

## TƏBİƏT ELMLƏRİ NATURAL SCIENCES

DOI: <https://doi.org/10.36719/2789-6919/20/171-174>

### **Vəfa Gözəlzadə**

Azərbaycan Tibb Universiteti  
magistrant  
vafagozalzada@gmail.com  
UOT 621,311.22

### **Sara Paşayeva**

Azərbaycan Tibb Universiteti  
sarapasayeva@gmail.com  
UOT 621,311.22

### **Nazilə Hüseynova**

Azərbaycan Tibb Universiteti  
kimya üzrə fəlsəfə doktoru  
shamxal.mustafayev@gmail.com  
UOT 621,311.22

### **Könül Hüseynquliyeva**

Azərbaycan Tibb Universiteti  
k-f-h-82@mail.ru  
UOT 621,311.22

### **Şəhanə Quliyeva**

Azərbaycan Tibb Universiteti  
guliyevashahana86@mail.ru  
UOT 621,311.22

## OLANZAPİNİN KİMYƏVİ-TOKSİKOLOJİ ANALİZİ

### **Xülasə**

Benzodiazepinlərin nümayəndəsi olan olanzapin tibb təcrübəsində geniş istifadə olunur. Tərkibində olanzapin olan dərman preparatları doza həddinin aşılması zamanı zəhərlənmə və ya ölüm hallarına səbəb olduğu üçün toksikoloji əhəmiyyətə malikdir. Tədqiqat bioloji materialdan hazırlanmış model nümunələrdə olanzapinin kimyəvi-toksikoloji analizini aparmağa həsr olunmuşdur. Məqalədə olanzapinin bioloji materialdan təcrid olunması və vəsfi sübutu mərhələsinə dair aparılan tədqiqatlar təqdim edilmişdir. Olanzapinin model nümunələri əlavə etmə üsulu ilə hazırlanmışdır. Təcrid etmə oksalat turşusu ilə turşulaşdırılmış etil spirt ilə yerinə yetirilmişdir. Model nümunələrdən təcrid edilmiş olanzapinin vəsfi sübutu isə NTX və UB spektroskopiyaya üsulları ilə aparılmışdır.

**Açar sözlər:** benzodiazepinlər, olanzapin, bioloji material, kimyəvi-toksikoloji analiz, NTX analiz

### **Vafa Gozalzadə**

Azerbaijan Medical University  
master student  
vafagozalzada@gmail.com  
UOT 621,311.22

### **Sara Pashayeva**

Azerbaijan Medical University  
sarapasayeva@gmail.com  
UOT 621,311.22

**Nazila Huseynova**

Azerbaijan Medical University

Ph.D in Chemistry

shamkhal.mustafayev@gmail.com

UOT 621,311.22

**Konul Huseynguliyeva**

Azerbaijan Medical University

k-f-h-82@mail.ru

UOT 621,311.22

**Shahana Guliyeva**

Azerbaijan Medical University

guliyevashahana86@mail.ru

UOT 621,311.22

## Chemical-toxicological analysis of olanzapine

### Abstract

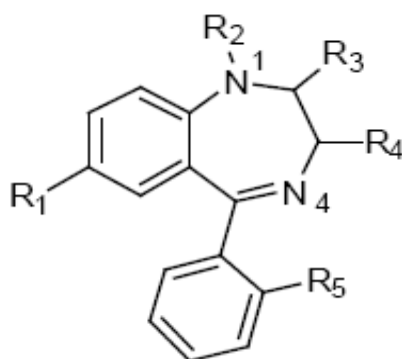
Olanzapine, a representative of benzodiazepines, is widely used in medical practice. Medical preparations containing olanzapine have toxicological significant because they cause poisoning or death in case of overdose.

The study has been dedicated to the chemical-toxicological analysis of olanzapine in model samples made from biological material. In the article, the studies conducted on the isolation stage of olanzapine from biological material and the determination stage have been presented. Model samples of olanzapine have been prepared by addition method. Isolation has been performed with ethyl alcohol acidified by oxalic acid. Determination of olanzapine isolated from model samples has been carried out by TLC and UV spectroscopy methods.

**Keywords:** benzodiazepines, olanzapine, biological material, chemical-toxicological analysis, TLC analysis

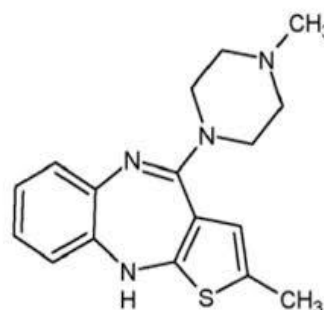
### Giriş

Benzodiazepinlər ilk dəfə “Hoffman İya Roş” laboratoriyasında (L.Şternbax, L.Rondel) sintez edilmiş və 1955-ci ildən ikinci nəsil trankvilizatorlar benzodiazepinlər adlandırılmışlar. Benzodiazepinlər bir sıra üstünlüklərinə görə özlərindən əvvəlki nəsil trankvilizatorları və barbituratları tibb təcrübəsindən sıxışdırıb çıxararaq hal-hazırda bir çox ölkələrdə geniş istifadə olunurlar. Benzodiazepin törəmələrinin kimyəvi quruluşlarının əsasını yeddi üzvlü 1,4-diazepinlə benzolun kondensə məhsulu olan 5-aril-1,4-benzodiazepin təşkil edir (Qarayev, 2017: 325).



*5-aril-1,4-benzodiazepin törəməsi*

*(benzodiazepin)*



*2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno*

*[2,3-b][1,5]benzodiazepin*

*(olanzapin)*

Benzodiazepin törəmələrinin hər il yeni törəmələri sintez edilir. **Olanzapin tienobenzodiazepin** sinfindən olan antipsixotikdir, kimyəvi quruluşca 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepindir (2). Olanzapin 5-HT<sub>2A</sub> serotonin reseptorunun güclü antaqonistidir. Antipsixotiklər başda şizofreniya olmaqla, psixozların müalicəsində istifadə olunan dərmanlardır. Antipsixotiklərin əsas hədəfi aqressiya, düşməncilik, hallusinasiyalar, yuxusuzluq, anoreksiya, neqativlik kimi simptomlara təsir göstərməkdir. Benzodiazepinlərin farmakodinamik fəallığı onların beş əsas təsir: anksiolitik, sedativ, yuxugətirici, miorelaksant və qıcolma əleyhinə təsir ilə əlaqədardır. Başlıca təsir anksiolitik fəallıq qəbul edilir ki, nəticədə qorxu hissi, həyəcan, narahatlığın aradan qaldırılması və emosional gərginliyin azalması müşahidə edilir (Basic and clinical pharmacology by Bertram Katzung, Anthony Trevor, 2020: 1328). Benzodiazepinlərin təsiri onların orqanizmdə sorulması, zülallarla birləşməsi, paylanması, metabolizmə uğraması və ekskresiyası ilə əlaqədardır. Olanzapinin müxtəlif yollarla metabolizmə uğrayır. Olanzapinin metabolizmi üçün ən uyğun fermentlər uridindifosfat (UDP) qlikoziltransferaza 1A4 (UGT1A4), sitoxrom P450 1A2 (CYP1A2) və flavin tərkibli monooksigenaza 3 (FMO3)-dür. Bunlar müvafiq olaraq 10-N-qlükuronid olanzapin, N-desmetil olanzapin və N-oksit olanzapin metabolitləri əmələ gətirir. Digər fermentlər də olanzapinin (məsələn, CYP2D6 və CYP3A) metabolizmində iştirak edir, lakin görünür ümumi klirensdə az rol oynayır (4).

Benzodiazepinlərlə zəhərlənmə zamanı tədqiqat obyektini kimi mədə tutumu ilə, nazik bağırsağ tutumu ilə, beyin, qaraciyər, böyrəklər, qan, sidik, maddi sübutlar (dərman preparatları) zəhərlənmənin səbəbini dəqiq təyin etmək üçün laboratoriyaya göndərilir.

Olanzapinin psixiatriya praktikasına geniş tətbiqi ilə yanaşı, intihar, sui-qəsd məqsədi ilə də geniş istifadə olunması səbəbindən onun kimyəvi-toksikoloji analizini aparmaq olduqca vacibdir. Doza həddinin aşılması zamanı bir sıra simptomlar: şüurun pozulması, hipersalivasiya, mioz və koma müşahidə olunur. Qan zərdabında 0,1 mq/l-dən yuxarı konsentrasiya zəhərlidir, 1 mq/l-dən yuxarı konsentrasiya isə ölümcül ola bilər (5).

**Tədqiqatın məqsədi.** Tibbdə geniş istifadə olunan və toksikoloji maraq doğuran olanzapinin kimyəvi-toksikoloji analizinin müəyyən mərhələlərini tədqiq etməkdir.

**Tədqiqatın material və metodları.** Tədqiqatı yerinə yetirmək üçün qaramalın qaraciyəri, 96%-li etil spirti, oksalat turşusu, indikator kağızı, elektron tərəzi, quruducu şaf, filtr kağızı, su hamamı, təmizlənmiş su, bölücü qıflar, kolbalar, şüşə qablar, Macherey-Nagel Alugram®Sil G/UV<sub>254</sub> (Almanya) NTX lövhələri, "Cary 60 UV Vis" spektrofotometri, etilasetat-xloroform-25% ammoniyak məhlulu (85: 10 :5), Dragendorff reaktivi, "Zalasta" tabletləri (KRKA POLSKA, Polşa) istifadə olunmuşdur.

**Tədqiqatın gedişi.** Tədqiqat obyektini olaraq 100 qr qaramalın qaraciyəri istifadə edilmişdir. 4 ədəd qapağı kəp bağlanan şüşə qab götürülmüş və müvafiq olaraq "1V", "2V", "3V" və "kontrol" olaraq işarələnmişdir. Bu şüşə qabların hər birinə elektron tərəzidə ölçməklə 25 qr xırdalanmış bioloji material – qaraciyər əlavə olunmuşdur. Daha sonra 5 mg dozada olan olanzapin tabletləri 1, 2 və 3 sayda götürülərək ayrı-ayrılıqda həvəngdəstədə əzilmiş və "1V", "2V", "3V" şüşə qablarına müvafiq sayda əlavə olunmuşdur. "Kontrol" şüşə qaba isə preparat əlavə olunmamışdır.

Hər bir şüşə qabdakı bioloji materialın üzərini örtənədək 96%-li etil spirti əlavə olunmuşdur. Materialı turşulaşdırmaq məqsədi ilə oksalat turşusunun spirtə 10%-li məhlulu hazırlanmışdır. pH 2-3 olana qədər turşuladılma aparılmışdır və şüşə çubuqla dövrü olaraq qarışdırılmışdır. 20-25 dəqiqə sonra reaksiya mühiti yoxlanılmışdır (etil spirtinin oksalat turşusunun dissosiasiya etməsinə mane olduğu nəzərə alınaraq). Çıxarışdan spirti uzaqlaşdırmaq üçün 5 damla çıxarışda çini kasaya əlavə edilmiş, su hamamı üzərində quru qalıq alınana qədər buxarlandırılmışdır. Daha sonra quru qalıqın üzərinə 5-10 damla təmizlənmiş su əlavə edilmişdir. 2-3 dəqiqədən sonra pH yoxlanılmışdır (ehtiyac yaranarsa pH 2-3 olana qədər yenidən oksalat turşusunun spirtli məhlulu əlavə edilməlidir). Şüşə qabların qapağı səthi bağlanır, qızdırıcı sobada 38 °C temperaturda bir qədər saxlanılır, daha sonra 1 gün otaq temperaturunda saxlanılır. pH-lar yenidən yoxlanılır. Əgər pH qələvi və ya neytral olarsa, yenidən turşulaşdırma prosesi aparılır. Əgər pH sabit qalarsa, bioloji materialdan çıxarış

ayrılmalı və bioloji materialın üzərinə oksalat turşusunun spirtli məhlulu əlavə edilməlidir. Proses 3-4 dəfə təkrarlanır. Çıxarışlar birləşdirilir və çini kasaya əlavə olunur. Su hamamında 38 °C temperaturda şərbətəbənzər kütlə alınana qədər qatılaşdırılır. Alınmış şərbətəbənzər kütlənin kənar qarışıqlardan təmizlənməsinə başlanılır. Şərbətəbənzər kütlənin üzərinə şüşə çubuqla qarışdırmaqla, damla-damla 96%-li etanol əlavə olunur. Etil spirti çöküntünün əmələ gəlmədi dayanana kimi əlavə olunur. Çöküntü süzgəç kağızı vasitəsilə ayrılır. Süzgəç kağızında qalan çöküntü 96%-li etanolla yuyulur və əsas filtrat ilə birləşdirilir, spirt qovulur. Proses bir neçə dəfə təkrarlanır. Şərbətəbənzər kütlə təmizləndikdən sonra üzərinə qətran, piy və yağlardan azad olunması üçün 20–25 ml qaynar su əlavə olunur, əmələ gələn çöküntü də eyni qayda ilə süzgəç kağızının köməyi ilə ayırılır, süzgəç kağızının üzərində qalan çöküntünü isə su ilə yuyub əsas filtrata əlavə edirik. Növbəti mərhələdə ardıcıl ekstraksiya prosesləri aparılır. Turşulaşdırılan sulu çıxarış ayırıcı qıfa keçirilir və üzərinə 10 ml xloroform əlavə olunur. Bir neçə dəqiqə çalxalandıqdan sonra sakit saxlanılır, fazaların təbəqələşməsindən sonra xloroform təbəqəsi ayrılır. Hər dəfə turşulaşdırılmış sulu çıxarış 10 ml xloroformun yeni payı əlavə edilməklə ekstraksiya olunur. Xloroformlu çıxarışlar birləşdirilmiş və həcmi azaldıldıqdan sonra olanzapinin vəsfi təyininə başlanılmışdır (İsgəndərov, 2012: 671).

Olanzapinin vəsfi təyini həyata keçirmək üçün NTX (nazik təbəqədə xromatoqrafiya) üsulundan istifadə olunmuşdur. Macherey-Nagel Alugram®Sil G/UV<sub>254</sub> (Almanya) NTX lövhələri götürülmüşdür. Optimal həlledici qarışıq olaraq etilasetat-xloroform-25% ammoniyak məhlulu (85:10:5) istifadə olunmuşdur. Lövhə üzərindəki start xəttinə xloroformlu çıxarışdan damızdırılmış və quruduqdan sonra həlledici qarışıqla əvvəlcədən doyurulmuş kameraya salınmışdır. Həlledici qarışıq lövhə boyu qalxaraq front xəttinə çatdıqdan sonra lövhə çıxarılaraq otaq şəraitində qurudulmuşdur. Dragendorf reaktivlə aşkarlandıqdan sonra lövhə üzərində alınmış ləkənin R<sub>f</sub> göstəricisi müəyyən edilmişdir. Olanzapinin vəsfi təyində müasir analiz üsulu kimi UB spektroskopiyaya istifadə edilmişdir. UB spektrdə maksimum udmalar 231 nm və 275 nm dalğa uzunluğunda müşahidə edilmişdir. Maksimum udmalar ədəbiyyat məlumatlarındakı göstəricilər ilə eynidir (Svariç, 2016: 24).

### Nəticə

Olanzapinin kimyəvi-toksikoloji analizi ilə bağlı tədqiqat işləri aparılaraq toksikoloji parametrləri araşdırıldı. Model nümunə olaraq istifadə olunan qaramalın qaraciyərində zəhərlənmə modeli yaradılmış, turşulaşdırılmış spirtlə təcrid olunma aparılmışdır. Təcrid olunmuş olanzapinin vəsfi sübutunun aparılması üçün NTX və UB spektroskopiyaya üsullarından istifadə olunmuşdur. Bu istiqamətdə tədqiqat işləri davam etdirilir, tədqiqat obyektini olaraq bioloji mayelərdə (qan plazması, sidik) olanzapininlə zəhərlənmə modelinin kimyəvi-toksikoloji analiz sxemi araşdırılır. Olanzapinin toksikliyinin kompüter modelləşmə proqramı vasitəsilə “*in silico*” tədqiqi də aparılır.

### Ədəbiyyat

1. Qarayev, E. (2017). Sintetik üzvi zəhərlərin kimyəvi-toksikoloji analizi. Bakı: Təbib, 325 s.
2. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/thienobenzodiazepine>
3. Basic and clinical pharmacology by Bertram Katzung, Anthony Trevor. (2020). McGraw Hill Medical; 15th edition (December 5), 1328 p.
4. <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA166165056>
5. [https://www.researchgate.net/publication/361805839\\_Olanzapine\\_poisoning\\_in\\_patients\\_treated\\_at\\_the\\_National\\_Poison\\_Control\\_Centre\\_in\\_Belgrade\\_Serbia\\_in\\_2017\\_and\\_2018\\_a\\_brief\\_review\\_of\\_serum\\_concentrations\\_and\\_clinical\\_symptoms](https://www.researchgate.net/publication/361805839_Olanzapine_poisoning_in_patients_treated_at_the_National_Poison_Control_Centre_in_Belgrade_Serbia_in_2017_and_2018_a_brief_review_of_serum_concentrations_and_clinical_symptoms)
6. İsgəndərov, Q. (2012). Toksikoloji kimya. Bakı: Təbib, 671 s.
7. Svariç, M. (2016). Olanzapinin kimyəvi və toksikoloji analizi. Əczaçılıq kimyası, farmakoqnoziya RİA-KMV MMC. Pyatigorsk, 24 s.