб бўлгандан сўнг, йиғувчи идишдаги суюқликни метилоранж индикатори иштирокида эритма яшилдан қизил-бинафша ранга ўтгунга қадар хлорид кислотасининг 0,1 М эритмаси билан титрланади.



Бир вақтнинг ўзида назорат тажрибаси ҳам ўтказилади.

Бирикма таркибидаги азот куйидаги формула бўйича аниқланади:

$$X = \frac{(V_1 - V_0) \times K \times T \times 100}{a};$$

бу ерда;

X–формула натижасида ҳисоблаб топилган азотнинг миқдори, %;

V_1 –текширилувчи эритмани титрлаш учун сарфланган титрант ҳажми, мл;

V_0 –назорат эритмасини титрлаш учун сарфланган титрантнинг ҳажми, мл;

K–0,1 М хлорид кислота эритмасининг тузатиш коэффиенти;

T–1 мл 0,1 М хлорид кислота эритмасининг титри, 0,001401 г;

a–титрлаш учун олинган намунанинг массаси, г.

Тажриба натижасида бирикма таркибидаги азот миқдори 15,38% эканлиги аниқланди.

3-жадвал

Миқдорий таҳлил натижасининг метрологик тавсифи

X	\bar{X}	S^2	S	P %	$t(P,f)$	S_x	ΔX	$\overline{\Delta X}$	E_1 %	$\bar{\varepsilon}$ %
15,50										
15,45										
15,35	15,38	0,0751	0,1680	95	2,78	0,0752	0,4673	0,2089	3,038	1,336
15,50										
15,10										

Углерод кислород оқимида куйдириш йўли билан аниқланди. Бунда унинг миқдори бирикмада 51,61% эканлиги топилди [34, 59-60].

4-жадвал

Микдорий таҳлил натижасининг метрологик тавсифи

X	\bar{X}	S^2	S	P %	$t(P,f)$	S_x	ΔX	$\overline{\Delta X}$	E_1 %	$\bar{\varepsilon}$ %
52,00										
51,75										
50,50	51,61	0,3942	0,6278	95	2,78	0,2808	1,745	0,780	3,382	1,513
51,95										
51,85										

Бирикма таркибидаги сув микдори METTLER TOLEDO (Германия) фирмасининг Карл Фишер ускунасида аниқланди [34, 59-60].

Бунинг учун ускунанинг таҳлил олиб бориладиган қисмига 0,1 г (а.т.) модда солинади, ускуна сезгир потенциометр билан жиҳозланган бўлиб, автоматик тарзда намуна таркибидаги сув микдорини аниқлаб беради. Таҳлил натижасида намуна таркибидаги сувнинг микдори 3,29% эканлиги топилди.

5-жадвал

Микдорий таҳлил натижасининг метрологик тавсифи

X	\bar{X}	S^2	S	P %	$t(P,f)$	S_x	ΔX	$\overline{\Delta X}$	E_1 %	$\bar{\varepsilon}$ %
3,45										
3,20										
3,30	3,29	0,0143	0,1194	95	2,78	0,0534	0,3319	0,1484	10,08	4,51
3,35										
3,15										

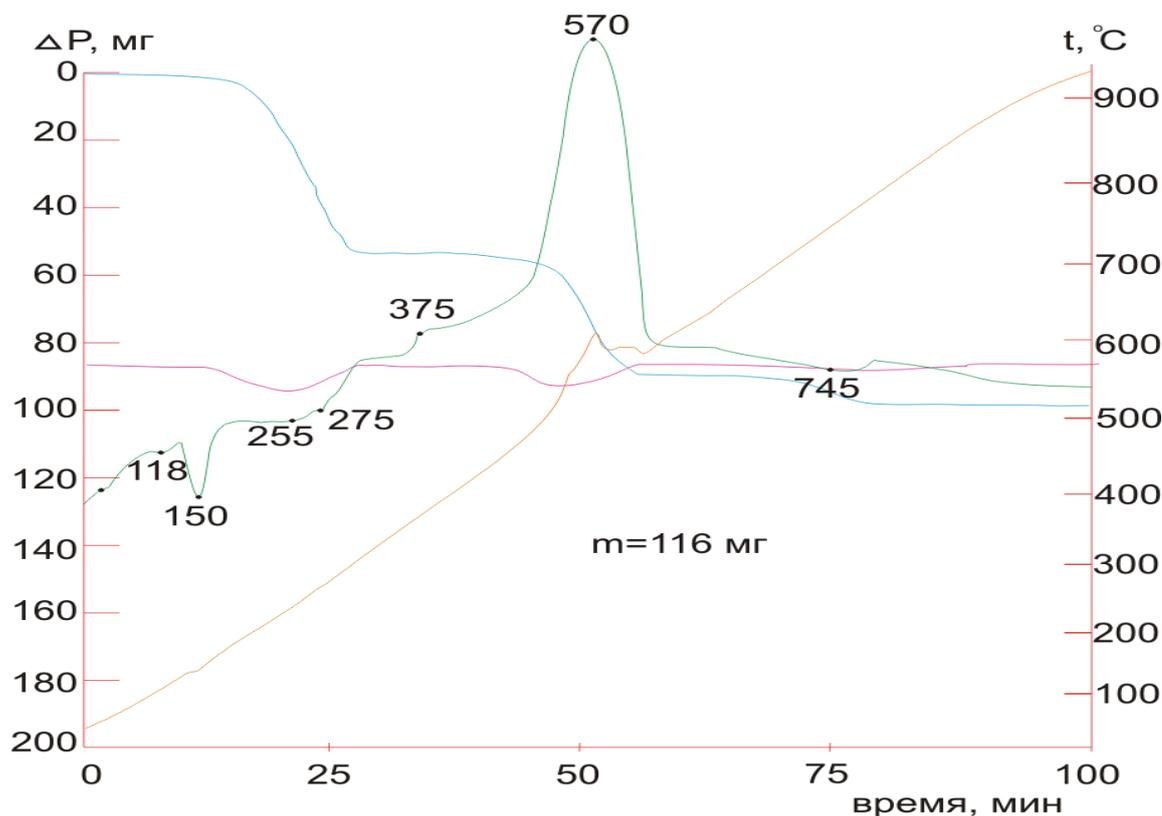
Бирикма таркибидаги оғир металллар микдорини аниқлаш. 1г текширилувчи модда 1 мл концентрланган сульфат кислота ва 1 мл пергидрол

эритмалари билан намланди. Эҳтиёткорлик билан қиздирилди ва ёқилди. Қолдиқдаги оғир металллар миқдори 0,001% дан ошмади [33].

3. Калций никотинатнинг никотинамидли аралаш лигандлик координацион бирикмасининг дериватографик таҳлили

Координацион бирикманинг дериватографик таҳлили Паулик-Паулик-Эрдей [45,61] тизимидаги дериватографда, 9°C/дақ. тезликда ва 0,1160 г аниқ тортим ҳамда галванометр сезгирлиги Т-900, ТТ-200, ДТА-1/10, ДТГ-1/10 бўлган ҳолда, таҳлил атмосфера шароитида, газ махсулотларини сув пурковчи насос ёрдамида доимий равишда ажратиб турган ҳолда бажарилди. Ушлаб турувчи сифатида диаметри 7 мм бўлган қопқоқсиз платинали тигел, эталон сифатида эса алюминий оксидидан фойдаланилди.

Намунанинг қиздириш эгри чизиғида 6 та эндотермик самара 63°C, 118°C, 150°C, 255°C, 275°C, 745°C ва 2 та экзотермик самара 375°C ва 570°C хароратда кузатилди. Биринчи эндотермик самарада масса ўзгариши кузатилмади. Иккинчи ва учинчи эндотермик самарада массанинг унча катта бўлмаган камайиши кузатилди. Термогравиметрия эгри чизиғида 65°-190°C харорат чегарасида масса камайиши 1,72% ни ташкил этди. Тўртинчи эндотермик эффект наmunанинг жадал парчаланиши билан кечди. Масса йўқотилиши термогравиметрия эгри чизиғида 190°-262°C оралиқда 27,59% ни ташкил этди. Охириги эндотермик самара термогравиметрия эгри чизиғида 262°-310°C харорат оралиғида кузатилди ва масса йўқотилиши 18,97% ни ташкил этди. Биринчи экзотермик самара 375° да, 310°-405°C харорат оралиғида массанинг камайиши 0,60% ни ташкил этди. Жадал экзотермик самара 570°C хароратда наmunанинг парчаланиши билан кузатилди. Масса йўқотилиши термогравиметрия эгри чизиғида 405°-600°C харорат оралиғида 32,33% ни ташкил этди. Охириги эндотермик самара 745°C хароратда ҳам наmunанинг парчаланиши кузатилди. Термогравиметрия эгри чизиғида 600°-830°C харорат оралиғида массанинг камайиши 7,58% ни ташкил этди. Умумий масса йўқотилиши термогравиметрия эгри чизиғида 65°-830°C харорат оралиғида 88,79% ни ташкил этди (5-расм).



5-расм. Аралаш лигандлик координацион бирикма дериватограммаси.

4. Калций никотинатнинг никотинамидли аралаш лигандлик координацион бирикмасининг рентгенофазовий таҳлили

Бирикма рентгенограммаси ДРОН-2,0 Cu-антикатодли [40-41] ускунасидадан фойдаланган ҳолда бажарилди. Метплоскостний ораликларни ҳисоблаш учун жадвалдан фойдаланилди.

Аралаш координацион бирикма намунасининг рентгенограммасида 86 та текисликлар орасидаги масофалар аниқланди. Интенсивлиги энг юқори бўлган текисликлар орасидаги масоф 6,08 Å ни ташкил этди. Кузатилган текисликлар орасидаги масофалар интенсивлиги қуйидаги тартибда камайиб борди: 4,01 Å; 3,90 Å; 3,28 Å; 4,63 Å; 7,35 Å; 3,64 Å; 3,45 Å; 2,05 Å; 3,10 Å; 2,44 Å (6-расм).

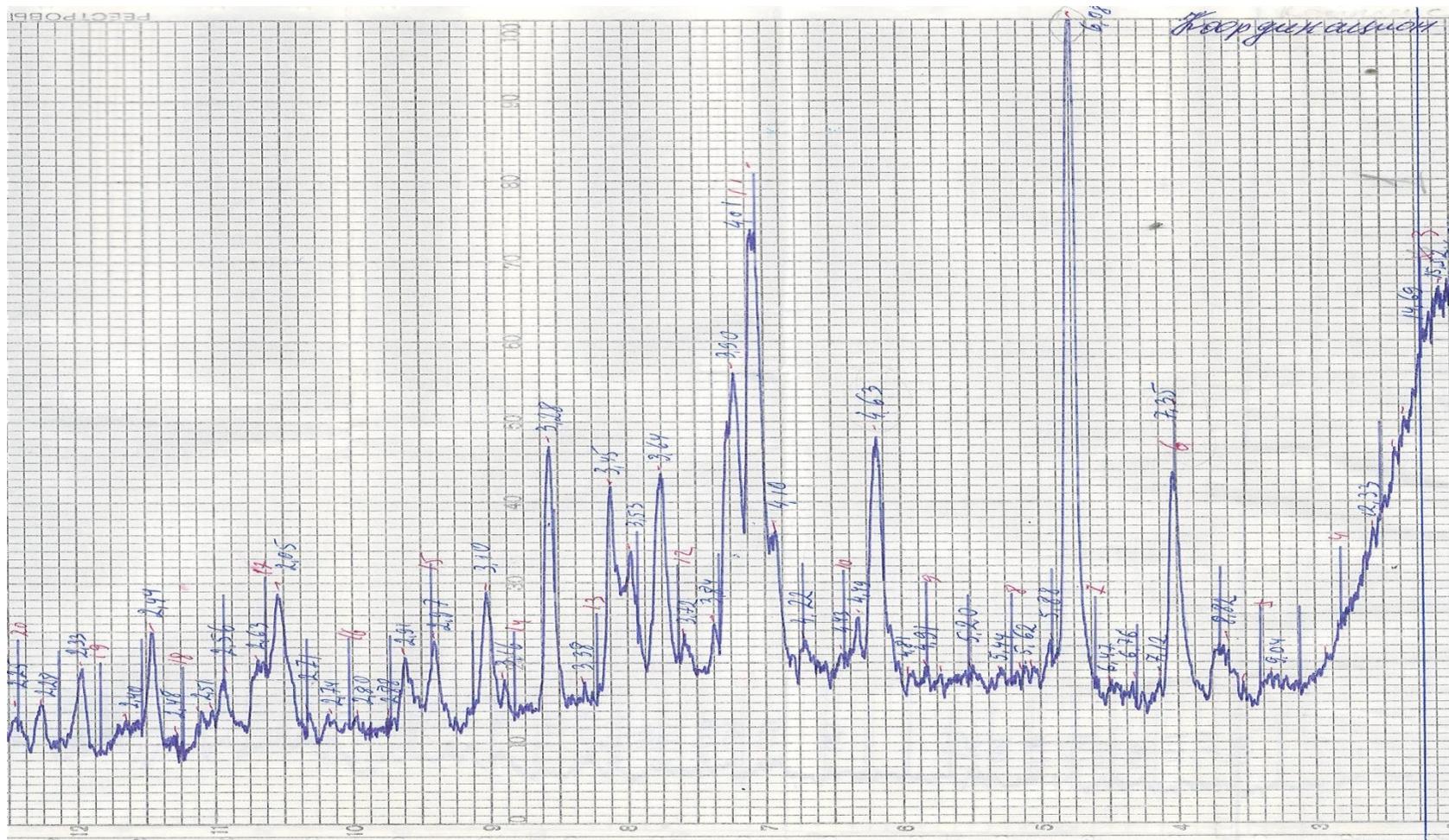
Кальций никотинатнинг рентгенограммасида 66 та текисликлар орасидаги масофалар кузатилди. Улардан интенсивлиги энг юқори бўлган текисликлар орасидаги масофа 3,98 Å ни ташкил этди. Аниқланган текисликлар орасидаги масофалар интенсивлиги қуйидаги тартибда камайиб

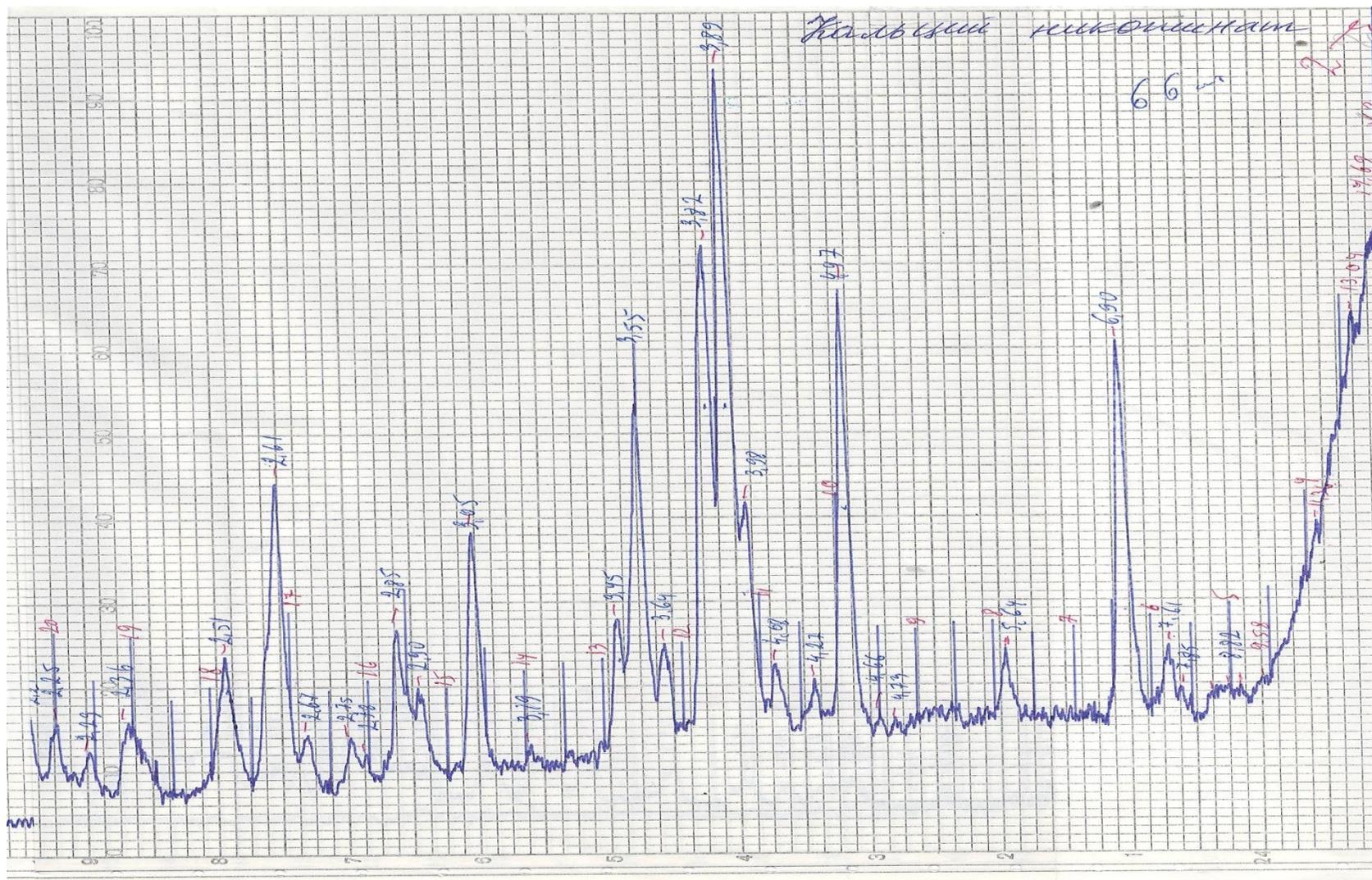
борди: 3,82 А°; 4,47 А°; 6,90 А°; 3,55 А°; 6,90 А°; 2,61 А°; 3,05 А°; 3,98 А°; 2,85 А°; 3,45 А°; 2,51 А°; 2,08 А° (7-расм).

Никотин кислотасининг рентгенограммасида 45 та текисликлар орасидаги масофалар кузатилди. Улардан интенсивлиги энг юқори бўлган текисликлар орасидаги масофа 3,37 А° ни ташкил этди. Аниқланган текисликлар орасидаги масофалар интенсивлиги қуйидаги тартибда камайиб борди: 3,52 А°; 3,25 А°; 3,68 А°; 5,94 А°; 4,47 А°; 4,28 А°; 2,37 А°; 2,22 А°; 2,68 А°; 1,799 А°; 2,39 А°; 3,10 А°; 2,55 А°; 3,82 А°; 2,81 А°; 2,33 А°; 2,92 А°; 2,03 А°; 1,649 А° (8-расм).

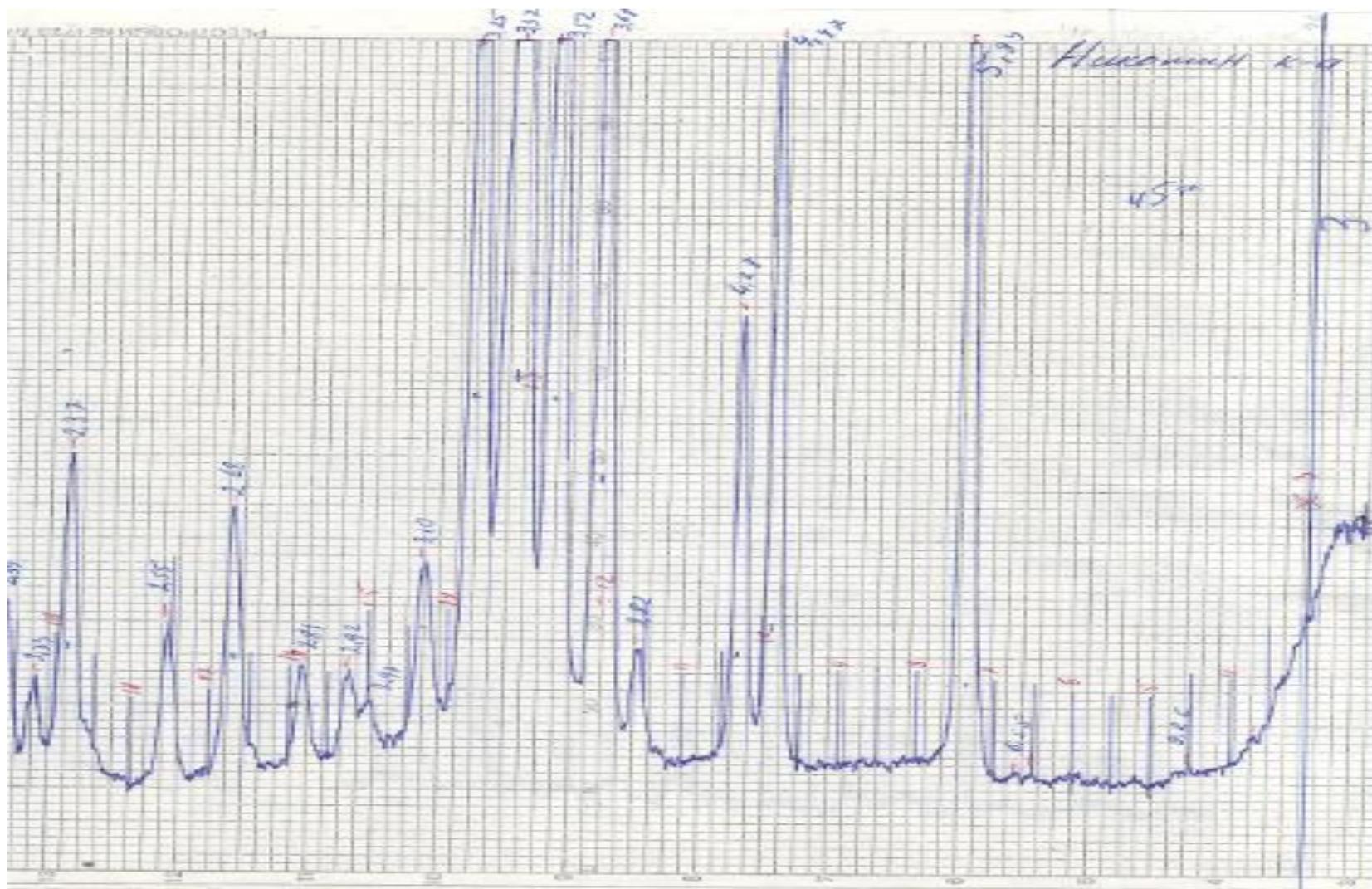
Никотинамид рентгенограммасида 58 та текисликлар орасидаги масофалар кузатилди. Улардан интенсивлиги энг юқори бўлган текисликлар орасидаги масофа 5,94 А° ни ташкил этди. Аниқланган ораликлар интенсивлиги қуйидаги тартибда камайиб борди: 3,99 А°; 3,50 А°; 2,43 А°; 2,32 А°; 3,26 А°; 4,57 А°; 4,43 А°; 2,66 А°; 2,20 А°; 2,61 А°; 2,95 А°; 1,811 А°; 2,58 А°; 2,50 А°; 3,80 А°; 7,77 А°; 1,918 А°; 1,540 А°; 2,27 А°; 2,17 А°; 2,73 А° (9-расм).

Текисликлар орасидаги масофалар интенсивлигини солиштириш шуни кўрсатдики, намуналарнинг кристаллик кўриниши қуйидаги тартибда камайиб боради: никотин кислота : никотинамид : координацион бирикма : калций никотинат.





7-рasm. Кальций никотинат тузининг рентгенограммаси.



8-расм. Никотин кислотасининг рентгенограммаси.

5. Калций никотинатнинг никотинамидли аралаш лигандлик координацион бирикмасининг ЮССХ ва ААС усулларида стандартлаш

Координацион бирикма таркибидаги лигандлар никотин кислотаси ва никотинамиднинг миқдорий таҳлили юқори самарали суюқлик хроматографияси усули бўйича бажарилди. Бунда қуйидагича таҳлил шароитлари танланди [37-39, 59].

1–усул.

ЮССХ ускунаси: Agilent Technologies (AQSh)1100 УБ детекторли;

Колонка: узунлиги 0,1м, диаметри 3,0 мм;

Кўзғалмас фаза: хроматография учун силикагел заррачаларининг ўлчами 5 мкм (Zorbax Eclipse XDB C18 ёки ўхшаш);

Харакатланувчи фаза: филтрланган ва дегазация қилинган 0,1% ли сирка кислотасининг сувли эритмаси

УБ-детектор тўлқин узунлиги: 254 нм;

Харакатланувчи фазанинг оқим тезлиги: 0,7 мл/мин;

Юбориш хажми: 20 мкл;

Колонканинг харорати: 40⁰С;

Хроматография таҳлил вақти давомийлиги: 10 дақиқа;

Барқарорлаштириш: 60 дақиқа давомида харакатланувчи фаза ёрдамида;

Ушбу шароитда моддаларнинг ушланиш вақтлари жуда қисқа ва ишончлилиқ кўрсаткичлари паст бўлди.

2–усул.

ЮССХ ускунаси: Agilent Technologies (AQSh)1100 УБ детекторли;

Колонка: узунлиги 0,25м, диаметри 4,6 мм;

Кўзғалмас фаза: хроматография учун силикагел заррачаларининг ўлчами 5 мкм (Zorbax Eclipse XDB C18 ёки ўхшаш);

Харакатланувчи фаза: филтрланган ва дегазация қилинган 0,1% ли сирка кислотасининг сувли эритмаси

УБ-детектор тўлқин узунлиги: 254 нм;

Харакатланувчи фазанинг оқим тезлиги: 0,7 мл/мин;

Юбориш хажми: 20 мкл;

Колонканинг харорати: 40⁰С;

Хроматография таҳлил вақти давомийлиги: 20 дақиқа;

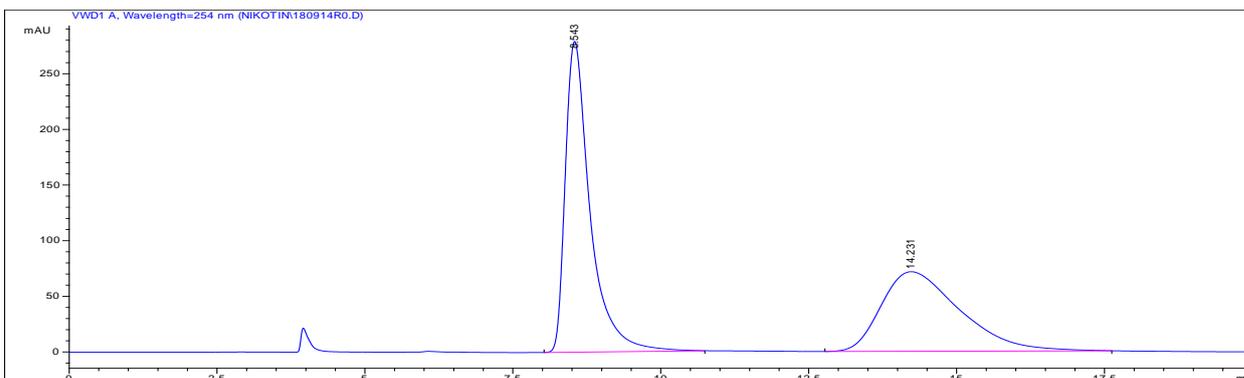
Барқарорлаштириш: 60 дақиқа давомида харакатланувчи фаза ёрдамида;

Текширилувчи эритманинг таёрланиши: 25 мг (а.т.) аниқланувчи намуна тортиб олиниб 25 мл ўлчов колбасига солинди. 10 мл 0,1 М хлорид кислотаси қўшилиб масса эриб кетгунча яхшилаб аралаштирилди. Эритма белгисигача 0,1 М хлорид кислотаси билан етказилди. Шу эритмадан 5 мл олиб 50 мл ўлчов колбасига солинди ва белгисигача 0,1 М хлорид кислотаси билан етказилди, аралаштирилди.

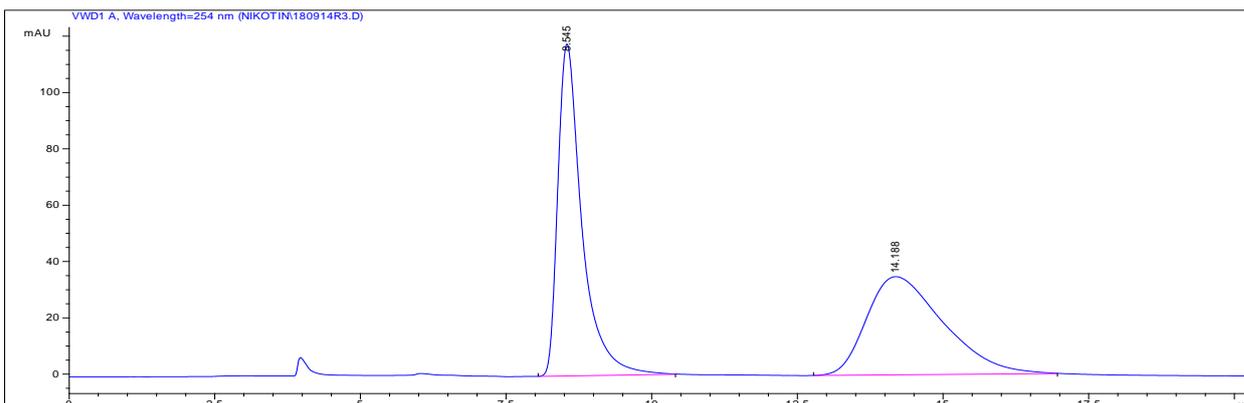
Никотин кислотаси ва никотинамиднинг ишчи стандарт намунаси эритмасининг таёрланиши: 25 мг (а.т.) никотин кислотаси ишчи стандарт намунаси ва 25 мг (а.т.) никотинамид ишчи стандарт намунаси тортиб олиниб 25 мл ўлчов колбасига солинди. 10 мл 0,1 М хлорид кислотаси қўшилди масса эриб кетгунча яхшилаб аралаштирилди. Эритма белгисигача 0,1 М хлорид кислотаси билан етказилди, аралаштирилди. Таёрланган эритмадан 5 мл олиб 50 мл ўлчов колбасига солиб белгисигача 0,1 М хлорид кислотаси билан етказилди, аралаштирилди.

Текширилувчи ва стандарт эритмалар 20 мклдан юқори самарали суюқлик хроматографикага жўнатилди, хар бир эритмадан 5 мартадан кам бўлмаган хроматографик чўққилар олинди.

Текширилувчи эритма намунасидаги асосий моддаларнинг ушланиш вақтлари (10-расм) никотин кислотаси ($R_t=8,545$) ва никотинамид ($R_t=14,188$), ишчи стандарт намунаси эритмасидаги асосий моддалар никотин кислотаси ($R_t=8,543$) ва никотинамид ($R_t=14,231$) нинг ушланиш вақтларига мос келди (11-расм).



10-расм. Ишчи стандарт хроматограммаси



11-расм. Комплекс бирикма хроматограммаси

Комплекс бирикма таркибидаги никотин кислотаси ва никотинамиднинг фоиз миқдори қуйидаги формула бўйича ҳисоблаб топилди:

$$X_{\%} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 25 \cdot 50 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot 25 \cdot 5 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1};$$

бу ерда:

S_1 -текширилувчи эритмадаги никотин кислотаси (никотинамид) нинг хроматограммадаги ҳисоблаб топилган ўртача чўққи майдони қиймати;

S_0 -ишчи стандарт намунаси эритмасидаги никотин кислотаси (никотинамид) нинг хроматограммадаги ҳисоблаб топилган ўртача чўққи майдони қиймати;

a_1 -текширилувчи модда намунасининг массаси, мг;

a_0 - ишчи стандарт намунасининг массаси, мг;

P-ишчи стандарт намуналар никотин кислотаси ва никотинамиднинг фоиз миқдори.

Олиб борилган усуллардан иккинчи усулнинг ишончилиги, қайтарилувчанлиги юқори бўлганлиги сабабли биз шу усулни танлаб олдик. Таҳлил натижасида аралаш координгацион бирикма таркибидаги лигандлар никотин кислота миқдори 42,0% дан 44,0% гача, никотинамид ҳам 42,0% дан 44,0% гача эканлиги аниқланди [65].

Никотин кислота

6-жадвал

Миқдорий таҳлил натижаларининг метрологик тавсифи

x	\bar{X}	S^2	S	$P\%$	$t(P,f)$	S_x	ΔX	$\overline{\Delta X}$	$E_1\%$	$\bar{\varepsilon}\%$
43,20	43,00	0,138	0,372	95	2,78	0,166	1,036	0,463	2,408	1,077
43,75										
43,50										
42,55										
43,00										

Никотинамид

7-жадвал

x	\bar{X}	S^2	S	$P\%$	$t(P,f)$	S_x	ΔX	$\overline{\Delta X}$	$E_1\%$	$\bar{\varepsilon}\%$
42,70	42,70	0,0958	0,3095	95	2,78	0,1385	0,8606	0,385	2,016	0,9014
42,64										
42,28										
43,15										
42,73										

Аралаш лигандлик комплекс бирикма таркибидаги кальцийнинг миқдори UNICAM 929 АА атом-абсорбсион спектрометрия (ААС) усули бўйича аниқланди [34, 48-49]:

Текширилувчи модда. 0,25 г (а.т.) текширилувчи модда намунаси 25 мл улчов колбасига солиниб, 15 мл 0,1 М НСІ эритмаси ёрдамида эриб кетгунича яхшилаб аралаштирилди ва белгисигача шу эритувчи билан етказилди.

Стандарт модда. Кальций иони сақловчи 1000 ppm ли стандартдан 1мл олиб 100 мл улчов колбасига солинди ва белгисигача 0,1 М НСІ эритмаси билан етказилди.

Комплекс бирикма таркибидаги кальций миқдори қуйидаги формула бўйича ҳисоблаб топилди:

$$X\% = \frac{D1 \cdot V0 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{D0 \cdot 100 \cdot a1 \cdot 1} = \frac{D1 \cdot V0 \cdot 25 \cdot 100}{D0 \cdot a1 \cdot 1}$$

бу ерда:

D_1 -текширилувчи эритмадаги кальцийнинг оптик зичлиги қиймати;

D_0 -ишчи стандарт намунаси эритмасидаги кальцийнинг оптик зичлиги қиймати;

a_1 – текширилувчи модда намунасининг массаси, мг;

V_0 – ишчи стандарт намунасининг ҳажми, мл;

Намуна таркибида кальций миқдори 7,32% ни ташкил этди.

8-жадвал

Миқдорий таҳлил натижасининг метрологик тавсифи

X	\bar{X}	S^2	S	P %	$t(P,f)$	S_x	ΔX	$\overline{\Delta X}$	E_1 %	$\bar{\varepsilon}$ %
7,41	7,32	0,0048	0,069	95	2,78	0,0309	0,1926	0,086	2,631	1,767
7,25										
7,35										
7,25										

7,34										
------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

6. Калций никотинатнинг никотинамидли аралаш лигандлик координацион бирикмасининг захарлилик кўрсаткичи ҳамда аритмияга қарши фармакологик хусусиятларини ўрганиш

Цель исследований: проведение фармакологических исследований нового смешанно лигандное координационного соединения кальция никотината с никотинамидом, синтезированного на кафедре «Фармацевтическая химия и Фармакогнозия» Ташкентского фармацевтического института.

Задачи исследований:

1. Изучение острой токсичности координационного соединения кальция никотината с никотинамидом в эксперименте на белых мышах;
2. Изучение специфической активности координационного соединения кальция никотината с никотинамидом в эксперименте на белых крысах.

1. ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ

1. Материал и методы: Острую токсичность координационного соединения кальция никотината с никотинамидом изучали на белых мышах, массой тела 19 – 21 г, обоего пола [61, 62]. Белых мышей разделили на 5 групп по 6 голов, что является достаточным для определения LD₅₀ [59] Координационное соединение кальция никотината с никотинамидом вводили мышам однократно внутривенно в дозах: 15 мл/кг – 35 мл/кг, что в объёмах составило 0,3 – 0,7 мл. За животными наблюдали ежедневно в течение первого дня эксперимента, при этом в качестве показателей функционального состояния животных использовали выживаемость в течение опыта, общее состояние, возможные судороги и гибель. Далее ежедневно, в течение 2-х недель, у животных обеих групп наблюдали за общим состоянием и активностью, учитывали поведенческие реакции. Все подопытные животные

содержались в одинаковых условиях и на общем рационе питания со свободным доступом к воде и пище.

2. Полученные результаты

Проведенные опыты показали, что после однократного внутрижелудочного введения координационного соединения кальция никотината с никотиномидом в дозе 15 мг/кг в поведении и функциональном состоянии животных видимых изменений не наблюдалось. Гибели животных также не наблюдалось. При введении препарата в дозах 20 мг/кг и 25 мг/кг у животных наблюдалось вялость и малоподвижность, у некоторых животных наблюдалось боковое положение. В этих группах погибли по 1 и 3 мыши (таблица №9).

Таблица №9

Определение острой токсичности (LD₅₀) координационного соединения кальция никотината с никотиномидом

№ жив-ных	Вес, г	доза		путь введения	результат
		мг/кг	мл		
1	21	15	0,3	Per os	Гибели нет
2	20	15	0,3	Per os	Гибели нет
3	20	15	0,3	Per os	Гибели нет
4	19	15	0,3	Per os	Гибели нет
5	21	15	0,3	Per os	Гибели нет
6	21	15	0,3	Per os	Гибели нет
1	20	20	0,4	Per os	Гибели нет
2	21	20	0,4	Per os	Гибель
3	19	20	0,4	Per os	Гибели нет
4	21	20	0,4	Per os	Гибели нет
5	20	20	0,4	Per os	Гибели нет
6	19	20	0,4	Per os	Гибели нет
1	21	25	0,5	Per os	Гибели нет
2	20	25	0,5	Per os	Гибель
3	20	25	0,5	Per os	Гибели нет
4	19	25	0,5	Per os	Гибели нет
5	20	25	0,5	Per os	Гибель
6	21	25	0,5	Per os	Гибель
1	21	30	0,6	Per os	Гибель
2	20	30	0,6	Per os	Гибели нет
3	20	30	0,6	Per os	Гибель

4	19	30	0,6	Per os	Гибель
5	20	30	0,6	Per os	Гибель
6	21	30	0,6	Per os	Гибель
1	21	35	0,7	Per os	Гибель
2	20	35	0,7	Per os	Гибель
3	20	35	0,7	Per os	Гибель
4	19	35	0,7	Per os	Гибель
5	20	35	0,7	Per os	Гибель
6	21	35	0,7	Per os	Гибель
LD₅₀		25 (21,9 ÷ 28,5) мл/кг			

При введении белым мышам координационного соединения кальция никотината с никотиномидом в дозе 30 мл/кг у мышей наблюдалось боковое положение уже через 15 минут, в этой группе от остановки дыхания погибли 5 мышей. Увеличение дозы антиаритмического комплекса до 35 мл/кг вызвало гибель всех животных в группе (таблица №9). LD₅₀ координационного соединения кальция никотината с никотиномидом составило 25 (21,9 ÷ 28,5) мл/кг.

3. Заключение:

Таким образом, полученные данные показывают, что при изучении острой токсичности координационного соединения кальция никотината с никотиномидом, согласно классификации токсичности веществ препарат относится к умеренно токсичным [63].

1. ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

1. Материалы и методы: антиаритмическое действие координационного соединения кальция никотината с никотиномидом изучали на хлоридкальциевой модели у крыс, весом 200 – 220 г в сравнении с препаратом «Бисопролол», производства ОАО «Фармак», Украина [64]. Аритмию вызывали у наркотизированных крыс путём введения в хвостовую вену 10% раствора хлорида кальция в дозе 300 мг/кг. Координационное соединение кальция никотината с никотиномидом в виде 5% раствора в

0,75% HCl вводили профилактически внутривенно в дозе 4 мл/кг за 30 минут до введения хлорида кальция. Препарат «Бисопролол» в виде водного раствора вводили в дозе 10 мг/кг. Электрокардиограмму регистрировали во II стандартном отведении каждые 2-5 минут до 30 мин. Эффективность антиаритмических препаратов оценивали по их способности предупреждать развитие хлоридкальциевой аритмии и удлинять время выживания животных.

Статистические расчеты проводились по парному критерию Стьюдента с вычислением среднестатистической ошибки при $P > 0,05$.

2. Полученные результаты:

Проведённые опыты показали, что внутривенное введение 10% раствора хлорида кальция в дозе 200 мг/кг у наркотизированных крыс вызвал тяжёлые нарушения сердечного ритма в виде фибрилляцией желудочков сердца, которая заканчивалась летальным исходом всех подопытных животных (рис. 1.). У контрольных животных после внутривенного введения хлорида кальция фибрилляция желудочков возникала на 1-2-й минуте.

При внутривенном введении координационного соединения кальция никотината с никотинамидом наблюдалось заметное противофибрилляторное действие, т.е. препарат выражено удлинял латентный период развития фибрилляции желудочков, удлиняя тем самым продолжительность жизни подопытных животных (рис. 12).

Из 10 животных в группе от остановки сердца погибли 6 крыс, т.е. в 40% случаев антиаритмический комплекс оказал выраженное антиаритмическое действие, предохранив животных от гибели.

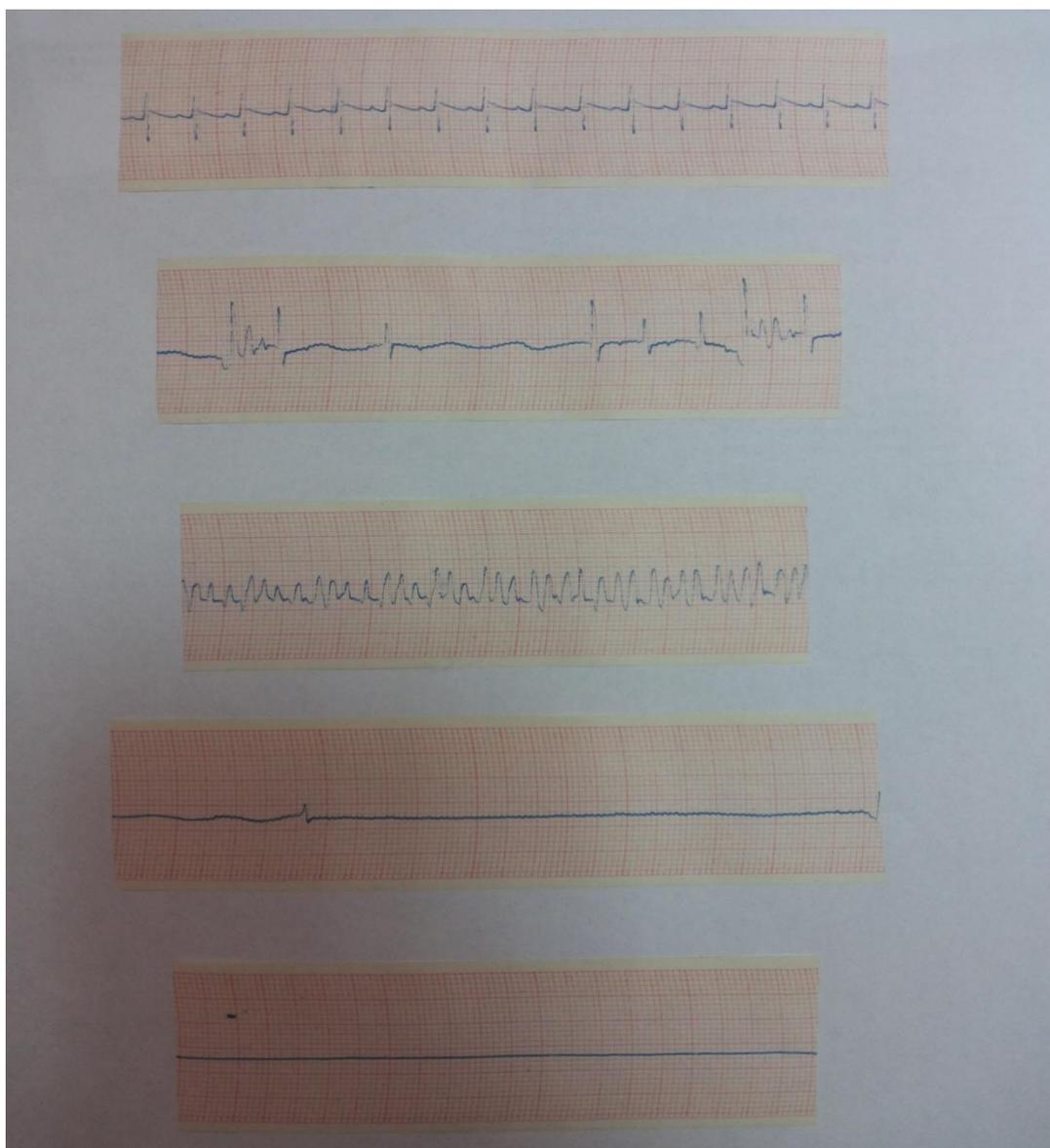


Рис 12. Влияние в/венного введения 10% раствора хлорида кальция (200 мг/кг) на ритм сердечной сократимости.

1. Контрольная запись ЭКГ; **2.** Показание ЭКГ через 15 сек; Показание ЭКГ через 1 минуту; **4.** Показание ЭКГ через 2 минуты.

Аналогичная картина наблюдалась при внутривенном введении водного раствора препарата «Бисопрол» - таблетки по 5 и 10 мг, производства ОАО «Фармак» в дозе 10 мг/кг.

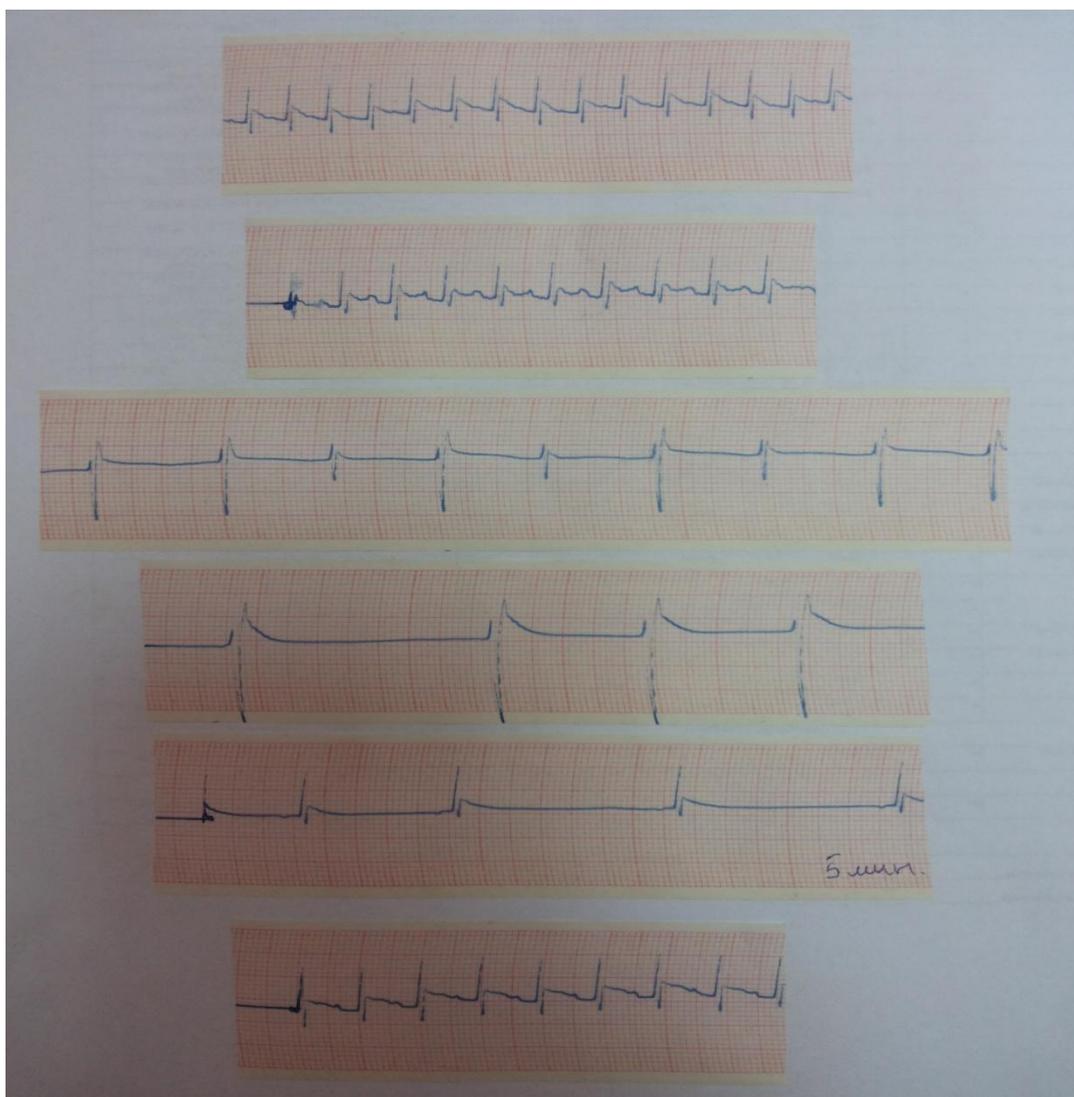


Рис 13. Влияние координационного соединения кальция никотината с никотиномидом на аритмию, вызванную внутривенным введением 10% раствора хлорида кальция (200 мг/кг).

1. Контрольная запись ЭКГ; **2.** Через 30 мин после введения 10% раствора хлорида кальция; **3.** Через 15 сек. после введения 10% хлорида кальция; **4.** Показание ЭКГ через 5 минут; **5.** Показание ЭКГ через 10 минут.

Таким образом, при изучении специфической активности сравниваемые препараты координационного соединения кальция никотината с никотиномидом и «Бисопрол»- таблетки, производства ОАО «Фармак» при профилактическом внутривенном введении оказали равнозначное антиаритмическое действие.

3. Общее заключение

Фармакологические исследования координационного соединения кальция никотината с никотиномидом показали:

1. Согласно классификации веществ по токсичности координационное соединение кальция никотината с никотиномидом явился умеренно токсичным [62];

2. В изученной дозе координационное соединение кальция никотината с никотиномидом обладает выраженным антиаритмическим действием и по своей эффективности не уступает препарату «Бисопролол»- таблетки, производства ОАО «Фармак».

Учинчи боб бўйича хулоса

Ушбу бобда синтез қилинган янги координацион бирикманнинг физик-кимёвий хоссалари, таркибий қисмлари ўрганилди. Девиватографик ва рентгенофазовий таҳлиллар натижасида эса унинг ўзига хос томонлари аниқланди. Бирикма таркибидаги лигандлар миқдорини аниқлаш учун юқори самарали суюқлик хроматографияси ва кальций миқдорини аниқлаш учун эса комплексонометрик ҳамда атом абсорбцион спектрометрик усуллар ишлаб чиқилди. Аралаш координацион бирикманнинг фармакологик хусусиятлари ўрганилди.

Хулоса

Мазкур диссертация илмий ишим асосида кўплаб адабиётлар таҳлил қилиниб, ҳозирги кунда долзарб ҳисобланган аритмия касаллигини даволаш учун қулланилиши мумкин бўлган янги дори воситаси яратиш бўйича изланишлар олиб борилди. Илмий иш асосида қуйидаги хулосалар олинди.

1. Илмий изланишлар натижасида кўплаб адабиётлар ўрганилиб, аритмия касаллигининг тарқалиш даражаси, унга қарши ишлатиладиган дори воситалари ҳамда координацион бирикмалар асосида яратилган дори воситалари таҳлил қилинди;

2. Калций никотинатнинг никотинамидли аралаш лигандлик координацион бирикмасининг синтез қилиш шароитлари ишлаб чиқилди;

3. Олинган аралаш лигандлик координацион бирикманинг ўзига хос ютилиш спектрлари ИҚ-спектрофотометр ёрдамида аниқланди;

4. Бирикма таркибий қисмини ташкил этувчи элементларни миқдорий улушлари замонавий таҳлил усуллари ёрдамида амалга оширилди;

5. Унинг термик хусусиятарини ўрганиш мақсадида дериватографик таҳлил бажарилди;

6. Ўзига хослигини аниқлаш мақсадида рентгенографик таҳлил бажарилди;

7. Бирикма таркибидаги лигандлар миқдори юқори самарали суюқлик хроматографияси усулидан фойдаланган ҳолда олиб борилди;

8. Калций никотинатнинг никотинамидли аралаш лигандлик координацион бирикмасининг захарлилик ҳамда фармакологик кўрсаткичлари аниқланди;

9. Изланишлар натижасида 1 та мақола ҳамда 2 та тезис чоп этилди.

Адабиётлар рўйхати

I. Ўзбекистон Республикаси қонунлари

1. Ўзбекистон Республикасининг Қонуни “Тадбиркорлик фаолияти соҳасидаги рухсат бериш тартиб-тамоиллари тўғрисида”.
2. Ўзбекистон Республикаси қонун ҳужжатлари тўплами, 2012 й., 51-сон, 575-модда.
3. Ўзбекистон Республикасининг Қонуни 25.05.2000 й. п 71-II “Фаолиятнинг айрим турларини лицензиялаш тўғрисида”.
4. Ўзбекистон Республикасининг Қонуни 25.05.1997й. “Дори воситалари ва фармацевтика фаолияти тўғрисида”.

II. Ўзбекистон Республикаси Президенти фармонлари ва қарорлари,

Вазирлар Маҳкамасининг қарорлари

5. 2006 йил 14 июлдаги “Дори воситалари ва тиббий ашёларни Маҳаллий ишлаб чиқарувчиларни қўллаб қувватлаш чора тадбирлари” ҳақида ПҚ. 416 // Farmatsevtika jurnali. – Тошкент, 2006. - №3. - Б.3-4.
6. 2011 йилгача бўлган даврда фармацевтика тармоғи корхоналарини модернизация қилиш, техникавий ва технологик қайта жиҳозлаш Дастури тўғрисида” Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2007 йил 19 ноябрдаги ПҚ-731-сон қарори // Farmatsevtika jurnali. – Тошкент, 2007. - №4. - Б.4-5.
7. 2008 йил 15 июлдаги ПҚ-916-сонли “Инновацион лойиҳалар ва технологияларни ишлаб чиқаришга татбиқ этишни рағбатлантириш борасидаги кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги қарори.
8. Ўзбекистон Республикаси Президентининг Фармони. Иқтисодиёт реал сектори корхоналарининг молиявий барқарорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида. 2008 йил 18 ноябрь, ПФ-4053-сон.

III. Ўзбекистон Республикаси Президенти И.А. Каримов асарлари

9. Каримов И. А. Ўзбекистон Қуролли Кучларнинг 17 йиллик байрамига бағишланган мурожаат: [2009 йил 14 январь] // Каримов И.А. Ватанимизнинг

босқичма-босқич ва барқарор ривожланишини таъминлаш-бизнинг олий мақсадимиз: 17 жилд. – Тошкент: Ўзбекистон, 2009. – Б. 119 – 130 б.

IV. Асосий адабиётлар

10. В.Г Кукес Клиническая фармакология. — 3. — Москва: Геостар-Медиа, 2006. — С. 312-365.
11. А. Б де Луна Руководство по клинической ЭКГ = Textbook of clinical zelectro cardiography / перевод с англ. М. Р. Кравченко, под ред. проф. Р. З. Амирова. — Москва: "Медицина", 1993. — С. 19-52,
12. Kulmatycki KM, Abouchehade K, Sattari S, Jamali F (May 2001). «Drug-disease interactions: reduced beta-adrenergic and potassium channel antagonist activities of sotalol in the presence of acute and chronic inflammatory conditions in the rat». *Br. J. Pharmacol.* **133** (2): 286–94.
13. Е. И. Чазов, Г. Г. Арабидзе, Ю. И. Бредикис, Н. В. Верещагин, А. И. Кириенко, Н. А. Мазур, Н. М. Мухарлямов. Болезни сердца и сосудов, том 3, стр, 5-11, 1992 г.
14. Milne JR, Hellestrand KJ, Vexton RS, Burnett PJ, Debbas NM, Camm AJ (February 1984). «Class 1 antiarrhythmic drugs--characteristic electrocardiographic differences when assessed by atrial and ventricular pacing». *Eur. Heart J.* **5** (2): 99–107.
15. Trevor, Anthony J.; Katzung, Bertram G. Pharmacology. — New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, Medical Publishing Division, 2003. — P. 43.
16. Lenz TL, Hilleman DE, Department of Cardiology, Creighton University, Omaha, Nebraska. Dofetilide, a New Class III Antiarrhythmic Agent. *Pharmacotherapy* 20(7):776-786, 2000.
17. Conti JB, Belardinelli L, Utterback DB, Curtis AB (March 1995). «Endogenous adenosine is an antiarrhythmic agent». *Circulation* **91** (6): 1761–7.
18. Brugada P (July 2000). «Magnesium: an antiarrhythmic drug, but only against very specific arrhythmias». *Eur. Heart J.* **21** (14): 111 p.
19. М.Д. машковский 1-том. Москва ооо “новая волна” Издатель с.б.Дивов 2002 452 с. Никотин каАнтиаритмические препарат 363 с.

- 20.** Государственная фармакопея российской федерации XII часть 2 москва 2007 599-600 с.
- 21.** Н.В. Коротченкова, В.Я. Самаренко Витамины гетероциклического ряда строение, свойства, синтез, химическая технология. Санкт-Петербург 2006 4-13 б.
- 22.** Специальная Фармацевтическая химия В.Г. Беликов 2-том пятигорск “Высшая школа” 1996, 383 б. Никотин ка ва никотинамид
- 23.** Азизов М.А., Хакимов К.С. О комплексных соединениях галогенидных солей никеля с никотиновой кислотой и ее амидом // Тр.Таш. фарм. ин-та.-Ташкент, 1962.- Т.3.- С.364.
- 24.** Азизов М.А., Рашкес Я.В. Инфракрасные спектры поглощения комплексов кобальта с некоторыми азотсодержащими соединениями // Тр. Таш. фарм. ин-та.-Ташкент, 1966.- Т.4.-С.549.
- 25.** Шабилалов А.А. Координационная химия биосоединений 3d - металлов с некоторыми витаминами группы "В" и их изомерами и производными: Дисс.... д-ра. хим. наук. – Ташкент, 1991. – 333 с.
- 26.** Азизов Т.А. Псевдоамидо-, амидо- и аквакарбоксилатные координационные соединения ряда металлов: Дис... д-ра. хим. наук.-Ташкент, 1994.- 149 с.
- 27.** Азизов М.А., Канцпольская К.М. Определение основности пиридинового азота в некоторых производных монопиридинкарбоновых кислот // Тр.Таш.фарм.ин-та.-Ташкент: Медицина, 1966.-Т.4.-С. 462-467.
- 28.** Дусматов А.Ф. Координационные соединения 3d-металлов с пирацетамом, никодином и некоторыми их производными: Автореф. дис....канд.хим.наук.-Ташкент,1991.-22 с.
- 29.** Юнусходжаев А.Н. Координационные соединения биметаллов с N-, O- и S- содержащими лекарственными веществами: Дис. д-ра фарм. наук.-Ташкент, 1991. – 359 с.

30. Исмаилова Г.М. Комплексное соединения Mg (II) и Li (I) C, N- и O-содержащими соединениями циклического строения. Дис. канд. фарм. наук.- Ташкент, 1990. – 39 с.
31. Сайдалиева А.К. Смешаннолигандные координационные соединения 3d-металлов с витаминами B₃, B₅, B₆, их некоторыми изомерами, производными и α-аминокислотами. Дис. канд. хим. наук.- Ташкент, 2008 г. – 42 с.
32. Ферамид. ФСП 42Уз-22175941-1959-2012. 1-3 б.
33. Государственная фармакопея российской федерации. –Изд. XII ЧАСТЬ 1 Москва 2007. Общие методы анализа с. 23,93,98,101,121.
34. Государственная фармакопея СССР. -Изд. 11.- Физические, химические методы анализа.- М.: Медицина, 1987.- Вып. I.-16 с.
35. Купир. ФС 42 Уз-0154-2012. с. 1-5.
36. Дусматов А.Ф. Синтез, строение и стандартизация лекарственных средств на основе координационных соединений ряда 3-d металлов и висмута (III). Дис. д-ра фарм. наук.- Ташкент, 2009. – 126 с.
37. Agilent in Pharmaceutical Issue 1, Winter 2002 Analysis. P. 102.
38. Operational qualification performance qualification for hplc instruments operating instructions © 2008 DIONEX 49 p.
39. Жидкостная хроматография теоретические основы Дзержинск 1997 19 б.
40. Ковба П.М., Трунов В.К., Рентгенофазовый анализ. – М.: МГУ, 1976-232 с.
41. Гиллер Я.Л., Таблицы метплоскостных расстояний. – М.: Недра, 1966-Т.1.-362 с.
42. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул.- М.,1963.- С.237
43. Накомото К. Инфракрасные спектры неорганических и координационных соединений. -М., 1966.-С.268.
44. Варшавский Ю.С., Комаров Е.В, Суглобов Д.Н. Исследование комплексных соединений методом инфракрасной спектроскопии //

спектроскопические методы в химии комплексных соединений.-М.-Л., 1964.- С.124.

45. Paulix F., Paulix I., Erdey L. Derivatograph. I. Mittelung Ein automatish registrierender Apparat zur gleichzeitigen Ausguchrund der Differential-thermogravimetrishen Untersuchengen. UZ. Anal. Chem. 1958., V.160., №4. P. 241-250.

46. Азизов О.Т. Комплексные соединения пальмитатов, олеатов, стеаратов ряда 3d- металлов с некоторыми амидами. Дис. канд. хим. наук.- Ташкент, 2006 г. – 34 с.

47. Ибодуллоева М.И. Смешанноамидоникотинатные координационные соединения ряда металлов. Автореф. канд. хим. наук.- Ташкент, 2011 г. – 12 с.

48. Кукушкин Ю.Н. Химия координационных соединений - М.: Высшая школа, 1985.- 413с.

V.Қўшимча адабиётлар

49. Коновалов Л.В. Масленников И.С., Шемякин В.Н. Координационные центры амида никотиновой кислоты (АНК) в комплексах с солями переходных металлов //Журн. неорганической химии.-1970.-Т. 15.-№7.-С.1993-1995.

50. Гарновский А.Д., Василченко И.С., Гарновский Д.А. Современные аспекты синтеза металлокомплексов. Ростов-н/Д.: ЛаПО, 2000-357 с.

51. Болотин С.Н., Буков Н.Н., Волынкин В.А., Панюшкин В.Т. - М.: ЛКИ, 2008. -240 с.

52. Промышленная технология лекарств /Под ред. Проф. В.И. Чуешова. Том 2. Харьков. 2002. 715 с.

53. Ўзбекистонда фармацевтика фаолияти. I, II, III т. проф. А.Н.Юнусхўжаев тахрири остида. Ибн Сино. – 2001, –2003 й.

54. Халматов Х.Х., Татарская А.З. Периодическая система и биологическая роль элементов. – Ташкент: Медицина, 1985. – 77 с.

55. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. – М.: ОНИКС XXI век – Мир, 2004. – С. 8,139.

- 56.** Шендрик И.В., Солдатенков А.Т. и др. Основы органической химии веществ/ Изд. 3. – М.: Мир, 2012-84 с.
- 57.** Харвуд Л.И. и др. Наглядная органическая химия. Зурабяна. – М.: «Геотар-Медиа», 2008. – 63 с.
- 58.** Ласло П. Логика органического синтеза: Б 2х томах/ Пер. с франц. Т.2. М.: Мир, 1998 г. 48 с.
- 59.** Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963,- С.81-90.
- 60.** Бурбелло А.Т., Шабров А.В. Современные лекарственные средства. Москва, 2007. – С. 36.
- 61.** Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств., Москва, 2008. – с. 27-30.
- 62.** Государственная фармакопея IX Выпуск 2, Москва «Медицина» 1990, с.182 – 183.
- 63.** Стефанов А.В. Доклиническое исследование лекарственных средств., Киев 2002. – с. 91.
- 64.** Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Москва, 2005. – С.424-425.

VI. Даврий нашрлар, статистик тўпламлар ва ҳисоботлар

- 65.** И.А. Мирзаёкубов, А.Ф. Дусматов, О.Т. Азизов Кальций никотинатнинг никотинамидли комплекс бирикмасининг синтези ва уни стандартлаш. Фармацевтика журналы, №3, 2014. 38-42 б.
- 66.** Мирзаёкубов И.А., Дусматов А.Ф., Азизов О.Т. Кальций никотинатнинг никотинамидли координацион бирикмасининг элемент таҳлили. “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси” республика илмий-амалий анжумани материаллари. Тошкент-2014, 28-29 б.
- 67.** И.А. Мирзаёкубов, А.Ф. Дусматов, О.Т. Азизов., Дериватографический анализ комплексного соединения кальция никотината с никотинамидом. Конференции молодых ученых “Актуальные проблемы химии природных

соединений” посвященной памяти академик С.Ю. Юнусова. Ташкент-2015.,
с. 176.

VII. Интернет сайтлари

68. <http://usefulmeal.narod.ru/mulberrys.html>

69. <http://www.chimmed.ru>

70. <http://www.provisor.com.ua/archive/2007/.htm>

71. <http://www.химик.ru>.

ИЛОВАЛАР

1. Вақтинчалик фармакопея мақоласи лойихаси.

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИ ВА ТИББИЙ ТЕХНИКА СИФАТИНИ НАЗОРАТ ҚИЛИШ БОШ БОШҚАРМАСИ

ФАРМАКОПЕЯ ҚЎМИТАСИ

“ТАСДИҚЛАЙМАН”

Дори воситалари ва тиббий
техника сифатини назорат қилиш
Бош бошқармаси бошлиғи
_____ Х.К.Джалилов

“ “ _____ 2015 й.

ДОРИ ВОСИТАСИ СИФАТИ ДАВЛАТ СТАНДАРТИ ВАҚТИНЧАЛИК ФАРМАКОПЕЯ МАҚОЛАСИ

CALCIUM DINIKATINATI DINIKOTINAMID

ФС 42 Уз-____

KALSIY DINIKOTINATO NIKOTINAMID

КАЛЦИЙ ДИНИКАТИНАТО ДИНИКОТИНАМИД

Қабул қилинган санаси

2015 й. “ _____ » дан

Амал қилиш муддати

2018 й. “ _____ ” гача

Бу ВФМ КАЛЦИЙ ДИНИКАТИНАТО ДИНИКОТИНАМИД аралаш координатсион бирикмасининг сифат кўрсаткичларини аниқлаш учун тарқатилади.

Тасвирланиши: оқ рангдаги, хидсиз, кристалсимон кукун.

Эрувчанлиги: сувда мўтадил эрийди, спирт, хлороформ, эфир ва ацетонда амалда эримади (ГФ XI 1-қисм, 175-б.).

Чинлигини аниқлаш.

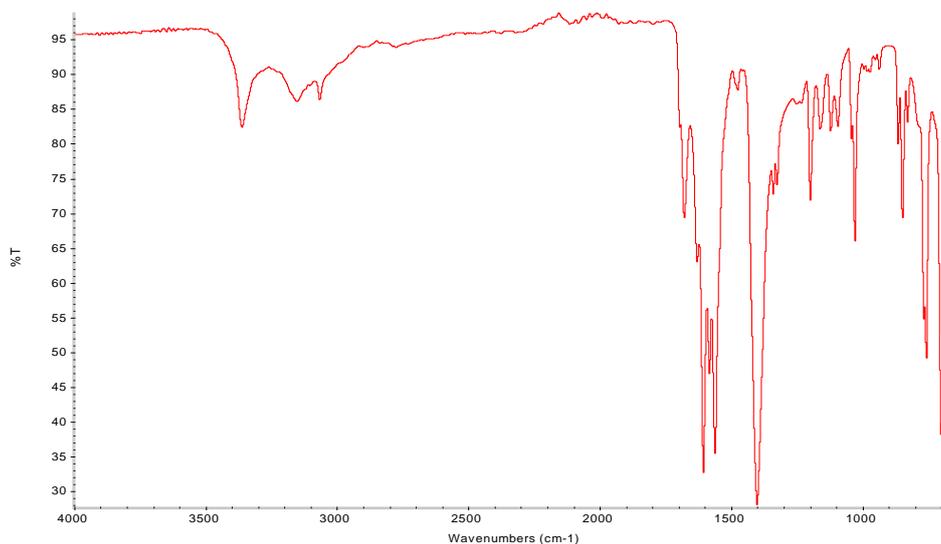
0,2 гр бирикма 20 мл сувда эритилади. 1 мл шу эритма устига 1 мл аммоний оксалат эритмаси қўшилади; оқ чўкма ҳосил бўлади. Чўкма суюлтирилган сирка кислота ва аммиак эритмасида эримади, суюлтирилган минерал кислоталарда эрийди (Ca^{+2}).

Хлорид кислота эритмаси билан ҳўлланган бирикмани рангсиз оловга сепилганда, уни қизил-ғишт рангга бўйайди (Ca^{+2}) (ГФ XI 1-қисм, 161-б.).

Пробиркага 0,1 г координацион бирикма ва 0,1 гр натрий карбонат қўшиб қиздирилганда ёқимсиз пиридин ҳиди келади (никотин кислота ва никотинамид) (ГФ XII 599-600-б.).

0,1 гр бирикмага 2 мл 1 М ли натрий гидроксид эритмаси қўшиб қиздирилганда аммиак ажралиб чиқади, уни ёқимсиз ҳидидан ёки қизил лакмус қоғозини кўк рангга бўйаши орқали аниқлаш мумкин (никотинамид).

Бирикма ИҚ-спектрида ўзига хос ютилиш йўллари мавжуд.



Лигандлар никотин кислотаси ва никотинамиднинг хроматограммаларида текширилувчи ва стандарт модда эритмаларида ушланиш вақтлари бўйича бир-бирига мос келди.

Суюқланиш харорати: 255-260°C (ГФ XI 1-қисм, 16-б.);

Тиниқлиги. 0,2 г бирикма 10 мл тозаланган сувда эритлганда тиниқ бўлади (ГФ XI 1- қисм, 198-б.).

Ранглилиги. 0,2 г бирикма 10 мл тозаланган сувда эритлганда рангсиз бўлади (ГФ XI 1-қисм, 194-б.).

Оғир металллар. 1г текширилувчи модда 1 мл концентрланган сульфат кислота ва 1 мл пергидрол эритмалари билан намланди. Эҳтиёткорлик билан қиздирилди ва ёқилди. Қолдиқдаги оғир металллар миқдори 0,001% дан ошмади.

Миқдорий таҳлил. Калцийни аниқлаш:

1. Комплексонометрик усул. Бунинг учун 0,62 г (а.т.) модда намунасидан тортиб олиниб, устига 50 мл тозаланган сув ҳамда 10 мл рН 9,5-10,0 аммиакнинг буфер эритмаси қўшилади. Модда эриб кетгунча яхшилаб аралаштирилади. Эритмага 0,1 г индикаторлар аралашмаси ёки 7 томчи хром тўқ-кўки индикатори эритмасидан қўшилади ва 0,05 М трилон Б эритмаси ёрдамида эритманинг ранги кўк-бинафша рангга ўтгунга қадар титрланади.

1 мл 0,05 М трилон Б эритмаси 0,002004 г калцийга тўғри келади.

Бир вақтнинг ўзида назорат тажрибаси ҳам ўтказилади.

Бирикма таркибидаги калцийнинг % даги миқдори қуйидаги формула бўйича ҳисоблаб топилади.

$$X = \frac{(V_1 - V_0) \times K \times T \times 100}{a};$$

бу ерда;

X—формула натижасида ҳисоблаб топилган калцийнинг миқдори, %;

V₁—текширилувчи эритмани титрлаш учун сарфланган титрант миқдори, мл;

V₀—назорат эритмасини титрлаш учун сарфланган титрантнинг миқдори, мл;

K—0,05 М трилон Б эритмасининг тузатиш коэффиценти;

T–1 мл 0,05 М трилон Б эритмасининг титри, 0,002004;

a–титрлаш учун олинган намунанинг массаси, гр.

2. Атом-абсорбцион спектрометрия усули

Текширилувчи модда. 0,25 гр (а.т.) текширилувчи модда намунаси 25 мл ўлчов колбасига солиниб, 15 мл 0,1 М HCl эритмаси ёрдамида эриб кетгунича яхшилаб аралаштирилади ва белгисигача шу эритувчи билан етказилади.

Стандарт модда. Кальций иони сақловчи 1000 ppm ли стандартдан 1мл олиб 100 мл ўлчов колбасига солинади ва белгисигача 0,1 М HCl эритмаси билан етказилади.

Комплекс бирикма таркибидаги калций миқдори қуйидаги формула бўйича ҳисоблаб топилади:

$$X\% = \frac{D_1 \cdot V_0 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot 100 \cdot a_1 \cdot 1} = \frac{D_1 \cdot V_0 \cdot 25 \cdot 100}{D_0 \cdot a_1 \cdot 1}$$

бу ерда:

D_1 –текширилувчи эритмадаги кальцийнинг оптик зичлиги қиймати;

D_0 –ишчи стандарт намунаси эритмасидаги кальцийнинг оптик зичлиги қиймати;

a_1 – текширилувчи модда намунасининг массаси, мг;

V_0 – ишчи стандарт намунасининг ҳажми, мл;

Бирикма таркибидаги калций миқдори 7,00% дан 7,50% гача бўлиши керак.

Лигандлар никотин кислотаси ҳамда никотинамиднинг миқдорини аниқлаш

ЮССХ ускунаси: Agilent Technologies (АҚШ)1100 УБ детекторли;

Колонка: узунлиги 0,25м, диаметри 4,6 мм;

Қўзғалмас фаза: хроматография учун силикагел заррачаларининг ўлчами 5 мкм (Zorbax Eclipse XDB C18 ёки ўхшаш);

Харакатланувчи фаза: филтрланган ва дегазация қилинган 0,1% ли сирка кислотасининг сувли эритмаси

УБ-детектор тўлқин узунлиги: 254 нм;

Харакатланувчи фазанинг оқим тезлиги: 0,7 мл/мин;

Юбориш хажми: 20 мкл;

Колонканинг харорати: 40⁰С;

Хроматография таҳлил вақти давомийлиги: 20 дақиқа;

Барқарорлаштириш: 60 дақиқа давомида харакатланувчи фаза ёрдамида;

Текширилувчи эритманинг тайёрланиши: 25 мг (а.т.) аниқланувчи намуна тортиб олиниб 25 мл ўлчов колбасига солинади. 10 мл 0,1 М хлорид кислотаси қўшилиб масса эриб кетгунча яхшилаб аралаштирилади. Эритма белгисигача 0,1 М хлорид кислотаси билан етказилади. Шу эритмадан 5 мл олиб 50 мл ўлчов колбасига солинади ва белгисигача 0,1 М хлорид кислотаси билан етказилади, аралаштирилади.

Никотин кислотаси ва никотинамиднинг ишчи стандарт намунаси эритмасининг тайёрланиши: 25 мг (а.т.) никотин кислотаси ишчи стандарт намунаси ва 25 мг (а.т.) никотинамид ишчи стандарт намунаси тортиб олиниб 25 мл ўлчов колбасига солинади. 10 мл 0,1 М хлорид кислотаси қўшилади масса эриб кетгунча яхшилаб аралаштирилади. Эритма белгисигача 0,1 М хлорид кислотаси билан етказилади, аралаштирилади. Тайёрланган эритмадан 5 мл олиб 50 мл ўлчов колбасига солиб белгисигача 0,1 М хлорид кислотаси билан етказилди, аралаштирилади.

Текширилувчи ва стандарт эритмалар 20 мклдан юқори самарали суюқлик хроматографига жўнатилади, хар бир эритмадан 5 мартадан кам бўлмаган хроматографик чўққилар олинади.

Комплекс бирикма таркибидаги лигандлар никотин кислотаси ва никотинамиднинг миқдори қуйидаги формула бўйича хисоблаб топилади:

$$X_{\%} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 25 \cdot 50 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot 25 \cdot 5 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1};$$

бу ерда:

S₁-текширилувчи эритмадаги никотин кислотаси (никотинамид) нинг хроматограммадаги хисоблаб топилган ўртача чўққи майдони қиймати;

S_0 -ишчи стандарт намунаси эритмасидаги никотин кислотаси (никотинамид) нинг хроматограммадаги хисоблаб топилган ўртача чўққи майдони қиймати;

a_1 -текширилувчи модда намунасининг массаси, мг;

a_0 - ишчи стандарт намунасининг массаси, мг;

R -ишчи стандарт намуналар никотин кислотаси ва никотинамиднинг фоиз миқдори.

Бирикма таркибидаги лигандлар никотин кислотаси ҳамда никотинамид миқдори 42,00% дан 44,00% гача бўлиши керак.