UOT: 615.23.03:612.015.11

Asetilsisteinin müasir analiz üsulları

N.A.Həsənli, F.İ.Məmmədov
Azərbaycan Tibb Universiteti, Əczaçılıq kimyası kafedrası, Bakı

Müəllifin elektron poçt ünvanı: doctorfuad@yandex.ru

Açar sözlər: asetilsistein, standart nümunə, dərman forması, analiz üsulları
***Ключевые слова*:** ацетилцистеин, стандартный образец, лекарственная форма, методы анализа
Key words: acetylcysteine, standard sample, dosage form, methods of analysis

XX əsrin 50-ci illərində «Zambon» əczaçılıq şirkətinin tapşırığı ilə elmi işlər aparan professor Vittorio Ferrari asetilsistein üzərində işləyərkən onun selikdəki mukopolisaxaridlərin disulfid rabitələrini qırmaq qabiliyyətini müəyyən edir. Bu kəşf mukolitik dərmanların yaradılmasının başlanğıcını qoydu. Sərbəst sulfhidril qrupunun olması səbəbindən asetilsistein bəlğəm mukopolisaxaridlərinin disulfid rabitələrini parçalayır, mukoproteinlərin polimerləşməsinə maneə törədir və seliyin özlülüyünü azaldır. Selikli qişa hüceyrələrinə stimullaşdırıcı təsir göstərir, fibrini parçalayır. Bununla yanaşı asetilsistein qlutationun sintezini artırır və detoksifikasiya proseslərini aktivləşdirir, qaraciyərə hepatoprotektor təsir göstərir. Asetilsisteini çətin xaric olan bəlğəmlə müşahidə edilən xəstəliklərdə (bronxit, traxeit, pnevmoniya, bronxoektaz, kistalı fibroz, ağciyər absesi və s.), həmçinin hepatoprotektor kimi (qaraciyərin piyli, alkoqol və dərman intoksikasiyasında) tətbiq olunur [1].

Hazırda Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi tərəfindən qeydiyyata alınmış tərkibində asetilsistein saxlayan monokomponentli və çoxkomponentli dərman preparatları (tuaminheptan-sulfatla) müxtəlif dərman formalarında (fışıldayan tablet, toz, inyeksiya üçün məhlul, şərbət, burun üçün sprey) qeydiyyata alınmış və geniş tətbiq olunurlar. Bunlarla yanaşı tərkibində asetilsistein saxlayan kombinəolunmuş BFMQƏ (bitki ekstraktları, fermentlər, vitaminlər, mikroelementlərlə birgə) da geniş istifadə olunurlar [2-3].

Normativ sənədlərdə (Amerik Birləşmiş Ştatları, Britaniya, Yapon, Avropa və Rusiya Federasiyası Farmakopeyalarında) asetilsisteinin substansiya və dərman preparatlarında analizi üçün İQ sahədə spektroskopiya, xüsusi fırlatmanın təyini, maye xromatoqrafiyası, YEMX üsulu, aminturşulara dair reaksiyalar, bəzi titrimetrik üsullar istifadə olunurlar. Əvvəllər əczaçılıq kimyası kafedrasının əməkdaşları prof. H.M.Əliyev və M.M.Nağıyeva tərəfindən asetilsisteinin substansiya və dərman formalarında miqdarı təyini üçün merkurimetrik üsul işlənib hazırlanmışdır [4].

İşin məqsədi. Asetilsisteinin substansiya və müxtəlif dərman formalarında klassik və müasir üsullarla eynilik, təmizlik və miqdarı təyinatları haqqında son illəri əhatə edən ədəbiyyat icmalını aparmaq.

Britaniya, Amerika Birləşmiş Ştatları və Avropa Farmakopeyalarında asetilsisteinin eyniliyinin təyini üçün xüsusi udma göstəricisinin təyini (5%-li sulu məhlulu + 21.0 + 27.0 olmalıdır), ərimə temperaturunun təyini (104 - 110 °C), kalium-bromid tablet formasında İQ sahədə spektrofotometriya üsulu, natrium-nitroprussid və ammonium məhulu ilə reaksiya (tünd-bənövşəyi rəngin əmələ gəlməsi), etalon məhlulla müqayisədə xromatoqramlarda saxlanma vaxtının müəyyən olunması təklif olunur [5-7]. Yaponiya Farmakopeyasında asetilsisteinin ərimə temperaturu kimi 107 - 111 °C qeyd olunub [8]. Rusiya Federasiya Farmakopeyasında asetilsisteinin eyniliyinin təyini üçün YEMX üsulu təklif olunur [9].

Plazmada N-asetilsisteinin təyini üçün sadə, sürətli və əlçatan üsul təklif edilmişdir [10]. Reagent kimi 4-xloro-7-nitro-2,1,3-benzoksadiazol (NBD-Cl) istifadə edərək UV deteksiyalı ilə YEMX ilə sonrakı analiz aparılmışdır. Bu üsul üçün aşkarlamanın aşağı həddi 0,05 nq idi. Dəyişdirilmiş elektrodun katalitik reaksiyasına əsaslanan asetilsisteinin voltametrik təyini üçün üsul hazırlanmışdır [11]. Katalitik cərəyanın analitin konsentrasiyasından xətti asılılığı 5 μM ilə 5 mM aralığında müşahidə olunur. Asetilsisteinin dəmir(III)-1,10-fenantrolin ilə kompleks əmələ gətirmə xüsusiyyəti öyrənilmişdir və bunun əsasında asetilsisteinin spektrofotometrik təyini üsulu işlənilmişdir [11].

Mukolitiklərin tərkib hissəsi olan N-asetilsisteinin sürətli və yüksək dəqiqliklə təyini üçün yeni mikroçip elektroforez üsulu işlənib hazırlanmışdır [12]. İzotaxoforezin ayrılması pH 6.0-da keçiriciliyi aşkar edən mikroçipdə aparılmışdır. Dərman preparatlarında asetilsistein və diklofenakın təyini üçün sadə, həssas

və selektiv xemilüminissent üsul təklif olunur [13]. Metod asetilsistein və diklofenakın olmadığı və mövcudluğu zamanı $NaHCO_3$-H_2O_2 @ CdS xemilüminissent sisteminin işıq intensivliyinin ölçülməsinə əsaslanır. Fışıldayan tabletlərdə asetilsistein və sisteinin təyini üçün rəqəmsal şəkil kolorimetri üsulu işlənib hazırlanmışdır [14].

Britaniya, Rusiya, Amerika Birləşmiş Ştatları, Yaponiya və Avropa Farmakopeyasında asetilsisteinin təmizliyinin təyini üçün maye xromatoqrafiyası üsulu təklif olunur. Boru kimi 4.6x25 sm, Mobil faza kimi: asetonitril:su (3:97) və ya asetonitril:fosfat turşusu (1:19) nisbətində. Axın sürəti: 1.0 ml/dəq, nümunə miqdarı: 20 mkl, deteksiya spektrofotometrik olaraq 220 və 230 nm dalğa uzunluğunda aparılır. Eyni zamanda tərkibində ağır metallar, sink və sulfatların varlığı yoxlanılır. Amerika Farmakopeyasında asetilsisteinin təmizliyinin təyini üçün quru qalığın təyini (0.5% olmalıdır) və ağır metalların varlığı yoxlanılır. Rusiya Federasiya Farmakopeyasında həmçinin mikrobioloji təmizlik yoxlanılır.

N-asetilsisteinin və onun xüsusi qatışıqlarının sistein, sistin, N,N'-diasetilsistin və N,S-diasetilsisteinin fışıldayan tabletdə eyni vaxtda təyini üçün yeni üsul işlənib hazırlanmışdır [15].

Daxilə istifadə üçün məhlulun (ASS 100 HEXAL PHARMA) hazırlanması üçün qranullarda N-asetilsistein və askorbin turşusunun ayrıca təyin edilməsi üçün yeni reagent - perbenzoy turşusu (PBT) istifadə edərək amperometrik titrləmə üsulu təklif edilmişdir [16]. Dərman preparatlarında N-asetilsisteinin təyini üçün sadə, dəqiq, sürətli və iqtisadi sərfəli konduktometrik üsul təklif edilmişdir [17]. Asetilsistein, penisilamin və merkaptopropionilqlisinin kolorimetrik təyini hazırlanmışdır [18]. Üsul 1,10-fenantrolinin iştirakı ilə merkapto-birləşmələrin dəmir(III) ilə oksidləşməsinə əsaslanır. Britton Robinson Buferində N-asetil-L-sisteinin bütün pH diapazonunda polyaroqrafik analizi tədqiq edilmişdir. pH 10-da yaxşı müəyyən edilmiş anod dalğa hazırlanmışdır [19]. L-sistein (Cys), qlutation (GSH), homosistein (HCys), N-asetilsistein (NAC) və 1,4-ditioeritritollar seçici təyini üçün yeni HPLC-DTNB üsulu hazırlanmışdır [20]. L-sisteinin (CySH) voltametrik təyinində istifadə üçün yeni bir seolit dəyişdirilmiş elektrod təklif edilmişdir [21].

N-asetil-L-sisteinin (NAC), təyini üçün təklif edilən miqdarı təyina üsulu dəqiq və etibarlı Cu(II) kompleksini reaksiyasına əsaslanır [22]. Kompleksin maksimum udması; λmax = 483 nm-də qeydə alınır. Dərman preparatlarında asetilsisteinin təyini üçün sadə, dəqiq inyeksiya turbidimetrik üsul təklif olunub [23]. N-asetilsisteinin (NAC) 0,5-49 μg/ml diapazonunda təyini üçün tiol qrupunun pH 9,5-də o-ftalaldehid və izoleysinlə reaksiyasına əsaslanan spektrofotometrik (λmax.= 335 nm) üsul təklif olunur [24]. Spesifik, dəqiq və həssas NTX-densitometrik üsul təklif olunub [25]. Müxtəlif dərman formalarında N-asetilsistein və taurinin eyni vaxtda təyin etmək üçün hazırlanmış və təsdiq edilmişdir. n-butanol:sirkə turşusu:su (8:0,5:1,5) həlledicilər istifadə edərək silikagel NTX löhvəciklərində effektiv ayırma əldə edilmişdir.

Dərman preparatlarında N-asetil-L-sistein (NAC) və N-(2-merkaptopropionil)qlisinin (MPG) təyini üçün sadə spektrofotometrik üsul hazırlanmışdır [26]. Təklif olunan üsul kompleksəmələgəlmə reaksiyasına əsaslanır. Asetilsisteinin dərman preparatlarında təyini üçün spektrofotometrik və axın flüorimetriya (FI) üsulu təklif olunub [27]. Hər iki üsul NAC və onunla Pd ionları ilə 1 M HCI mühitində sarı rəngli kompleksin əmələ gətirmə reaksiyasına əsaslanır.

Beləliklə, aparılmış ədəbiyyat icmalı asetilsisteinin substansiya və dərman formalarında analizi üçün əsasən xromatoqrafik, spektrofotometrik, amperometrik, densiometrik, titrimetrik üsulların istifadə olunduğu müyyən edilmişdir.

ƏDƏBİYYAT

1.Симонова О. И. Муколитики в педиатрической практике: рациональный выбор, лечебные эффекты и особенности терапии // Вопросы современной педиатрии, 2013, т. 12(4), с. 136-141.

2.www: pharma.az

3.www.tariffcouncil.gov.az/documents/DVA.pdf/

4.Əliyev H.M., Məmmədov F.İ., Əliyev F.İ., Nağıyeva M.M. Sulfhidril (tiol) törəmələri əsasında dərman vasitələri və onların merkurimetriya ilə analizi (icmal) // Azərbaycan Əczaçılıq və Farmakoterapiya Jurnalı, 2012, №1

5.Acetylcysteine, / European Pharmacopoeia 6.0, 2007, p.1100-1101.

6.Acetylcysteine Official Monographs, / United State Pharmacopoeia 36, NF31, 2013, p.2334-2334.

7.Acetylcysteine, General Notices, Medicinal and Pharmaceutical Substances, / British Pharmacopoeia Volume I & II, London, 2009.

8.Acetylcysteine Official Monographs, / Japanese Pharmacopoeia 17th Edition, 2016, p.368-369.

9.Ацетилцистеин таблетки. Фармакопейная статья ФС.2.1.0061.18. / Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание, 2018.

10.Никитин Д.А., Рудакова Л.В., Дутов А.А. Новый способ определения N-ацетилцистеина в плазме крови с применением дериватизации и ВЭЖХ с УФ-детектированием // Сорбционные и хроматографические процессы. 2018. т. 18. № 2, с. 185-189.

11.Шайдарова Л.Г,, Гедмина А.В., Жалдак Э.В. и др. Вольтамперометрическое определение ацетилцистеина в лекарственных средствах на электроде, модифицированном пленкой из гексацианокобальтата осмия // Химико-фармацевтический журнал, 2013, №12, с.48-52.

11.Хабарова О.В., Серова К.А., Самотаева Е.В. и др. Исследование влияния ацетилцистеина на комплексообразование железа (III) с 1,10-фенантролином // Инновации в науке, 2014, с. 43-48.

12.Rudasova M., Masar M. Precise determination of N-acetylcysteine in pharmaceuticals by microchip electrophoresis // Journal of Separation Science, 2016, v. 39 (2), p. 433-439.

13.Samadi-Maybodi A., Tilehkan A., Sadeghi-Maleki M.R. Determination of Diclofenac and N-Acetylcysteine by an Optimized Luminescence Method Using CdS Quantum Dots as Sensitizers // Journal of Fluorescence, 2017 v. 27(3), p.1025-1034.

14.Nurulhuda Sh., Tulay B.K., Buse T.Z. et all Determination of acetylcysteine and cysteine in pharmaceutical formulations using a smartphone-based digital image colorimetric method // Chemical Papaers, 2024, v. 78, p.6203-6210.

15.Toussaint B., Pitti C., Streel B. et al. Quantitative analysis of N-acetylcysteine and its pharmacopeial impurities in a pharmaceutical formulation by liquid chromatography-UV detection-mass spectrometry // Journal of Chromatography A, 2000 v.1-2, p.191-199.

16.Блажевский М.Е., Антоненко О.В., Клюева Р.И., Количественное определение N-ацетилцистеина методом амперометрического титрования // Провизор, 1999, №15-16, с.85-86.

17.Janegitz B.C., Suares W., Fatibello-Filho O. et al. Conductometric Determination of N-acetylcysteine in Pharmaceutical Formulations Using Copper(II) Sulphate as Titrant // Analytical Letters, 2008, v. 41, p. 3264-3271.

18.Raggi M.A., Cavrini V., Di Pietra A.M. Colorimetric determination of acetylcysteine, penicillamine, and mercaptopropionylglycine in pharmaceutical dosage forms // Journal of Pharmaceutical Sciences, 1982, v.71(12), p.1384-1386.

19.Belal F., Metwally M.E., Moustafa M.A. Polarographic determination of N-acetyl-L-cysteine in pharmaceutical preparations // Journal de pharmacie de Belgique, 1991, v.46(5), p.320-324.

20.Ozyürek M., Baki S., Güngör N. et al. Determination of biothiols by a novel on-line HPLC-DTNB assay with post-column detection // Analytica Chimica Acta, 2012, v. 31, p. 173-181.

21.Nezamzadeh-Ejhieh A., Hashemi H.S. Voltammetric determination of cysteine using carbon paste electrode modified with Co(II)-Y zeolite // Talanta, 2012, v. 15, p.201-208.

22.Baeyens W., Van der Weken G., Lin Ling B. et al. Hplc Determination of N-Acetylcysteine in Pharmaceutical Preparations After Pre-Column Derivatization With Thiolyte^{R} MB Using Fluorescence Detection // Analytial Letters, 1988, v. 5, p. 741-757.

23. Suarez W.T., Vieira H.J. Orlando Fatibello-Filho Flow injection turbidimetric determination of acetylcysteine in pharmaceutical formulations using silver nitrate as precipitant reagent // Journal of the Brazilian Chemical Society, 2007, v.18 (5), p.1028-1033.

24.Alvarez-Coque M.C., Medina-Hernandes M.J., Villanuave-Camanas R.M. et al. Spectrophotometric determination of *N*-acetylcysteine in drug formulations with *o*-phthalaldehyde and isoleucine // Analyst, 1989, v. 8, p. 975-977.

25.Magesh A.R., Dhanaraju M.D. Simultaneous Determination of N-Acetyl Cysteine and Taurine by HPTLC Method in Active Pharmaceutical Ingredient and Pharmaceutical Dosage Form // American Journal of Analytical Chemistry, 2017, v.8, p. 742-751.

26. Kukoc-Modun L., Radić N. Spectrophotometric Determination of *N*-Acetyl-L-Cysteine and *N*-(2-Mercaptopropionyl)-Glycine in Pharmaceutical Preparations // International Journal of Analytical Chemistry, 2011, doi:10.1155/2011/140756.

27.Sanchez-Pedreno C., Albero M.I., Soledad Garcia M. et al. Determination of N-Acetylcysteine in Pharmaceutical Samples by Flow Inject ion // Analyst, 1992, v. 117, p. 925-928.

Резюме
Современные методы анализа ацетилцистеина
Н.А.Гасанлы, Ф.И.Мамедов

Целью работы является проведение обзора литературы последних лет по определению подлинности, чистоты и количественного определения ацетилцистеина в субстанциях и различных лекарственных формах классическими и современными методами. Обзор литературы показал, что для анализа ацетилцистеина в основном используют хроматографические, спектрофотометрические, амперометрические, денситометрические и титриметрические методы.

Summary
Modern methods of acetylcysteine analysis
N.A.Hasanli, F.I.Mammadov

The aim of the work is to conduct a review of the literature of recent years on the determination of authenticity, purity and quantitative determination of acetylcysteine in substances and various dosage forms using classical and modern methods. A literature review showed that chromatographic, spectrophotometric, amperometric, densitometric and titrimetric methods are mainly used for the analysis of acetylcysteine.

Daxil olub: 21.11.2024