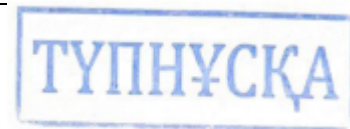


ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 1 беті



Дәріс кешені

Пәннің атауы	Табиғи биологиялық белсенді
Пән коды	қосылыстарды талдау
	ТВВКТ 2303
ББ шифрі және атауы	6B10106 - «Фармация»
Оқу сағаттары/кредиттерінің көлемі	150 сағат/5 кредит
Оқу курсы мен семестрі	2 мен III
Дәріс (сағат саны)	15

Шымкент, 2024

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы	Сәйкест.нөмірі175
«Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені	174 беттің 2 беті

Дәрістер кешені «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің жұмыс оқу бағдарламасына (силлабусқа) сәйкес әзірленген және кафедра мәжілісінде талқыланды.

Хаттама №21, 10.06.2024

Кафедра меңгерушісі, профессор

Ордабаева С.К.

Хаттама №19, 12.06.2023

Кафедра меңгерушісі, профессор



Ордабаева С.К.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы	Сәйкест.нөмірі175
«Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені	174 беттің 3 беті

Дәріс №1

1 Тақырыбы: Терпендер дәрілік заттар ретінде

2 Мақсаты: Студенттерге моно- және бициклді терпендер туындыларының дәрілік препараттарына алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

3 Дәріс тезистері

Жоспар:

- Терпендер дәрілік заттар ретінде. Құрылысы. Жіктелуі. Физикалық және химиялық қасиеттері
- Моноциклді терпендер. Физикалық және химиялық қасиеттері, талдау әдістері
- Бициклді терпендер, талдау әдістері. Сапасына қойылатын талаптар.
- Тетратерпендер

Терпендер – құрамында бірнеше изопрен қалдығынан тұратын көмірсутектер (2-метилбутадиен-1,3)



Терпеноидтар – олардың оттекті туындылары (спирттер, кетондар, альдегидтер). Көптеген терпендердің құрылысы изопренді фрагменттердің бір-бірімен «басы-аяғы» принципі бойынша жалғасқан.

Терпеноидтардың жалпы формуласы: $(\text{C}_5\text{H}_8)_n$.

Жіктелуі:

а) құрамындағы изопренді фрагменті бойынша:

- 1) $(\text{C}_5\text{H}_8)_2$ – монотерпендер;
- 2) $(\text{C}_5\text{H}_8)_3$ – сесквитерпендер;
- 3) $(\text{C}_5\text{H}_8)_4$ - ди немесе битерпендер;
- 4) $(\text{C}_5\text{H}_8)_6$ – үштерпендер;
- 5) $(\text{C}_5\text{H}_8)_8$ – тетратерпендер;
- 6) $(\text{C}_5\text{H}_8)_n$ – политерпендер.

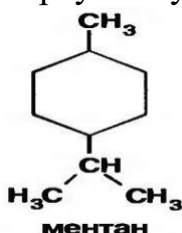
б) құрылысы бойынша

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 4 беті

- 1) ациклді
- 2) цикл саны бойынша моноциклді (ментол, терпингидрат, валидол), бициклді (камфора, бромкамфора, сульфокамфор қышқылы) болып жіктеледі.

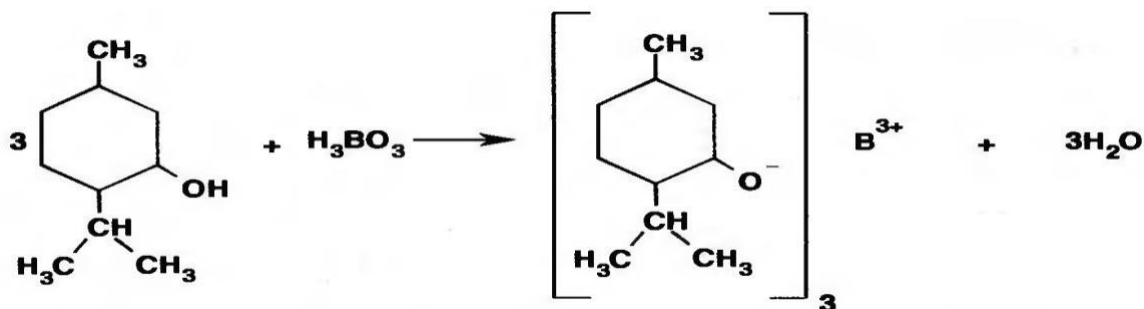
Моноциклді терпендер

Моноциклді терпендерге жататын: ментол, валидол және терпингидрат химиялық құрылысы бойынша гидроароматты көмірсутек туындысы – ментан болып саналады.



Ментолды жалбыз майынан және синтетикалық жолмен алады. Жалбыз майының құрамында 40-80% ментол немесе сірке қышқылының ментил эфирі болады. Жалбыз майынан ментолды жоғарғы мөлшерде (80%) қайта өңдеу үшін мұздату әдісі қолданылады. Ол 208-212° С қайнаған, фракцияның бөлінуімен, майдың фракционды айдауына (құрамында ментол бар) және осы фракцияның -16-20°С салқындауына негізделген. Бөлінген ментол кристалдарын сығып және қайта кристалдайды.

50-60% ментол құрайтын май сортына боратты әдіс қолданылады. Жалбыз майын бор қышқылымен қыздырады.

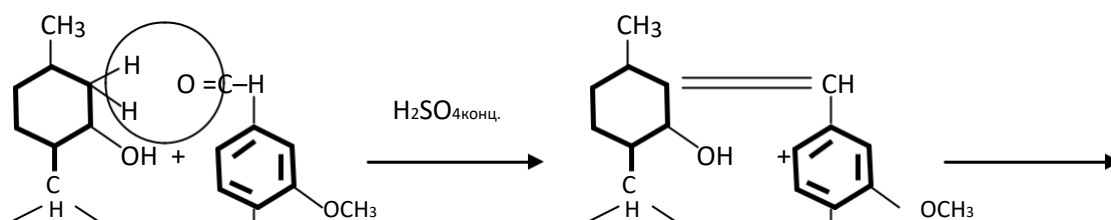


Химиялық қасиеттері, талдау әдістері

- 1) Моноциклді терпендерге жалпы реакция:

Бұл реакция ментолдың құрамындағы спирттік гидроксилдің α-жағдайы бос кезінде жүретін ароматты альдегидтермен (ванилинмен) концентрлі күкірт қышқылы қатысында жүреді.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 5 беті



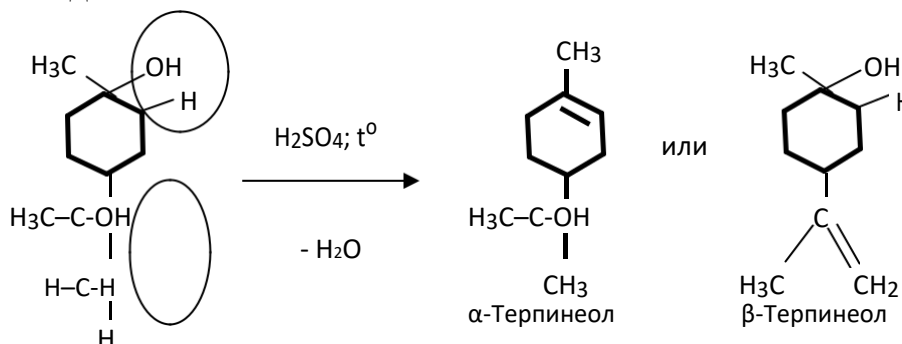
4

Реакция нәтижесінде құрамындағы қабысқан қос байланыстан малина түске боялады.

2) Күрделі эфирлер түзу реакциясы

Моноциклді терпендер құрамындағы спирттік гидроксилге байланысты қышқылдармен эфир түзеді. Бұл қасиеті валидол алуда қолданылған, яғни ментолдың 25 % изовалериан қышқылының ментил эфиріндегі ерітіндісі. Осы қасиеті ментолдың сандық мөлшерін ацетилдеу әдісімен анықтауда қолданылады (ментолды сірке ангидридiмен этерефикациялау).

3) Терпингидратты идентификациялауда концентрлі күкірт қышқылы қатысында дегидратациялағанда α , β терпенеолдың иісі шығады, ерітінді лайланады:



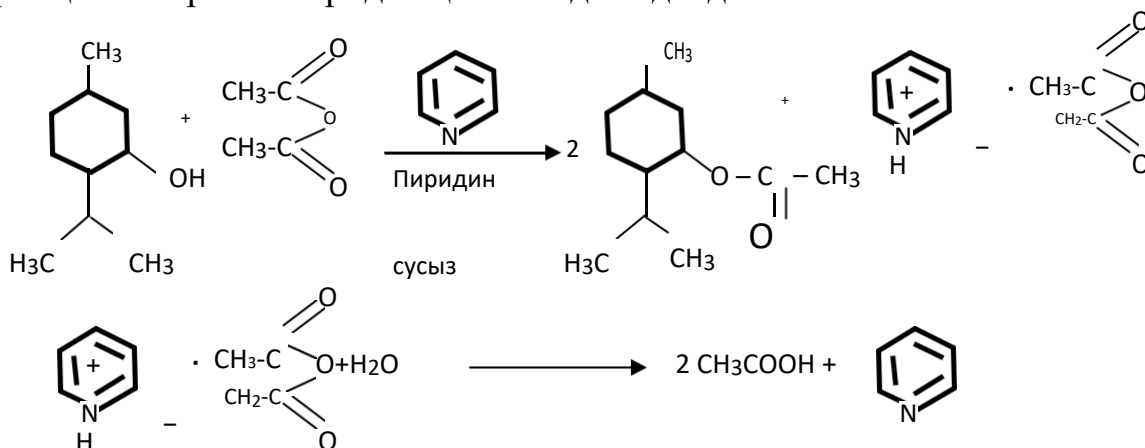
4) Ментолға екіншілік спирт ретінде күшті тотықтырғыштармен әсер етсе, кетон-ментолға дейін тотығады (ментол-жалбыз майының компоненті).

5) Терпингидратқа темір хлоридінің спирттік ерітіндісімен әсер етіп, кептіргенде табақшада алдымен қызыл, күлгін, жасыл түстер пайда болады, оған бензол құйса көк түске боялады.

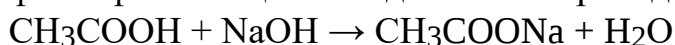
Сандық мөлшерін анықтау

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 6 беті

1) Ментолдың сандық мөлшерін МФ Х басылымы бойынша ацетилдеу әдісімен анықтайды, препаратты 2 сағат бойы сірке ангидридінің артық мөлшерімен пиридин қатысында айдайды:



Екінші стадиясында қалған сірке ангидридіне суда еріту арқылы сірке қышқылына айналдырып, оны натрий гидроксидімен фенолфталеин қатысында малина түске дейін титрлейді.



Тәжірибемен паралель жағдайда бақылау сынағы жүргізіледі.

2) Валидолдың сандық мөлшерін МФ Х басылымы бойынша алкалиметрия әдісімен анықтайды. Изовалериан қышқылының ментил эфирін сілтімен гидролиздеу реакциясын жүргізіп, қалған сілтіні хлорсутек қышқылымен титрлейді.

3) Терпингидраттың сандық мөлшері МФ Х басылымы бойынша анықталмайды, бірақ оны фосфорлы-молибден қышқылы реакциясы бойынша ФЭК әдісімен анықтауға болады, яғни терпингидраттың тотықсыздандырғыш қасиетіне байланысты фосфорлы молибден қышқылымен көк түске боялады.

Терпингидрат таблеткасының сандық мөлшерін гравиметриялық әдіспен анықтайды.

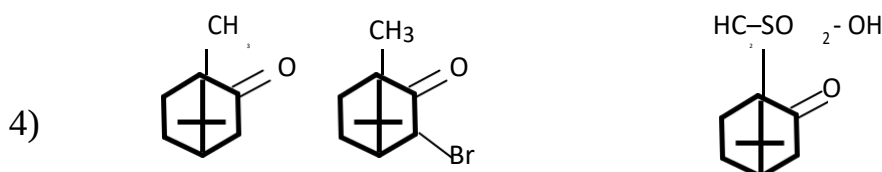
Сақталуы. Барлық препараттар қатты тығындалған ыдыста, жарық түспейтін жерде сақтайды. Дұрыс сақталмаған жағдайда терпингидрат құрамындағы кристалды суын жоғалтады.

2.2. Бициклді терпендер

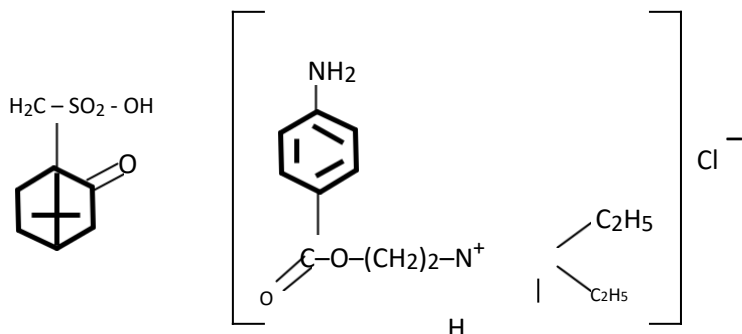
Фармакопоялық препараттары:

- 1) Camphora
- 2) Bromcamphora
- 3) Сульфокамфор қышқылы
Acidum sulfocamporatum

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 7 беті



Sulfocamphocainum



Химиялық құрылысы мен фармакологиялық қасиеті арасындағы өзара байланыс

Камфора дем алу центрінің ентікпесін жазады. Өкпемен дем алуды жақсартады, миокард функциясын реттейді. Камфораның 20 % майлы ерітіндісінің кемшілігі - әсері өте аз. Сондықтан суда жеңіл еритін сульфокамфор қышқылы алынған, сульфокамфор қышқылының новокаинмен қоспасы сульфокамфокаин де шаншуға қолданылады, камфораға қарағанда тез әсер етеді.

Моноциклды терпендер сияқты бұлар да тітіркендіргіш, ауруды басатын, суықты сезінетін, жеңіл қыздыратын, сұққылайтын және әлсіз антисептикалық қасиет көрсетеді. Бромкамфора құрамындағы бромға байланысты, тыныштандырғыш қасиет көрсетеді.

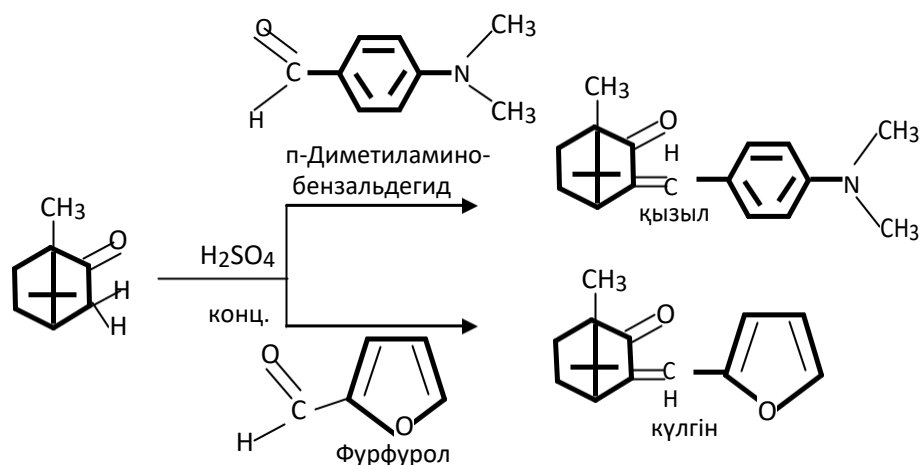
Физикалық қасиеті

Камфора, бромкамфора ақ кристалды ұнтақтар, өздеріне тән иісі бар. Сульфокамфор қышқылы, сульфокамфокаин – сұйықтық.

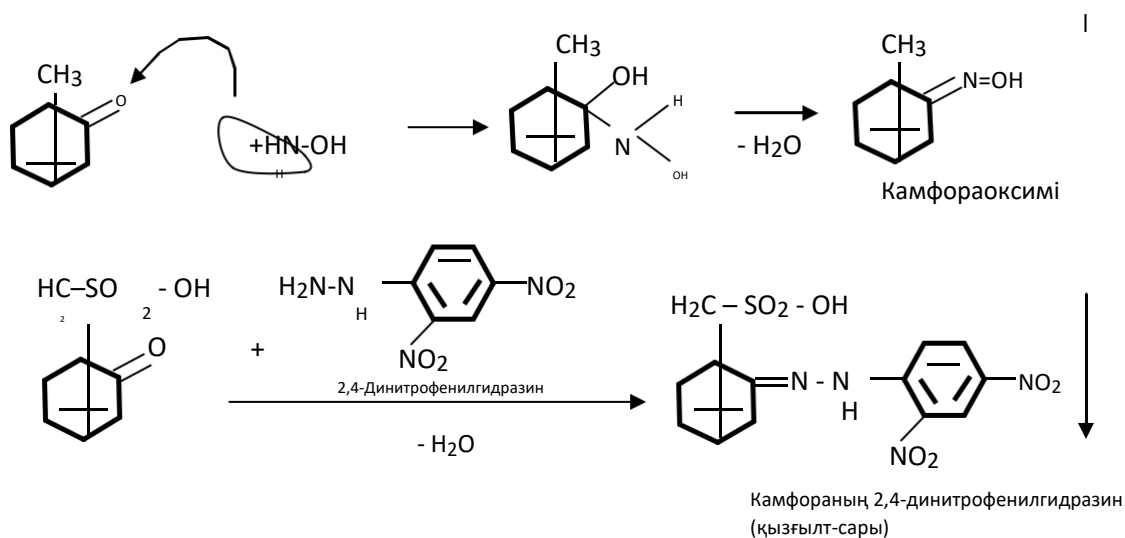
Камфора, бромкамфора суда өте аз ериді, себебі полярлы орын басушылары жоқ, органикалық еріткіштерде жақсы ериді. Сульфокамфор қышқылы және сульфокамфокаин құрамындағы сульфотопқа байланысты органикалық еріткіштерде ерімейді, суда жеңіл ериді.

Химиялық қасиеттері, талдау әдістері

- 1) Камфора ванилинмен концентрлі H_2SO_4 қатысында малина түске боялған түсті өнім береді. Бұл реакция кетотоптың α -жағдайы бос болған жағдайда жүреді.
- 2) Камфора парадиметиламинобензальдегидпен және фурфуролмен түсті өнімдер береді:



3) Кетотопқа тән реакциялар (оксим түзу, гидразондар)



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 9 беті

- 4) Түзілген оксимнің балқу температурасын анықтап, бір-бірінен ажыратуға болады.
- 5) Камфораны меншікті айналу бұрышы бойынша анықтауға болады (α камфора + 41, +44°, L – 39°, - 44°).
- 6) Бромкамфорадағы ковалентті байланысқан бромды минерализациядан кейін бромид ионды хлораминмен хлороформ қатысында анықтайды. Балқу температурасы = 74-76°C.
- 7) Сульфокамфор қышқылындағы күкіртті натрий карбонаты және натрий нитратымен минерализация жасап, күкіртті сульфат ионға айналдырып, оны барий хлоридімен анықтайды:

$$\text{SO}_4^{-2} + \text{BaCl} + \text{BaSO}_4 \downarrow$$

ақ тұнба
- 8) Сульфокамфор қышқылындағы кетотопты 2,4-динитрофенилгидразинмен әсер ету арқылы түсті өнім бойынша анықтайды.
- 9) Сульфокамфокаиндегі новокаинді азобояу тұзу реакциясымен анықтайды.

Сандық мөлшерін анықтау

- 1) МФ Х басылымы бойынша камфораның сандық мөлшері анықталмайды. Бірақ кетотопқа байланысты гидроксиламинмен түзілген оксим бойынша гравиметриялық әдісті қолдануға болады. Сонымен қатар гидразинмен түзілген түсті гидразондар арқылы ФЭК әдісін де қолдануға болады.
- 2) Бромкамфораның сандық мөлшерін минерализациядан кейінгі бромид ионы бойынша Фольгард әдісімен анықтайды (индикаторы-темір ашутасы). Күміс нитратының артық мөлшерімен әсер етіп, қалған күміс нитратын аммоний роданидімен қызыл түске дейін титрлейді:

$$\text{Ag}^+ + \text{Br}^- \rightarrow \text{AgBr} \downarrow$$

$$\text{AgNO}_3 + \text{NH}_4\text{SCN} \rightarrow \text{AgSCN} \downarrow + \text{NH}_4\text{NO}_3$$

$$\text{NH}_4\text{SCN} + \text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \rightarrow \text{Fe}(\text{SCN})_3 \downarrow + (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$$
- 3) Сульфокамфор қышқылының және сульфокамфокаиннің сандық мөлшерін алкаиметрия әдісімен және сульфокамфокаиндегі новокаинді нитритометрия әдісімен анықтайды (индикаторы тропеолин 00 және метилен көгі).

2.3. Тетратерпендер

Бұл топқа циклогексанил изопреноидты витамин (ретинол – «А» витамині) жатады.

Ретинол молекуласы тетраенді қабысқан байланыспен триметилциклогексен сақинасынан тұратын, соңғы көміртегі атомы спирттік немесе альдегид тобымен аяқталады.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 10 беті

(1,1,5 триметилциклогексен-5-ил-6-ны β -ионан сақинасы деп атайды).

А витамині 1909 жылы балықтың бауырынан алынған. 1928 жылы Эйлер өз тәжірибелерінде өсімдіктерге провитаминдік активтік көрсететін заттарды тапты. А витаминнің провитаминдер – α, β, γ -каротиндер.

Каротиндер сәбізде, тұрыпта, салатта және т.б. жемістерде көптеп кездеседі. Каротиндер адам ағзасына түскенде фермент каротиназаның әсерінен ішекте, бауырда ретинолға айналады. Әсіресе β -каротиннен көптен түзіледі, себебі оның молекуласы 2 β -ионан сақинасынан тұрады, ал ол ыдырағанда 2 молекула ретинол түзіледі.

4 Иллюстрациялық материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

5 Әдебиет (қосымша 1):

6 Бақылау сұрақтары

1. Моно- және бициклді терпендердің дәрілік препараттарының латынша және рациональды атауын атаңыз.
2. Терпендер туындыларының дәрілік препараттарының өзіндік қоспаларын анықтау қалай жүргізіледі?
3. Терпеноидтардың физикалық және химиялық қасиеттері фармацевтикалық талдауда қалай қолданылады?
4. Ментолдағы тимол қоспасын қалай анықтайды?
5. Валидолдың сандық мөлшерін анықтау әдісін атаңыз
6. Терпеноидтар препараттарының медицинада қолданылуы

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 11 беті

7. Терпендер препараттарының сақталу жағдайын атаңыз.
8. Бициклді терпендерді атаңыз.
9. Бромкамфораның сандық анықтау әдістері.
10. Камфораны идентификациялау.

Дәріс №2

1 Тақырыбы: Стероидты қосылыстар: жүрек гликозидтері

2 Мақсаты: Студенттерге циклопентанпергидрофенантрен туындылары: карденолидтер мен кальциферолдар дәрілік препараттарына алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

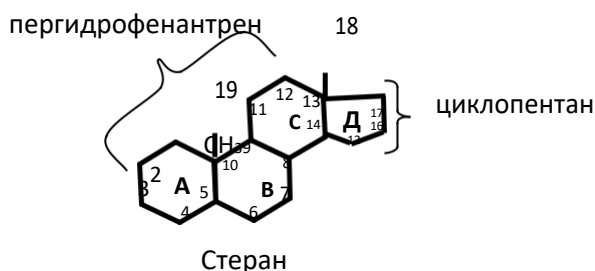
3 Дәріс тезистері

Жоспар:

- Ағзадағы стероидтардың ролі. Құрылысының ерекшеліктері, стероидты қосылыстардың стереохимиясы
- Жүрек гликозидтері. Жіктелуі. Химиялық құрылысы мен фармакологиялық әсері арасындағы өзара байланысы
- Жүрек гликозидтерінің химиялық қасиеттері. Талдау әдістері
- Кальциферолдар. Жіктелуі. Химиялық құрылысы мен фармакологиялық әсері арасындағы өзара байланысы
- Кальциферолдардың химиялық қасиеттері. Талдау әдістері

Стероидты қосылыстар табиғатта өте жиі тараған, және олар ағзада көптеген функциялар атқарады. Қазіргі кезде 20000-ға жуық стероидтар зерттелген, оның 100 ден астамы медицинада қолданылады.

Стероидтар циклді қосылыстар, грек сөзінен аударғанда «қатты» дегенді білдіреді. Құрылымның негізі стеран (циклопентанпергидрофенантрен) қаңқасынан тұрады. Циклопентанпергидрофенантрен (ЦППФ) конденсацияланған алты мүшелді үш циклогексан (А, В, С) және бес мүшелді циклопентан (Д) сақиналарынан тұрады.



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 12 беті

Табиғи стероидтардың көпшілігінің ерекшелігі – С-3 жағдайда оттекті радикалы, С-18, С-19 жағдайларда ангулярлы (грек сөзі ангулус-бұрыш) – бұрыштық метил топтары және С-17 жағдайда алифатты радикалы болады.

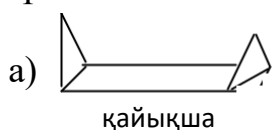
С-17 жағдайдағы радикалының шамасына, биологиялық қызметіне, құрылысына байланысты стероидтар келесі топтарға жіктеледі:

1. Жүрек гликозидтері (карденолидтер, буфадииналидтер).
2. Циклогексанолэтиленгидриндан туындылары (стериндер (құрылысы бойынша Д тобының витаминдеріне ұқсас)).
3. Гестагенді гормондар.
4. Статиндер.
5. Кортикостероидты гормондар.
6. Андрогенді гормондар, анаболиктер.
7. Эстрогенді гормондар.

Ағзада стероидтардың биохимиялық ролі үлкен, себебі көптеген стероидтар адам ағзасында түзіледі, осыған орай оларды синтездеуге жол ашылды.

Стероидтардың құрылысының ерекшелігі, стереохимиясы және фармакологиялық активтігі

Стероидты қосылыстар 3 циклогексан сақинасынан тұратындықтан, циклогексан сақинасы үш жазықтықта болады. Бұл кезде 2 конформация болуы мүмкін:



Орындықша формасы тұрақты болып келеді. Қайықша конформациясының тұрақтылығының төмен болу себебі: шығып кетуге ұмтылған сутегі атомдары бір-біріне жақын орналасқан.

Температураны жоғарылатқанда қайықша конформациясы көбейеді – бұл стероидты қосылыстардың термолабильдігін көрсетеді. Цис, транс изомерлері болады. Цис – сутегі атомдары циклогексан сақинасымен бір жазықтықта болады, ал транс – жазықтықтың әр жағында болады. Транс конфигурациясы берік, стабильді, В, С сақиналары табиғи стероидты қосылыстардың барлығында транс жағдайда болады. Жүрек гликозидтерінде көбінесе цис жағдайда болады, ол олардың беріктігіне әсер етеді. Цис –

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 13 беті

транс конфигурация көбінесе А/В сақиналарында кездеседі, А/В цис конфигурация өт қышқылдарында, жүрек гликозидтерінің агликондарында кездеседі.

А/В транс конфигурация сапониндерде болады. Цис – транс конфигурациялар стероидтардың химиялық қасиетін, реакцияға қабілетін, фармакологиялық активтілігін анықтайды.

Мысалы: жүрек гликозидтерінің (строфант тобы, 10-жағдайда альдегид тобының әсерінен С₃ жағдайдағы окси топтың немесе карбонил тобының А/В транс қосылыстарының конформациялық ерекшеліктеріне байланысты өзгереді, ал рН ортасына байланысты А сақинасы А/В транс қатарының орындықша-қайықша тепе-теңдігінде болады. Ал қышқыл ортада А сақинасы қайықша формаға, ал негіздік ортада орындықша формасына айналады. Қышқыл ортада қайықша конформациясына өтуіне байланысты жартылай ацетальды форма түзілуі мүмкін және ол реакцияға қабілетсіз. Яғни, қышқыл ортада А/В транс қатардағы қосылыстарда жартылай ацетальды топ түзілгендіктен С₃ және С₁₀ жағдайдағы функционалдық топтардың реакцияға қабілеті жойылады.

Негіздік ортада альдегидтік топ өзгермейді, сөйтіп реакцияға қабілеттігін сақтайды.

Цис А/В қатар қосылыстарында (строфантин) жартылай ацетальды форма түзілмейтіндіктен А сақинасында рН-ортасына байланыссыз орындықша тұрақты конформациясы болады, сондықтан С₃ және С₁₀ жағдайлардағы функционалдық топтар реакцияға қабілеттігін сақтайды.

Сонымен, стероидтардың тұрақтылығы рН ортасына, t⁰-ға (қайықша формасының орындықша формасына ауысуы) және де басқа факторларға байланысты өзгереді. Олардың идентификациясы, тазалығы, сандық мөлшерін анықтау әдістері бір-біріне ұқсас.

Агликонға тән реакция

1) Стероидты цикл – циклопентанпергидрофенантрен (ЦППФ) сақинасына тән реакциялар:

а) Либерман-Бурхард реакциясы

Препаратты сірке ангидридінде ерітіп, жайлап концентрленген Н₂SO₄ құяды. Сірке ангидрид қабаты көк түске боялады.

б) Н₂SO₄ пен бензоил пероксидімен әсер еткенде түрлі-түсті түс береді.

2) Бес мүшелді лактон сақинасына тән реакциялар (карденолидтер)

а) Легаль реакциясы. (Na₂[Fe(CN)₅ NO]) (натрий нитропруссидімен негіздік ортада түсті реакция береді).

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 14 беті

- б) Бальет реакциясы (пикрин қышқылымен).
 в) Раймонд реакциясы (М-динитробензолмен).
 г) Кедде реакциясы (3,5 динитробензой қышқылымен).

3) *Буфадииеналидтерге*

- а) $SbCl_3$ пен (түсті реакция береді).
 б) УК сәуледе флуоресценция береді.

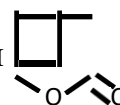
4) *Строфант тобына*

- а) Феллинг реактивімен – қызғылт түсті тұнба түзіледі
 б) Строфантин К-тән реакция (резорцин + концентрлі H_2SO_4) - қызғылт түс.
 в) (ванилин + HCl) - кара-көк тұнба.

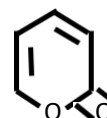
5) *Қант бөлігіне*

1. Келлер-Килиани реакциясы (2,6 дезокси канттарға). Препарат мұзды CH_3COOH ерітіп, қыздырып суыған соң $FeCl_3$ пен концентрлі H_2SO_4 құяды. Екі қабаттың ортасында бурыл түс пайда болады. Жоғарғы қабаты сары-жасыл немесе көк түске боялады.
 2. Ксантгидрол реакциясы (Ксантгидрол+ H_2SO_4)
 3. Гидролиздік ыдыраудан кейін, канттардың тотықсыздандырғыш қасиетіне негізделген (реактив Феллинг, Толленс).

4. УК және ИҚ спектрлері бойынша. Карденолидтер $\lambda=216$ нм



Буфадииеналидтер $\lambda=298$ нм



Жүрек гликозидтерінің тазалығын анықтау

Жүрек гликозидтерінің тазылығы әртүрлі физика-химиялық параметрлермен сипатталады (меншікті айналу бұрышы, ИҚ және УК-спектрлері, балқу температурасы).

Сонымен қатар, ылғалдылық анықталады (жартылай ацетальды байланыс ылғалдың есебінен гидролизге ұшырауы мүмкін), сульфаттық күлі және ауыр металдар анықталады (препараттардың тотығуын катализдейтін факторлар).

Жапония, Ұлыбритания фармакопеялары ұсынған колориметриялық әдіс – сілтілі пикратты әдіс қолданылады. Бұл әдістің алдында хроматографиялық әдіс қолданылады (негізгі зат пен қоспаны ажырату үшін). Германия фармакопеясы бойынша ЖҚХ арқылы бөлінген соң, диксантил мочевинді әдіс қолданылады. Флуориметриялық әдіс дигитоксиндегі гитоксинді анықтау үшін қолданылады. Шаншуға арналған ерітінділерінде мөлдірлік және түстілік анықталады. Бұл көрсеткіш

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 15 беті

ерігіштігімен байланысты, қанттың бөлінуі ерігіштігін азайтады. Түсін өзгертуі де осы қант бөлігіне байланысты. Қант бөлінген соң Феллинг реактивімен реакцияға оңай түседі. Сонымен қатар, өсімдіктерден алынған жүрек гликозидтерінде бөгде гликозидтер анықталады. Бұл қоспаны МФ Х басылымы бойынша ЖҚХ әдісімен анықтайды.

Жүрек гликозидтерінің сандық мөлшерін анықтау

1. Биологиялық әдіс (бұл әдіс өте ауыр, көп уақытты алады, сезімталдығы төмен, салыстырмалы қателігі – 10-20%).
2. УК-спектрофотометрия – Карденолидтер $\lambda=215$ нм; буфадиеналидтер – қосымша қос байланысы бар, сондықтан $\lambda=298$ нм аймақта сандық мөлшерін анықтауға болады. Ең сезімтал сандық мөлшерін анықтау әдісі негіздік ортада жүреді, онда лактон сақинасы ашылып, молекула «күрделі эфирлі диен» енолят түрінде болып, батахромды, гиперхромды эффект пайда болады.
3. ФЭК (лактон сақинасына нитроқосылыстармен реакция).
4. ЖҚХ (хроматографиялық бөлінуден соң, қант бөлігіне ксантгидрол реакциясы жүргізіледі).

Сақталуы: Жүрек гликозидтері «А» тізімінде сақталатын препараттар. Жаксы тығындалған сары шыныларда, құрғақ жарықтан тыс жерде сақталады.

Циклогексанолэтиленгидриндан қосылыстары (Д тобының витаминдері – стериндер)

Эргокальциферол және холекальциферол циклогексанол-этиленгидриндан витаминдері тобына жатады. Олардың химиялық құрылыстары, физика-химиялық қасиеттері және ағзаға (организмге) әсері өзара ұқсас.

Химиялық құрылысы жағынан кальциферолдар-17 жағдайда 8-10 көміртек атомынан тұратын тармақталған алифатты радикалы бар, 6-(3 α -окси-10-метиленициклогексан-5-ил)-7-(13 β -метиленигидриндан-8-ил) этанның туындысы. Талдау әдістерін түсті реакцияларды қолдану арқылы жүргізеді, қоспаларды жұқа қабатты хроматография әдісімен анықтайды. Сандық мөлшерін физика-химиялық әдістермен анықтайды. Олардың оңай тотығу қасиетіне байланысты, жарықтан және температурадан сақтау керек.

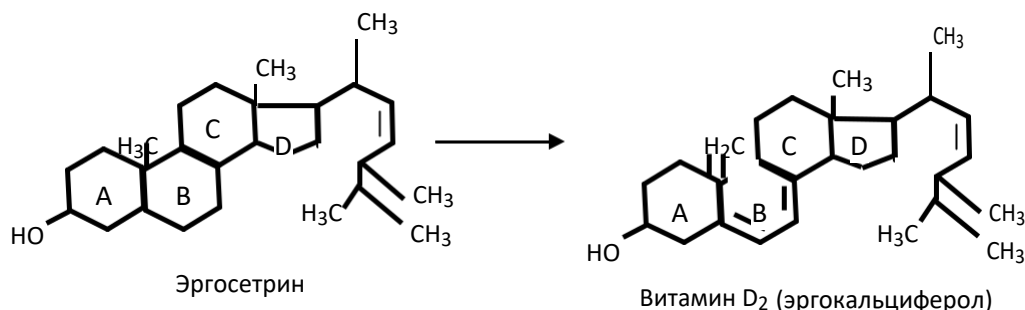
Табиғатта Д витаминінің бірнеше түрлері кездеседі (Д₁-Д₅). Солардың ішінде маңыздысы витамин Д₂ және Д₃. Д₂-эргокальциферол, Д₃-холекальциферол; эргокальциферол және холекальциферол - физика-химиялық және фармакологиялық қасиеті жағынан өте ұқсас – витамин Д-жұмыртқаның сарысында, икрада, сары майда, сүтте кездеседі. Әсіресе

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 16 беті

витамин А мен бірге бауырда, балықтың майлы тканьдерінде (треска) көптеп кездеседі.

Ағзада фосфор мен кальций алмасуын реттейді, ішек арқылы сіңіруіне көмектеседі, сүйек тканьдерінің қалыптасуына әсер етіп, рахитке қарсы қолданылатын дәрілік зат ретінде қолданылады. Организмге қажетті витамин Д теріде пайда болады. Рахитті, сүйектегі кальций алмасуын реттеу үшін қолданылады.

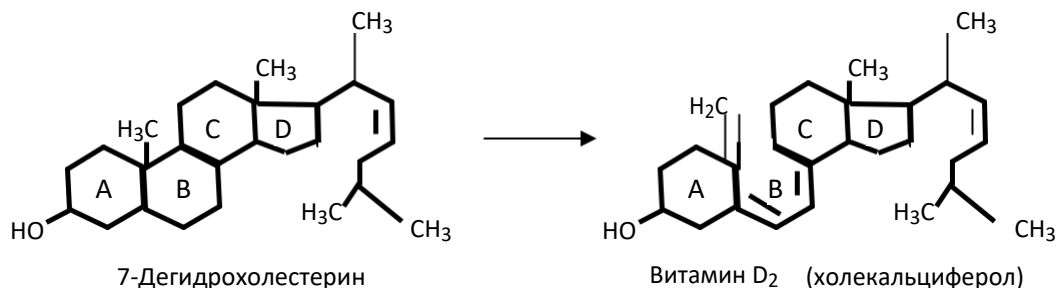
1924 жылы А. Гесс және Вейншток және оларға қатыссыз. Г. Стинбок өсімдік майларына УК сәулемен 280-310 нм толқын ұзндығында әсер ету арқылы, балаларда кездесетін рахит ауруына қарсы қолданылатын активті препарат алған. Бұл қасиеті эргостерин (Д₁) витамині көрсететіні анықталды 1932 ж. А. Виндаус ашытқыдан эргостеринді бөліп алды, ол Д витаминдік активтікті эргостерин емес, оның УК сәулемен әсер еткендегі өнімі витамин Д₂ кальциферол екенін дәлелдеді. 1965 ж. химиялық номенклатураны қарастыратын Халықаралық комиссия Д₂ витаминіне эргокальциферол атын берді. Эргостерин химиялық құрылысы бойынша қанықпаған бір атомды циклді спирт, оның негізі циклопентанпергидрофенантрен сақинасынан тұрады. УК сәулемен әсер еткенде бірнеше аралық өнімнен кейін (люмистерин, тахистерин) Д₂ витаминіне айналады:



Жоғарыдағы реакция теңдеуіне қарап Д₂ витамині УК сәуле әсерінен эргостериннің В сақинасының 9 және 10 жағдайдағы көміртек атомдарының бөлінуі нәтижесінде түзіледі.

1936 жылы А. Виндаус лабораториясында балық майынан рахитке қарсы қолданатын Д₃ витамині синтезделеді.

Д₃ витамині 7-дегидрохолестеринге УК сәулемен әсер еткенде түзіледі:

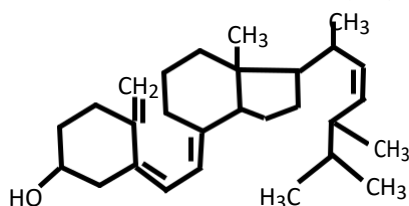


O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 17 беті

Адам ағзасында холестерин және 7-дегидрохолестериннің болуына байланысты күн сәулесінің әсерінен дененің үстіңгі қабатында Д3 витамині синтезделеді. Осы әдіспен жас балалардағы рахитті емдеуге болады.

Ergocalciferolum

24-метил-9,10 секохолеста-5,7-10(19) 22 тетраен-3β-ол.



Фармакопоялық препараты - Ergocalciferol-дың 0,125% майлы ерітіндісі.

Майлы сұйықтық, ашық-сары түстен тұйық сары түске дейін, иіссіз.

Физикалық қасиеті

Ақ түсті кристалды ұнтақтар, суда ерімейді, спиртте, эфирде, хлороформда, өсімдік майларында ериді. Жарыққа тұрақсыз, ауадағы оттегіге және басқа тотықтырғыш факторларға тұрақсыз.

Талдау әдістері, өзі екендігін анықтау

1. Препаратқа хлороформ қатысында сурьма хлоридін қосқанда → қызыл-сары түс береді.
2. ЖҚХ (ЖФ - CHCl_3 -ДМФА).
3. Стероидты сақинаға тән Либерман-Бурхард реакциясы.
4. Кальцийферолды дихлорэтанда еріткенде қызғылт-сары түс пайда болады
5. Эргокальцийферол спирт қатысында концентрлі күкірт қышқылы мен қызғылт түс береді.
6. Д витамині стероид сақинасының 3 жағдайдағы спирттік гидроксиліне байланысты күрделі эфирлер (ацетаттар, бензоаттар) береді, олардың өзіне тән балку температурасы анықталады.

Сандық мөлшерін анықтау

ФЭК әдісімен анықтайды (сурьма хлоридімен түсті реакция бойынша).

$$X = \frac{D_{\text{зерт.}} \cdot C_{\text{станд.}} \cdot 25 \cdot d \text{ (тығыз преп.)}}{\dots}$$

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 18 беті

Дстанд. · а

Сақталуы: Б тізімі

Кальциферолдың құрылысы стериндердің құрылысымен тығыз байланысты, яғни ЦППФ туындысына жатады, айырмашылығы В циклі ашылған.

А мен В сақиналары өзара этиленді көпір арқылы байланысқан, 2 экзоциклді қос байланысы бар, осыған орай цис-транс изомериясы болады. Табиғи витаминдерде транс изомериясы болады. А циклінде гидроксил және метилен тобы болады. Қосылыстың қанықпағандығы өзіне тән физика-химиялық қасиеттер береді. Витаминдер бір-бірінен 17-жағдайда радикалы арқылы ажыратылады, яғни онда 8-10 көміртек атомы болуы керек.

Табиғи стериндер – кальциферолдардың провитаминдері, олар изомеризацияға ұшырап (фотолиз реакциясы) $\Rightarrow$ витамин Д-ге айналады. Д витаминінің шығымы фотолиздің шартына байланысты жүреді: $h\nu$, t° -ұзақтығы, толқын ұзындығы, еріткішке және т.б. Көп уақыт фотолизге ұшыратса аткивтігі жойылады немесе улы стерин (токсистерин, супрастерин) түзіледі. Сондықтан фотолизді жүргізгенде шарттарын дұрыс қолдану қажет.

4 Иллюстрациялық материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

5 Әдебиет (қосымша 1):

6 Бақылау сұрақтары

1. Қандай биологиялық белсенді заттар стероидтар деп аталады? Стероидтардың ағзадағы ролі
2. Стероидты қосылыстардың құрылымдық ерекшеліктері
3. Стероидты қосылыстардың дәрілік препараттарын атаңыз
4. Жүрек гликозидтері, құрылысы, медицинада қолданылуы
5. Стероидты қосылыстардың құрылымдық бөлігіне жүргізілетін қандай топтық реакцияларды білесіз?
6. Стероидты циклге тән реакцияны атаңыз
7. Стероидты қосылыстардың сандық мөлшерін анықтау әдістері
8. Жүрек гликозидтерінің химиялық қасиеттері. Талдау әдістері.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 19 беті

9. Дигитоксинді идентификациялау
10. Строфантиннің сандық анықтау әдістері

Дәріс №3

1 Тақырыбы: Гестагенді гормондар және оның синтетикалық аналогтары. Кортикостероидтар

2 Мақсаты: Студенттерге гестагенді гормондар және олардың синтетикалық аналогтары, кортикостероидтар дәрілік препараттарына алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

3 Дәріс тезистері

Жоспар:

- кіріспе, кортикостероидтардың жіктелуі, алыну көздері, медицинада қолданылуы
- кортикостероидтардың физикалық қасиеттері
- кортикостероидтардың химиялық қасиеттері және талдау әдістері
- кіріспе, гестагендердің жіктелуі, алыну көздері, медицинада қолданылуы
- гестагендердің физикалық қасиеттері
- гестагендердің химиялық қасиеттері және талдау әдістері
-

Кортикостероидтар, олардың дәрілік препараттарын талдау

Ағзада стероидтардың биохимиялық ролі үлкен, себебі көптеген стероидтар адам ағзасында түзіледі, солардың бірі гормондар – ішкі секреция безі арқылы бөлінетін зат алмасу процесін реттейтін физиологиялық активті заттар. Гормональды препараттар – жоғары активті заттар, олар өте аз мөлшерде қолданылады.

Кортикостероидтар – бүйрек үсті безінен алынатын гормондар. Жыныс гормондары сияқты кортикостероидтар да ағзада холестериннен түзіледі. Олардың да аралық өнімі прогестерон – прегнан сақинасынан тұрады $C = 21$.

Кортикостероидтар – минералокортикостероидтар және глюкокортикостероидтар болып - 2-ге бөлінеді.

Минералокортикостероидтарға-дезоксикортикостерон жатады, олар - электролиттер мен су алмасуына әсер етіп, метаболизм процесін реттейді, ал - глюкокортикостероидтар көмірсулар алмасуын реттейді.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 20 беті

Адам және жануарлар тіршілігі үшін қажетті кортикостероидтар зат алмасу процесін реттейді.

Жануарлардың бүйрек үсті бездерін алып тастаса, олар өліп қалады.

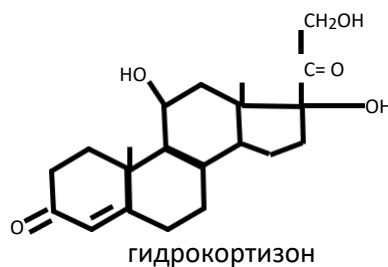
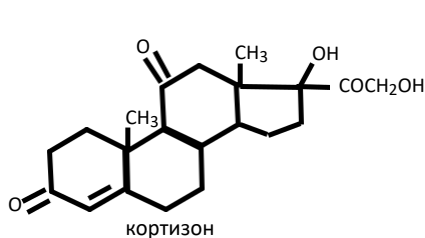
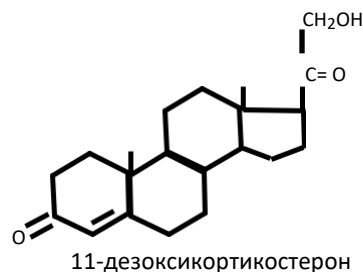
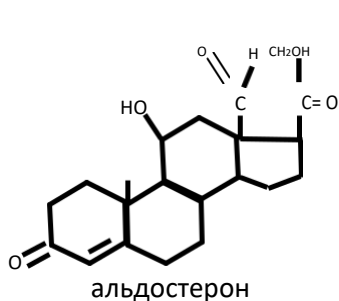
Бүйрек үсті безі гормондары гипофиз бен ОНЖ бақылауымен бөлінеді. АКТГ, кортикотропин-гипофиз гормоны, бүйрек үсті безінің стимуляторы, онсыз бүйрек үсті безінің жұмыс істеу қабілеті болмайды. Стресс кезінде гипофиз функциясы күшейеді, ол кезде кортикотропин көп бөлініп, бүйрек үсті безі гормонының жұмысы күшейеді. Ал кортикотропин глюкокортикостероидтардың бөлінуін күшейтеді.

Глюкокортикостероидтар гипофизге әсер етіп, кортикотропиннің бөлінуін тежейді. Глюкокортикостероидтарды ұзақ қолданса, гормон синтезі азайып, бүйрек үсті бездері атрофияға ұшырайды.

Кортикостероидтар – бүйрек үсті безінің функциясы бұзылған кезде, қабынуға қарсы және аллергияға қарсы және т.б. ауруларды емдеуде қолданады.

Табиғи минералокортикостероид – дезоксикортикостероннан альдостерон 100 есе күшті.

Табиғи глюкокортикостероидтар – кортизон және гидрокортизон.



Стероидтардың молекуласына кейбір өзгертулер енгізгенде төмендегіше фармакологиялық қасиеттер күшейеді:

а) Δ^1 жағдайға қос байланыс енгізсе, гидрокортизон мен кортизонан преднизолон мен преднизон түзіледі.

б) Галогендерді енгізу - әсіресе F-ды C_6 жағдайға немесе C_9 жағдайға енгізсе, фармакологиялық қасиет күшейеді, яғни олар стероидтардың

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 21 беті

гидроксильденуін тежеп, организмде ыдырауын болдырмайды. Галогенді кортикостероидтар көбінесе сыртқа қолданылады, май түрінде қолданылады, яғни олар аз мөлшерде сіңіріледі.

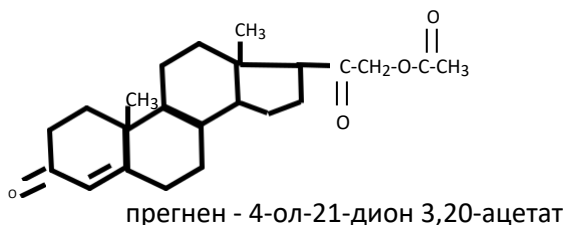
в) 6 немесе 16 жағдайларға CH_3 тобын және 16 жағдайға оксиген топты енгізу немесе комбинирленген топтарды енгізу фармакологиялық активтікті арттырады (дексаметазон, флуоцинолон ацетониді, синалар).

д) Табиғи және синтетикалық кортикостероидтарды күрделі эфир түрінде қолдану – әсер етуін ұзартады. Көбінесе гемисукцинаттар (суда еритін натрийлі гидрохлоридті тұздар) көп қолданылады. Олар C_{21} жағдайдағы окситоп бойынша түзіледі. C_{21} - жағдайдағы окситопты амин туындыларымен алмастырса (деперзалон-21-N(N-метилпиперазинил преднизолон) преднизолон) преднизолон алынады. Ал гемисукцинаттар-ұзартылған әсер көрсетеді.

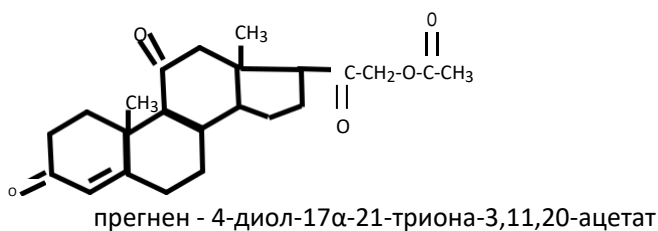
Өнеркәсіпте кортикостероидтар – жартылай синтетикалық жолмен, яғни өсімдік тектес стериндерден химиялық және микробиологиялық әдістермен алынады.

Фармацевтикалық препараттары:

1) Desoxycorticosteroni acetate

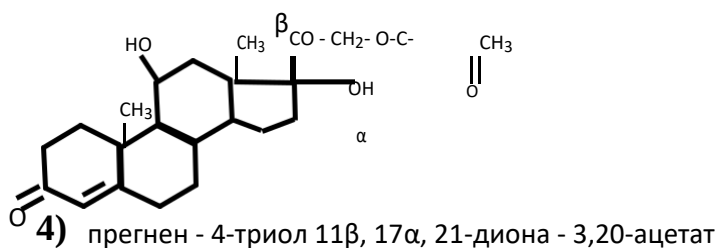


2) Cortisoni acetate (Cortisonum aceticum)



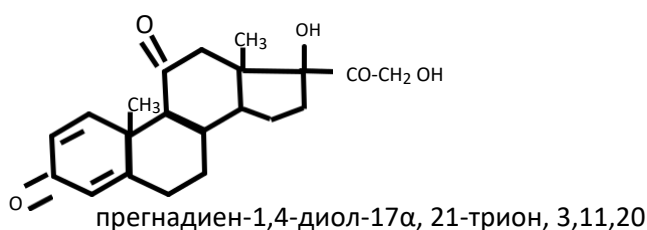
3) Hydrocortisoni acetate

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 22 беті



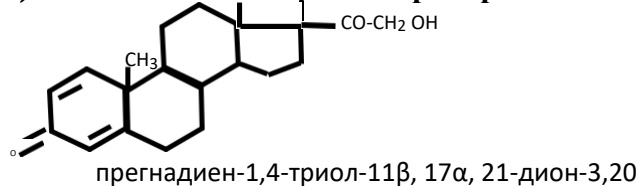
5)

6) Prednisonum – кортизонның аналогы



7)

8) Prednisolonum – гидрокортизонның аналогы

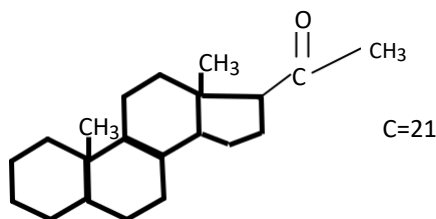


Гестагенді гормондар

Организмде стероидтардың биохимиялық ролі үлкен, себебі көптеген стероидтар адам ағзасында түзіледі, солардың бірі гормондар – ішкі секреция безі арқылы бөлінетін зат алмасу процесін реттейтін физиологиялық активті заттар. Гормон препараттары – жоғары активті заттар, олар өте аз мөлшерде қолданылады.

Прегненалон – стероидты гормондардың негізін қалаушы

Гестагенді (лутоидті) гормондар – сары зат гормоны (әйелдердің жыныстық гормоны). Гестагенді гормондардың құрылысы – циклопентанпергидрофенантрен – прегнан сақинасынан тұрады.



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 23 беті

Прегнан сақинасында 2 ангулярлы метил тобы бар. (Ангулус – бұрыш).

Сүт қоректілердің ағзасында стероидты гормондар көптеген ферментативті реакциялар нәтижесінде түзіледі, бастапқы заты ретінде холестерин алынады:

Барлық препараттар аналық жұмыртқа функциясы бұзылған кезде, яғни сары дене функциясының жетімсіздігі кезінде қолданылады.

Прогестерон жатырдың кілегей қабатының полиферация фазасынан секреторлы фазаға ауысуын реттейді, ал ұрықтанғаннан кейін оның ары қарай дамуына әсер етеді.

Жатыр еттері мен трубаларының тітіркенуін азайтады.

Прогестерон аменореяда, жатырдың қан тоқтамауында, жүктілікті сақтай алмайтын кезде тері астына, шаншуға қолданылады. Ішке қолданғанда – ыдырап кетеді.

Этиниль тобын енгізу арқылы прегнин препараты алынды. Прегнин және норкулит қышқыл ортаға тұрақты, сондықтан оларды ішуге болады, бірақ активтігі прогестеронға қарағанда аз. Ал 17-оксипрогестерон капроаты – эфирлер тобына жатады, ол организмде ұзақ сақталады, ұзартылған эффект көрсетеді, әсері жай, ұзақ. Әсер ету ұзақтығы 4-14 тәулікке дейін.

Физикалық қасиеттері

Сыртқы көрінісі бойынша барлық препараттар ақ немесе сарғыш реңі бар кристалды заттар. Прогестерон және оксипрогестерон капроаты суда аз ериді, органикалық еріткіштерде ериді, спиртте, эфирде ериді, хлороформда оңай ериді. Этинил тобы бар (прегнин, норколут) суда мүлдем ерімейді, органикалық еріткіштерде-спиртте, эфирде, хлороформда қиын ериді.

Өзі екендігін анықтау үшін келесі топтарды
анықтап алу керек

I – стероидты цикл

II - Δ^4 -3 кетотоп (4-жағдайдағы қос байланыс 3 топтағы оксотоппен түйіндес)

III – 17 жағдайдағы R

I Стероидты циклға тән реакциялар:

а) Либерман-Бурхард реакциясы

б) концентрлі H_2SO_4

II Δ^4 -3 кетотопқа тән реакциялар (кортикостероидтар, гестагендер, андрогендер).

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 24 беті

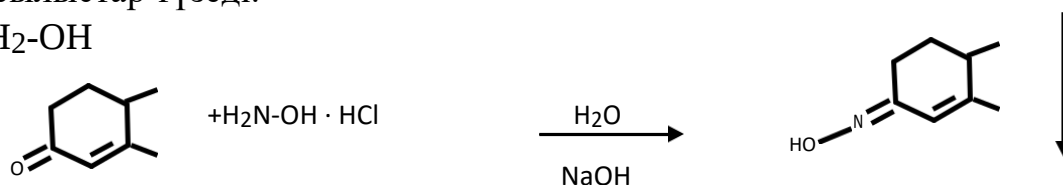
Төмен молекулалы кетондарға – 2,4 динитрофенилгидразондардың түзілу реакциясы қолданылады. Ал жоғары молекулалы кетондар үшін- гидразондар, фенилгидразондар, оксим түзілу реакциялары қолданылады.

а) УК суәлелі спектр $\pi=238-242$ нм $E^{1\%}_{1\text{см}}=17000$ бойынша

б) нуклеофильді қосып алу реакциясы-гидроксиламинмен, семикарбазидпен, гидразинмен, су бөліну арқылы жүріп, оксим, семикарбазон, гидразон түзеді.

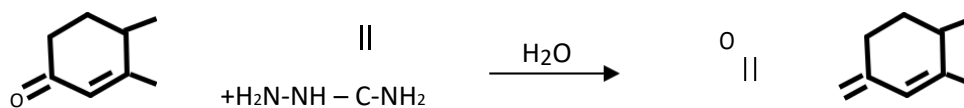
Прогестеронда реакция C_3 және C_{20} жағдайдағы кетотоппен- диқосылыстар түзеді.

1) NH_2-OH



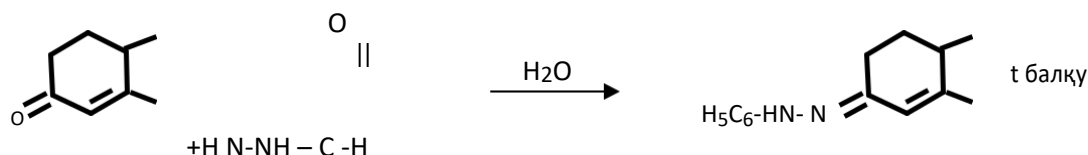
Түзілген оксимді метанолмен перекристаллизация жасап, балқу температурасы бойынша анықтауға болады.

2) семикарбозидпен



Реакция бейтарап ортада жүруі тиіс, себебі қышқыл және негіздік ортада активсіз негіз бен қышқылға айналғандықтан реакция жылдамдығы төмендейді.

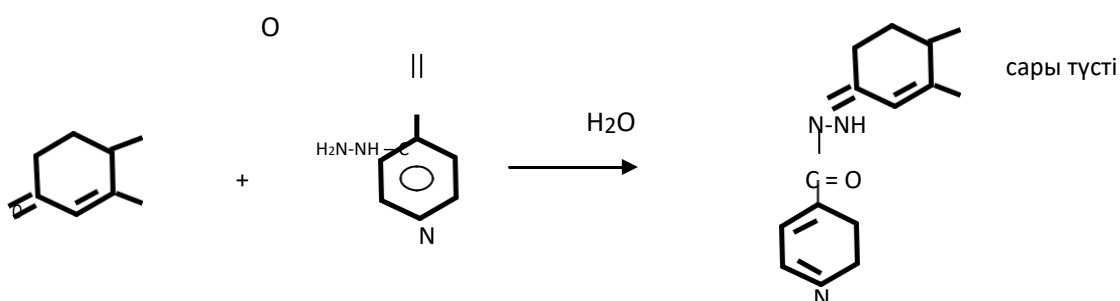
3) фенилгидразинмен (канцерогенді зат түзіледі)



Фенилгидразинмен түзілген өнімнің бір кемшілігі, оның май тәрізді фенилгидразон түзуінде және фенилгидразон әртүрлі стереохимиялы формада түзіледі, яғни изомерлі азоқосылысқа айналады. Ал п- нитрофенилгидразинмен жүргенде мұндай кемшіліктер жойылады, яғни нитро қосылыстағы О атомы (нитротоп) гидразонды тұрақтандырады, таутомерлі қосылысты жояды.

4) ГИН реакциясы (изоникотинқышқылының гидразиді) - өзі екендігін, тазалығын және сандық мөлшерін анықтайтын негізгі реакция.

Кетотоп пен гидразид тобының конденсация реакциясы (0,05% метанолдағы ГИН, құрамында 0,007 г HCl бар).



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 25 беті

$$\pi=380\text{nm}$$

$$\varepsilon=11000-12000$$

Бөлме температурасында реакция 20 мин аралығында жүреді (Δ^4 3 кетотобы бар, қосылыстарда), ал $\Delta^{1,4}$ 3 кетотобы бар қосылыстарда бұл реакция 1 сағат аралығында және қыздыру арқылы (80°C) жүреді.

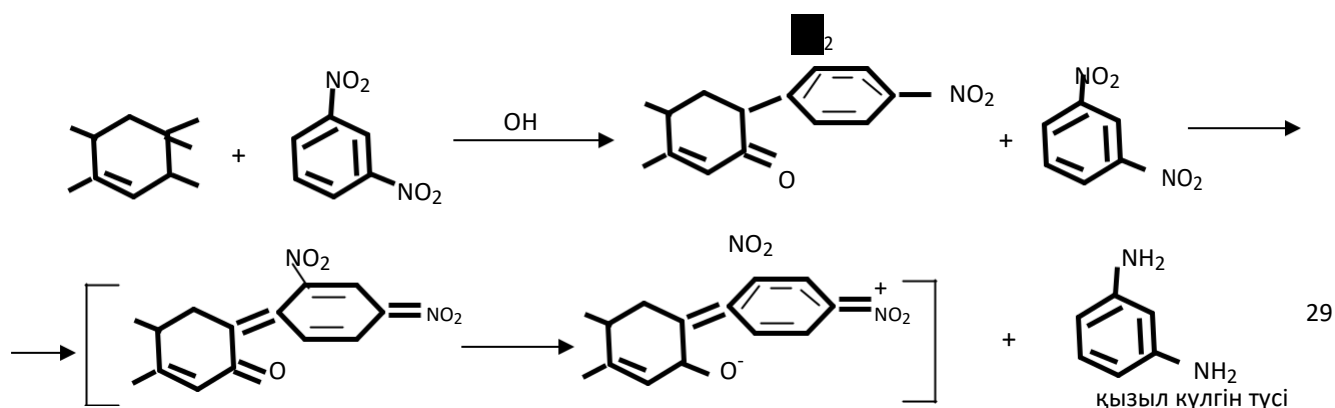
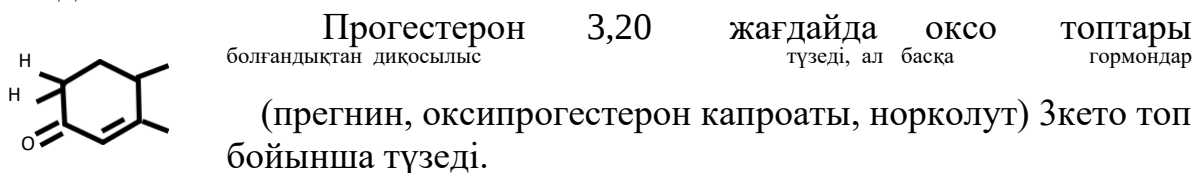
$$\left. \begin{array}{l} \lambda=\Delta^{1,4} \text{ 3 кето} \\ \text{max } \Delta^{4,6} \text{ 3 кето} \end{array} \right\} 405-415\text{nm}$$

$E_{1\text{cm}}^{1\%}=16500-18500$ (қызыл-сары түс береді). Оптикалық тығыздықтарының әртүрлі болуына байланысты препараттың ішіндегі қоспаны да анықтауға болады. ГИН реакциясының артықшылығы дайын дәрілік түрлерді, оларды бастапқы заттарына бөлмей-ақ майлы ерітінділерінде анықтауға болады. ГИН реакциясында еріткіш ретінде этанол, метанол, хлороформ қолданылады.

ГИН реакциясы бізде және батыс елдерінде хроматография әдісімен бірге қолданылады.

5) Циммерман әдісі – м.динитробензолмен реакция. Бұл әдіспен де дәрілік заттың өзі екендігін, тазалығын, сандық мөлшерін анықтауға болады. Өте сезімтал реакция, сондықтан 3-кето, және 17-кетостероидтардың сандық мөлшерін анықтауда қолданылады. Бұл реакцияға 3-кето 17кетостероидтар (тек қаны 3-кето 4-ен) 21-жағдай бос кезінде, 20 кетостероидтар, егер олардың қасындағы көміртеkte бос сутегісі бар, яғни R-дан бос көмірсутек болған жағдайда ғана жүреді.

Ал $\Delta^{11} \Delta^2$ 3 кетостероидтар, 6, 7, 11, 12-кетостероидтар бұл реакцияны бермейді.



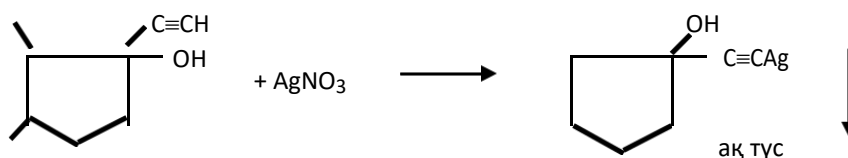
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 26 беті

Реакция нәтижесінде бірінші сатыда түзілген аралық өнім дегидрленіп → боялған мезомерлі анионға айналады. Сезімталдығын күшейту үшін пиридин қосады $\lambda=520$ нм $E^{1\%}_{1\text{см}}=21000/$.

III. 17 жағдайдағы радикалға тән реакциялар

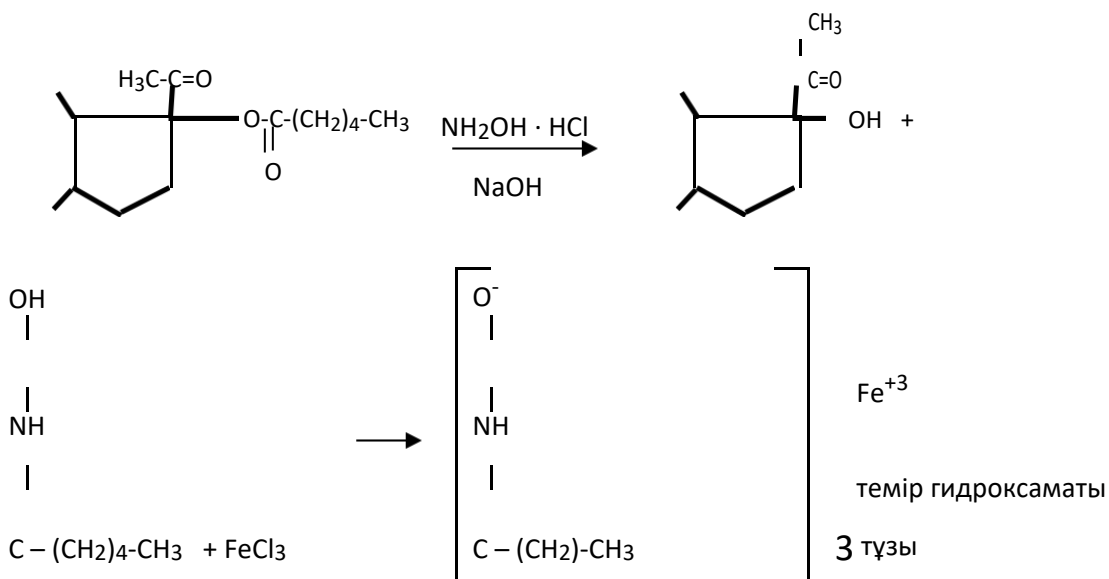
а) H_2SO_4 конц. әртүрлі флуоресценция түзеді.

б) прегнин (этиниль тобы бар) ауыр металдар тұзымен (AgNO_3) ақ тұнба береді:



Өзі екендігін анықтау үшін балқу температурасын, меншікті айналу бұрышын және меншікті жұтылу көрсеткішін анықтайды.

1. Оксипрогестерона капроатында: күрделі эфир тобына (гидроксам сынағы)
2. қос байланысқа (бром суымен Br_2)



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 27 беті

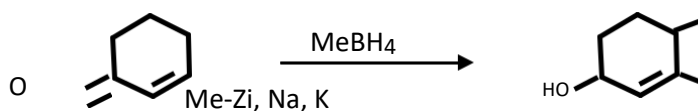
Гестагенді гормондардың тазалығын анықтау

Гормондардың тазалығын анықтау – стероидты талдаудың ең маңызды орны болып есептеледі, себебі соңғы кезде жартылай синтетикалық жолмен, өсімдіктерден – диосгениннен алынады. Бастапқы шикізаты-диосгенин немесе басқа сапогениндер алғашқыда 4-андростен-3,17 дионға, содан кейін барып гормонға айналады.

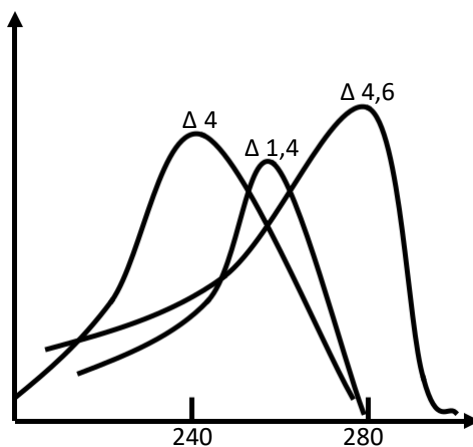
Сондықтан, аралық өнімі ретінде гормонның өзіне ұқсас стероидты қосылыс түзілетінін ескеру керек. Соңғы кездері тазалықты анықтау үшін хроматография әдістерін қолданады.

ЖҚХ әдісі – андрогендер, анаболиктер, гестагендер үшін қолданылады. Силуфол УК - 254, ЖФ-гексанацетон (70:30). Бұл әдіс өзі екендігін, тазалығын анықтау үшін қолданылады /Rf, Rs/. ГСХ, ЖЭСХ әдістері қолданады.

СФ әдісі де қолданылады, бұл әдіс бойынша Δ^4 3 кетотопты сілтілік металдардың бор ангидридімен тотықсыздандырып спектральді активсіз 3-окси туындыға айналдыруына негізделген:



Салыстыру кюветасына тотықсызданған Δ^4 3 кето тобы бар зат, ал жұмыстық кюветаға тотықсызданбаған түрін алып салыстырамыз. $\gamma = 280$ нм анықталды.



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 28 беті

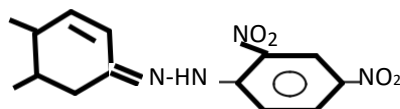
Бұл әдістер өзі екендігін және тазалығын анықтау үшін қолданады. Мысалы МФ Х басылымы бойынша прогестеронды анықтау үшін $\lambda = 241$ нм. $E^{1\%}_{1\text{см}} = 518-545$.

Егер $E^{1\%}_{1\text{см}}$ сол саннан көп болса онда оның құрамында қоспасы барын анықтауға болады.

МФ Х басылысы бойынша мөлдірлігі және түстілігі, кептіргеннен кейін салмақ жоғалтуын анықтайды.

Сандық мөлшерін анықтау

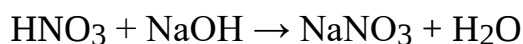
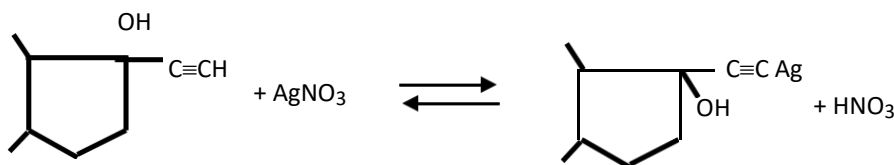
1) МФ Х басылымы бойынша прогестеронды гравиметрия (салмақ бойынша) әдісімен, 2,4 динитрофенилгидразон түзу реакциясы арқылы анықтайды.



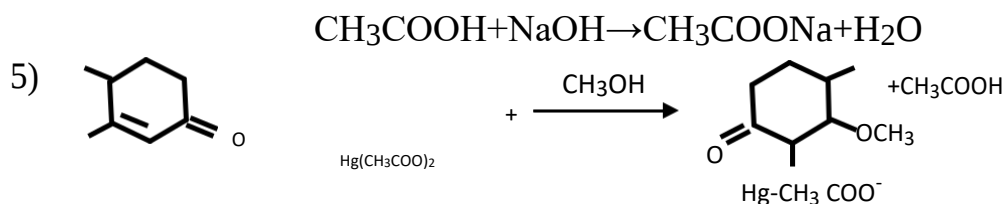
2)

МФ Х басылымы бойынша прегнинді СФ әдісімен, $\gamma = 241$ нм, стандарттық ерітіндімен салыстыру арқылы анықтайды

3) Прегнинді AgNO_3 ерітіндісімен (басқа елдердің фармакопеясы бойынша), түзілген HNO_3 -ті NaOH ерітіндісімен титрлеу арқылы анықтайды.



4) Құрамында қос байланысы бар стероидтарды қос байланыс бойынша:



Қос байланысты метанол және сынап ацетаты реакциясы нәтижесінде түзілген сірке қышқылын негізбен титрлеу арқылы анықтайды.

6) ГИН және Циммерман әдісі бойынша түзілген түсті реакциялар бойынша ФЭК әдісімен анықтайды.

4 Иллюстрациялық материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

O'NTÜSTİK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 29 беті

5. Әдебиет (қосымша 1):

6 Бақылау сұрақтары

1. Гестагендер және олардың синтетикалық аналогтары дәрілік препараттарының латынша атауын жазыңыз
2. Гестагендер мен кортикостероидтардың алыну көздері
3. Гестагендердің физикалық және химиялық қасиеттерінің талдауда қолданылуы
4. Гестагендер мен кортикостероидтардың медицинада қолданылуы
5. Гестагендердің сандық мөлшерін анықтау әдістері
6. Кортикостероидтардың сандық мөлшерін анықтау қандай әдістер арқылы жүргізіледі?
7. Кортикостероидтардың физикалық қасиеттерін атаңыз.
8. Преднизолонның сандық анықтау әдістерін атаңыз.
9. Дексаметазонның фармакологиялық белсенділігі неге байланысты? .
10. Кортизон ацетатын идентификациялау.

Дәріс №4

1 Тақырыбы: Стероидты гормондар: андрогендер және анаболиктер, эстрогендер

2 Мақсаты: Студенттерге стероидты гормондар: андрогендер және анаболиктер, эстрогендер дәрілік препараттарына алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

3 Дәріс тезистері

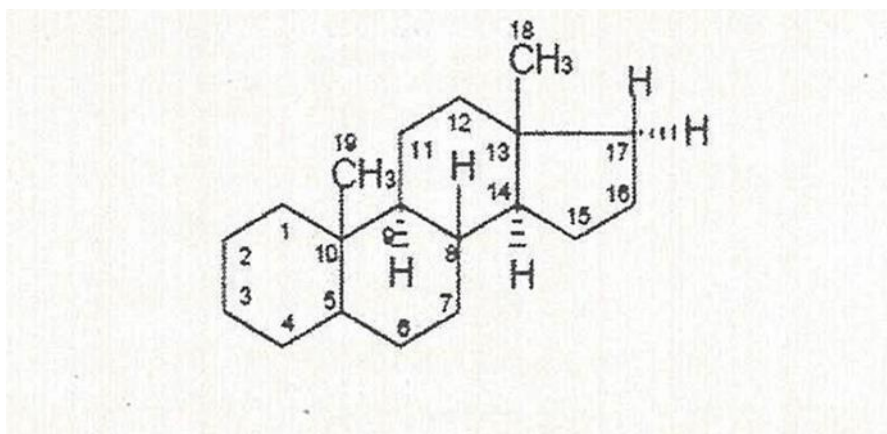
Жоспар:

- кіріспе, андрогендердің және анаболиктердің жіктелуі, алыну көздері, медицинада қолданылуы
- физикалық қасиеттері
- химиялық қасиеттері және талдау әдістері
- кіріспе, эстрогендердің жіктелуі, алыну көздері, медицинада қолданылуы

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 30 беті

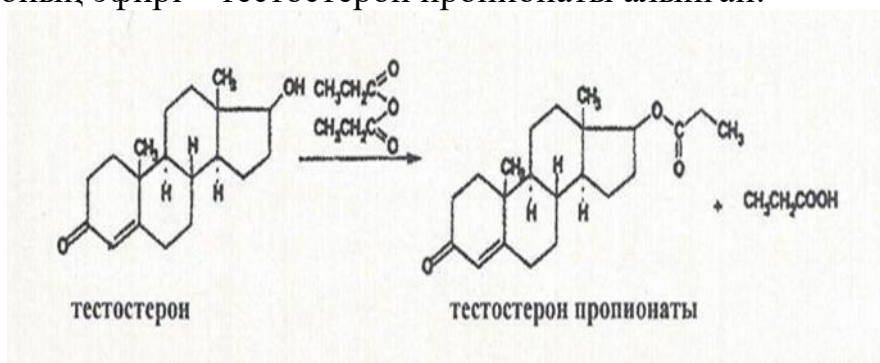
- физикалық қасиеттері
- химиялық қасиеттері және талдау әдістері

Андрогенді гормондар жыныстық жетілу кезінде еркектік жыныс бездерімен (тестикулдармен) өндіріледі. Химиялық тұрғыдан бұл заттар андростан туындысы болып табылады:



Практикалық медицинада андрогендер ретінде тестостерон эфирлері (пропионаты, ципионаты және энантаты) және оның синтетикалық аналогы – метилтестостерон қолданылады.

Тестостерон ағзада тез шығарылады, сондықтан оның әсерін ұзарту үшін оның эфирі – тестостерон пропионаты алынған:

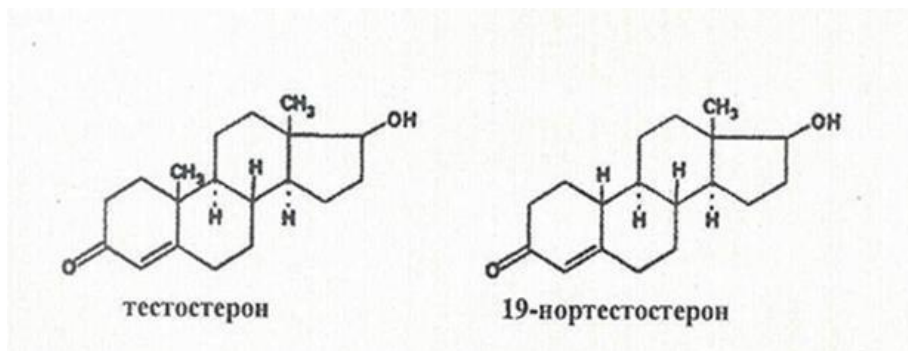


Метилтестостерон – тестостеронның жартылай синтетикалық аналогы, тестостеронның барлық қасиеттеріне ие бола отырып, оған қарағанда асқазанның қышқыл ортасында ыдырамайды, сондықтан ішке қолданылады.

Тестостерон және оның жартылай синтетикалық аналогы анаболикалық әсерге ие – ағзадағы ақуыздың синтезіне ынталандырушы әсер көрсетеді. Анаболикалық әсер келесі қатарда жоғарлайды: тестостерон, метилтестостерон, метиландростендиол, метандростенолон.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 31 беті

Синтетикалық анаболикалық заттардың химиялық құрылымының негізінде 19-нортестостерон жатыр, оның тестостероннан айырмашылығы 19 жағдайдағы метил тобының болмауы:



Анаболиктердің өздеріне тән қасиеттері: ағзадағы ақуыздың синтезін ынталандыру, азоттық алмасуды реттеу, ағзамен азоттың, күкірттің, фосфордың, калий мен кальцийдің шығарылуын тежеу, соның нәтижесінде бұлшықеттердің массасын ұлғаяды, жілік тіні дамиды және ағзаның жалпы ахуалы жақсарады, тәбеті жақсарады.

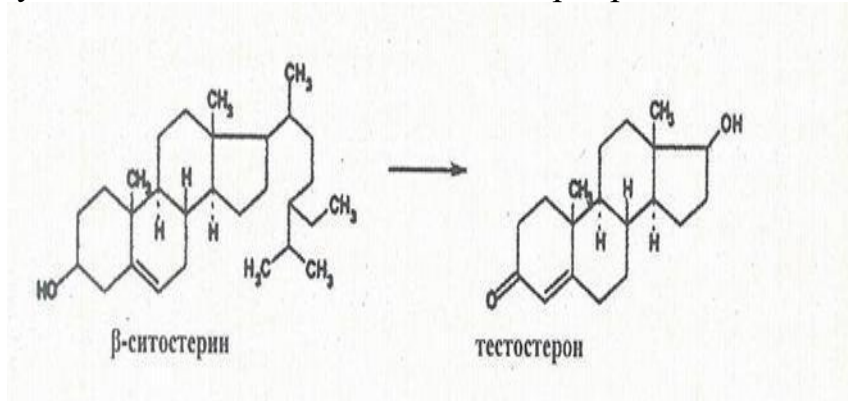
Анаболикалық стероидтарды кахексия, астения, сәулелік терапия, остеопороз кезінде регенераторлық процесстерді ынталандыру үшін қолданылады.

Медициналық практикада кең қолданысқа 19-нортестостеронның күрделі эфирлері ие болады: нандролон фенилпропионаты (феноболин) және нандролон деканоаты (ретаболил).

19-нортестостеронның күрделі эфирлері күшті және ұзақ анаболикалық әсерге ие, нандролон фенилпропионатын бір реттік инъекциясынан кейін әсері 7-15 күнге дейін сақталады, ал нандролон деканоатының әсері максимумға 7-ші күні жетеді және 3 апта бойы жалғасады.

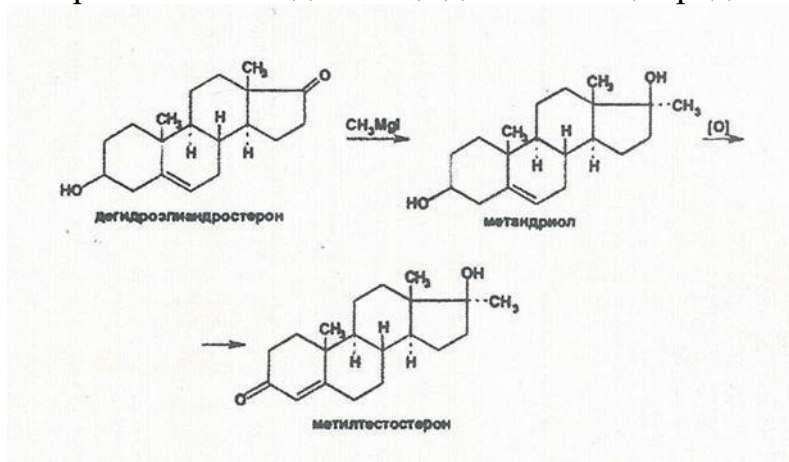
Алынуы

Тестостеронның өндірістік алу жолы холестериннен микробиологиялық тотығу арқылы β -ситостериннің бүйірлік байланысының ыдырауынан алынған ацилденген дигидропрегненолоннан алынуы мүмкін:

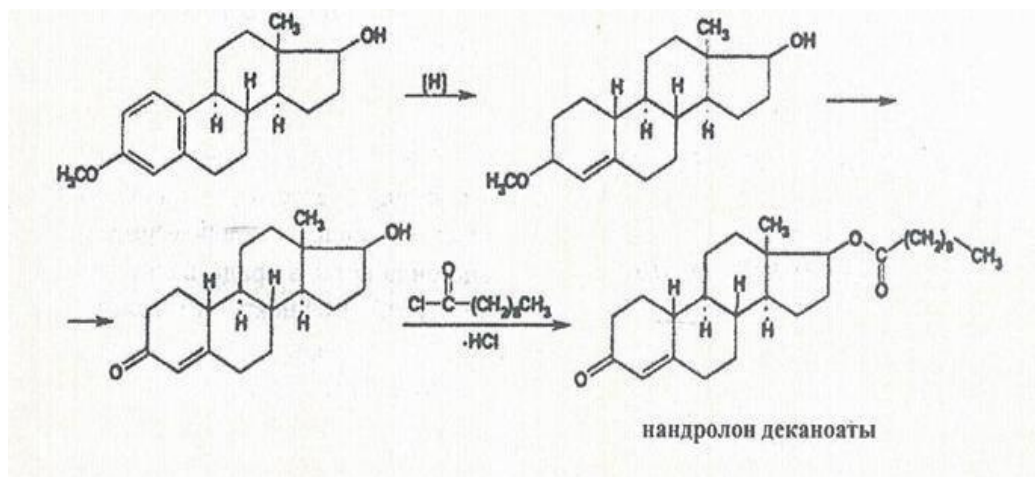


ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 32 беті

Жартылай синтетикалық туынды – метилтестостеронды андростенолоннан синтездейді, андростенолонды метилмагний-йодидпен әрекеттестіріп сәйкес үшіншілік спирт алып, ары қарай С3 жағдайындағы гидроксил топты алты валентті хроммен кетонды топқа дейін тотықтырады:



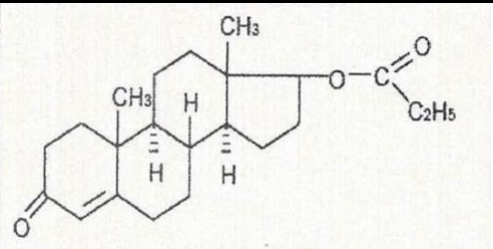
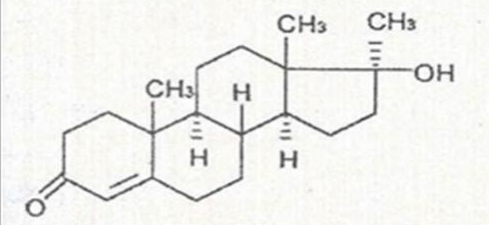
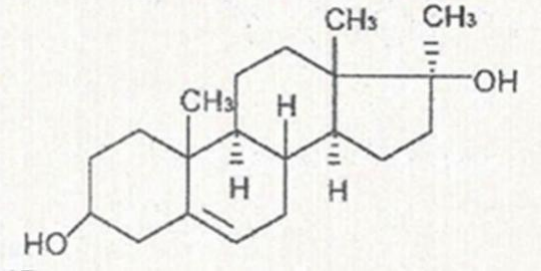
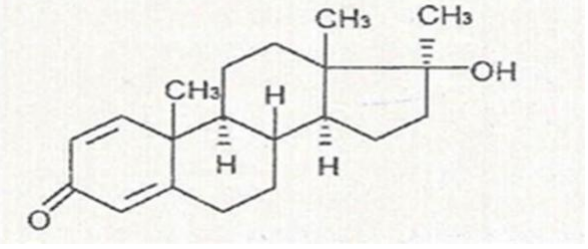
Нандролон декааноаты алу үшін эстрадиолдың 3-метил эфирінің ароматтық циклін тотықсыздандырады. Ары қарай эфирін гидролиздейді, кетотопқа дейін тотықтырады және декан қышқылының хлорангидридімен ацилирлейді:



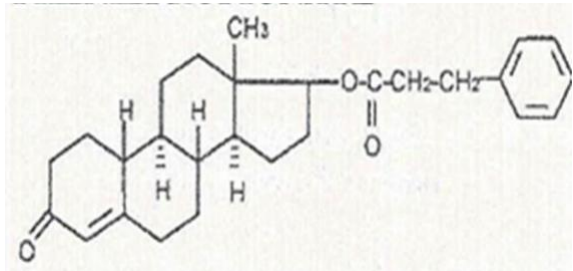
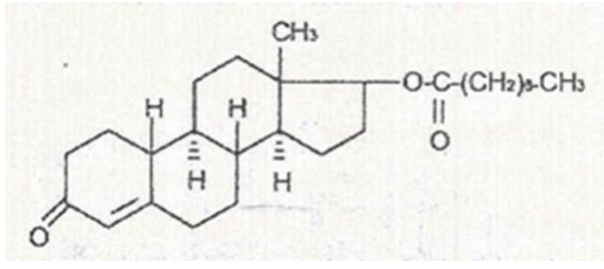
Андрогендер және олардың туындыларының физикалық қасиеттері

Дәрілік заттың атауы және химиялық құрылысы	Сипаттама, ерігіштік
ТЕСТОСТЕРОН ПРОПИОНАТЫ <i>Testosteroni propionas</i> TESTOSTERONE PROPIONATE	Ақ кристалдық ұнтақ. Суда іс жүзінде ерімейді, этанолда және өсімдік майларында ериді, эфирде оңай ериді. Балку т.: 18-123°C. Меншікті оптикалық айналуды: +87-ден +90-қа дейін (этанолдағы 1%-

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 33 беті

 андростен-4-ол-17β-он-3-пропионаты	дық ерітіндісі).
МЕТИЛТЕСТОСТЕРОН <i>Methyltestosteronum</i> METHYLTESTOSTERONE  17α-метиландростен-4-ол-17β-он-3	Ақ немесе әлсіз сарғыш түсті, иіссіз кристалдық ұнтақ. Суда іс жүзінде ерімейді, этанолда ериді, эфирде орташа ериді, ацетонда ериді. Әлсіз ылғал тартқыш. Балқу т.: 162-168°C. Меншікті оптикалық айналу: +79-дан +85°-ке дейін (этанолдағы 1%-дық ерітіндісі).
МЕТИЛАНДРОСТЕНДИОЛ (метандриол) <i>Methylandrostendiolum</i> METHYLANDROSTENDIOLE  17α-метиландростен-5-диол-3β, 17β	Иіссіз ақ кристалдық ұнтақ. Суда іс жүзінде ерімейді, этанолда оңай ериді, хлороформда, ацетонда орташа ериді. Балқу т.: 199-206°C. Меншікті оптикалық айналу: -70-тен -77°-ге дейін (спирттегі 1%-дық ерітіндісі).
МЕТАНДРОСТЕНОЛОН (метандиенон) <i>Methandrostenolonum</i> METHANDROSTENOLONE 	Ақ немесе ақшыл кристалдық ұнтақ. Суда іс жүзінде ерімейді, этанолда оңай ериді, эфирде орташа ериді. Балқу т.: 163-170°C. Меншікті оптикалық айналу 0-ден +5°-ке дейін (хлороформдағы 1%-дық ерітіндісі) немесе +7-ден +13°-ке дейін (этанолдағы 2%-дық ерітіндісі).

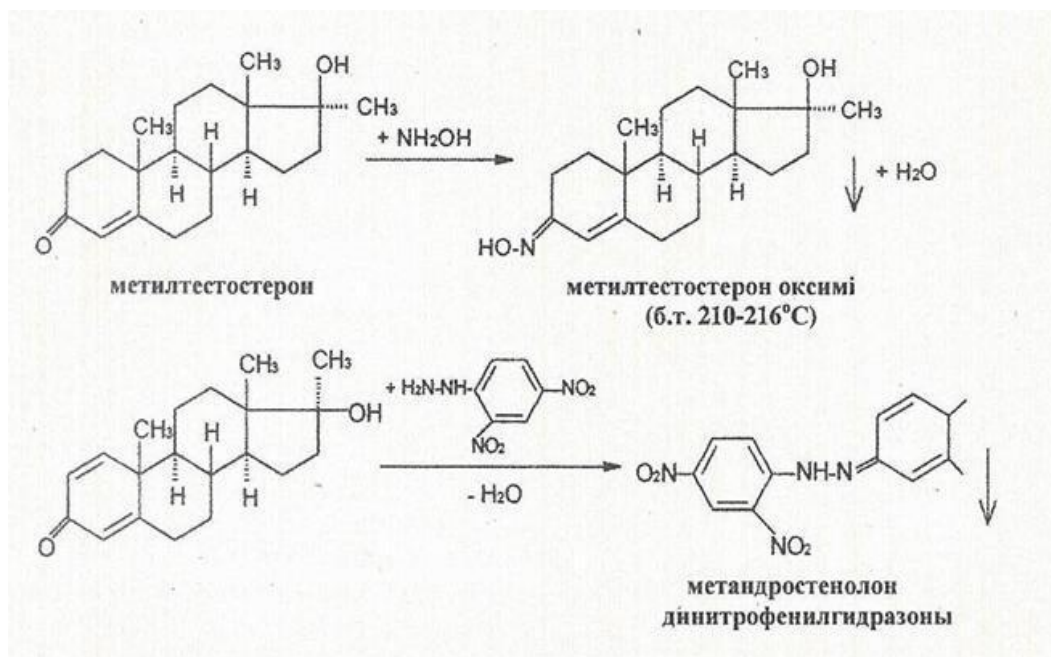
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 34 беті

17α-метиландростендиен-1,4-ол-17β-он-3 НАНДРОЛОН ФЕНИЛПРОПИОНАТЫ (феноболин-phenobolinum) NANDROLONE PHENILPROPIONATE  17β-Окси-19-нор-4-андростен-3-он-17β-фенилпропионаты	Ақ немесе крем тәріздес, өзіне тән иісі бар кристалдық ұнтақ. Суда іс жүзінде ерімейді, этанолда орташа ериді, хлороформда оңай ериді, ацетонда ериді. Балку т.: 95-99°C. Меншікті оптикалық айналу: +52-ден +58-ге дейін (хлороформдағы 2%-дық ерітіндісі).
НАНДРОЛОН ДЕКАНОАТЫ (ретаболил-retabolil) NANDROLONE DECANOATE  19-Нортестостерон-17β-деcanoаты	Ақ кристалдық ұнтақ немесе түссіз кристалдар. Суда іс жүзінде ерімейді, этанолда орташа ериді, хлороформда оңай ериді, эфирде ериді. Балку т.: 35°C шамамен.

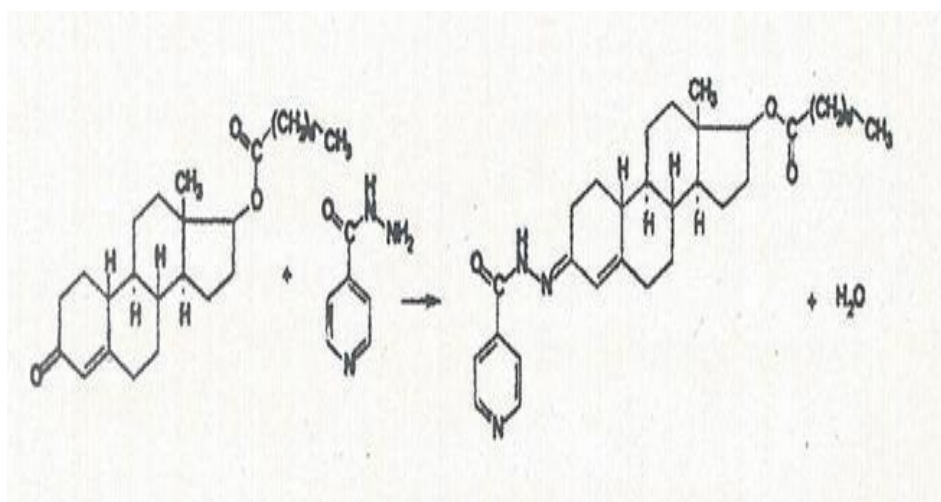
Химиялық қасиеттері

1. Заттардың өзі екендігін анықтау үшін стероидтық циклға концентрлі күкірт қышқылымен топтық реакцияларды қолданады: метилтестостерон және метиландростендиол өзіне тән флуоресценциясы бар сарғыш-қызғылт бояу береді, метандростенолон – қызыл бояу береді.
2. 3 жағдайдағы кетотопты анықтау үшін (тестостерон пропионаты, метилтестостерон, метандростенолон) оксимдердің, гидразондардың, изиникотиноил-гидразондардың, фенилгидразондардың жалпы реакциясын жүргізеді:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 35 беті

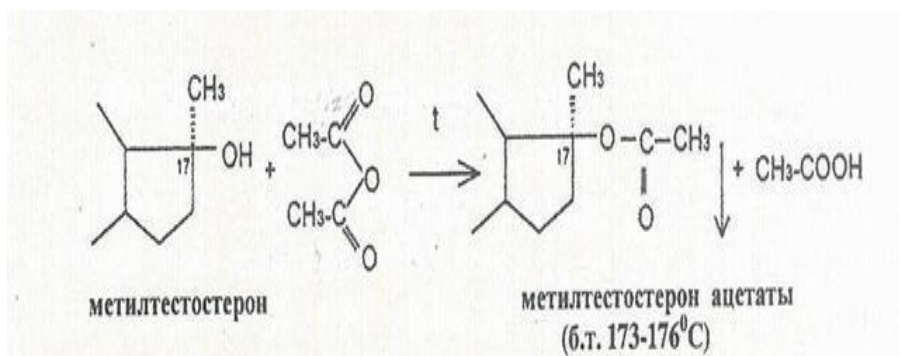


Осы реакция нандролон деканоатының сандық мөлшерін УК-спектрофотометриямен анықтауда қолданылады, реактив ретінде изоникотин қышқылының гидразидін алады. Түзілген нандролон деканоатының изоникотиноилгидразонының оптикалық тығыздығын 380нм максимум толқын ұзындығында өлшейді. Бояу реакция нәтижесінде түзіледі:



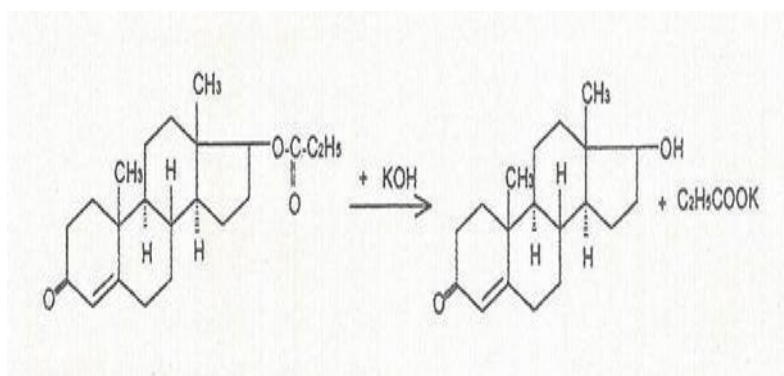
3. Спирттік топтар (тестостеронның 17β жағдайындағы, метилтестостеронның 17β жағдайындағы, метандростендиолдың 3β, 17β жағдайындағы) күрделі эфирлердің түзілу реакциясының негізін құрайды, олардың өзіне тән балқу температуралары болады:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 36 беті

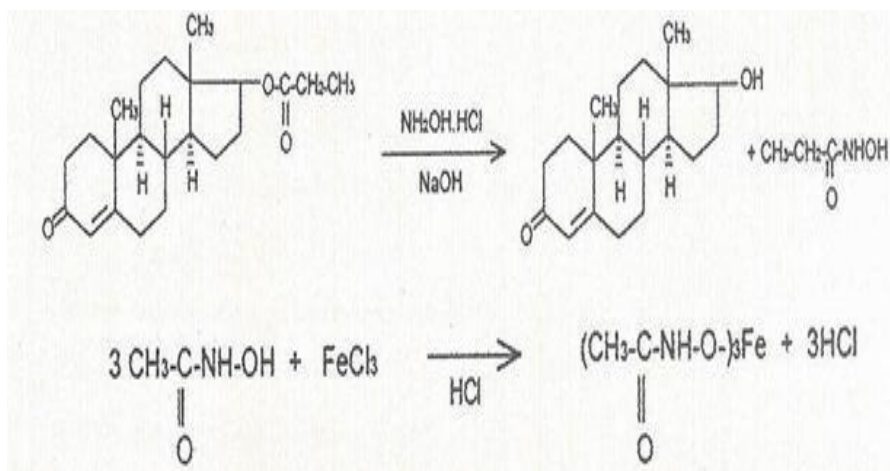


4. Тестостерон пропионатының күрделі эфир топпен идентификациялауға болады:

а) бөлінген тестостеронның балқу температурасын тексеріп тұру арқылы гидролиз реакциясымен (б. т. 150-156⁰С):



б) гидроксам реакциясы бойынша:



Препараттардың сандық мөлшерін анықтаудың негізінде аталған реакциялар жатады (оксимердің, гидразондардың гравиметриясы; гидроксаматтардың ФЭК), УК-спектрофотометрия әдісі, фотоколориметрия

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы	Сәйкест. нөмірі 175	
«Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені	174 беттің 37 беті	

(тестостерон пропионатының 1% және 5% майлы ерітінділерін тестостерон пропионаты изоникотиноил-гидразонының түсі арқылы анықтайды).

Андрогендер мен анаболиктердің өзі екендігін анықтау үшін ИҚ және УК-спектрлерінің сипаттамалары қолданылады, спектрлер стандартты үлгілердің спектрлерімен немесе суретімен сәкес келуі тиіс.

Сақталуы. Б тізімі бойынша жақсылап тығындалған тарада, жарықтан қорғалған жерде, 20-25°C-тан аспайтын температурада сақталуы тиіс.

Андростанның синтетикалық ацетокситуындылары

Андростан құрылымының модификациялау – ацетилдеу, стероидты циклді гидрлеу, хлор атомын, пиперазинді және басқа да радикалдарды енгізу фармакологиялық әсерінің өзгеруіне алып келеді.

Әдетте, мұндай өзгерістер андрогендік және анаболикалық белсенділіктерінің төмендеуіне немесе толықтай жоғалуына алып келеді. Сонымен қатар андростанның ацетокситуындылары антиандрогендерге айналады, ісікке қарсы әсер көрсетеді немесе миорелаксанттық қасиетке ие болады. Бұлшықетті босаңсыту әсері пипекуроний молекуласындағы төртіншілік аммонийлік топтардың арасындағы қашықтық табиғи тубокураринге ұқсас болғандығымен түсіндіріледі.

Бұл топтың өкілдеріне ципротерон және пипекуроний жатады. Олар еркек жыныс органдарынан андрогендердің өндірілуін тежейді және андроген рецепторларының блокадасы арқылы сперматогенезді тежейді.

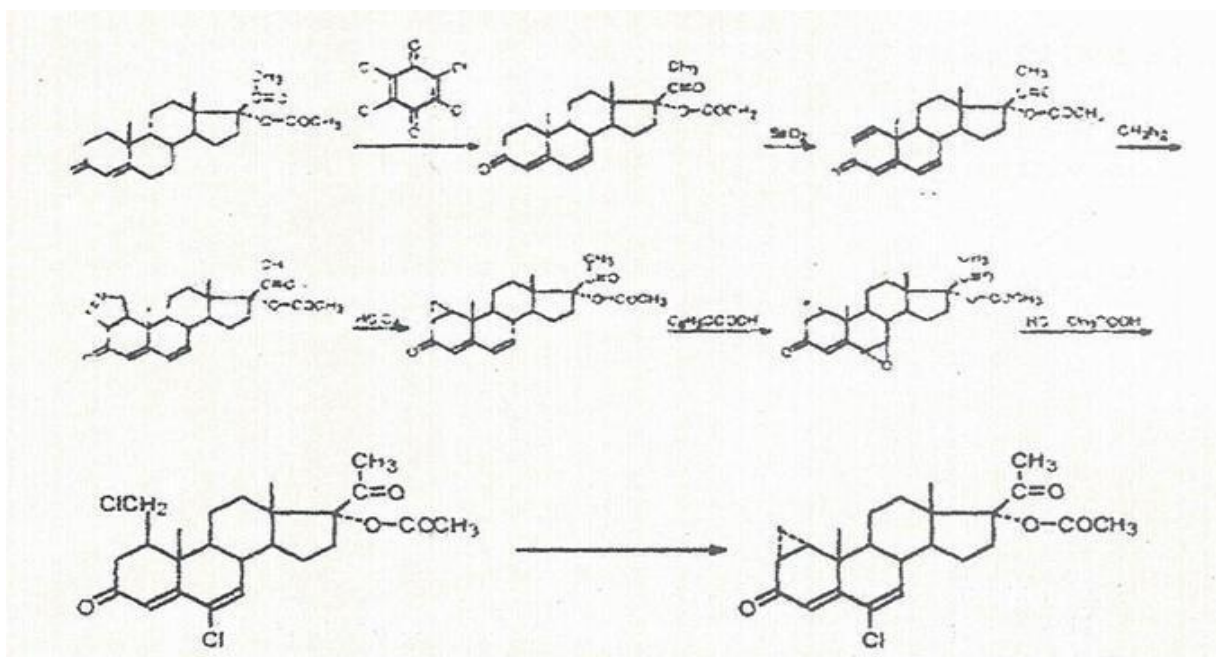
Ципротерон еркектерде жыныстық ауытқу болған кезде жыныстық құмарлықты бақылау үшін, сонымен қатар қуықасты безінің карциномасында қолданылады. Әйелдерде препаратты андрогенезацияның ауыр жағдайларында қолданады.

Пипекуронийді хирургиялық операцияларда бұлшықеттердің релаксациясы үшін қолданады.

Алынуы

Ципротеронды 17 α -гидроксипрогестероннан хлоранилмен дегидрлеу арқылы C₆-C₇ жағдайларына қосымша қос байланыс енгізу арқылы, және ары қарай селеннің диоксидімен дегидрлеу арқылы дивинилкетонды алады. Соңғысынан дигидропиразол туындысын алады, ол хлор қышқылының әсерінен циклопропан туындысын түзу арқылы азотты бөледі. Ары қарай бензоил тотығы арқылы C₆-C₇ жағдайларындағы қос байланысты тотықтырады және түзілген эпоксидті сірке қышқылының қатысында хлорсутекпен әрекеттестіріп, хлоргидрин алады, соңғысын ары қарай коллидинмен қыздырғанда ципротеронға айналады:

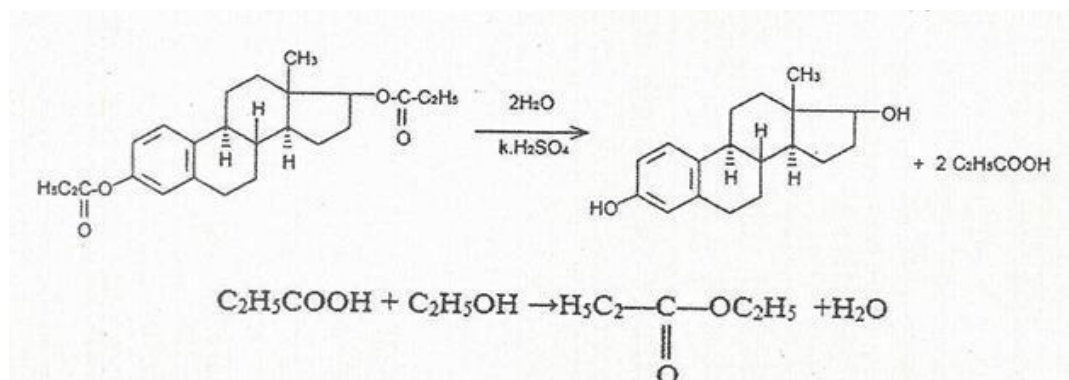
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 38 беті



Химиялық қасиеттері мен талдау әдістері

Заттың өзі екендігі стероидты циклға арналған концентрлі күкірт қышқылымен жалпы реакциясымен анықталады: этилэстрадиол сары-жасыл флуоресценциясы бар сары-қызыл бояу; местранол – дәл сондай флуоресценциямен қан-қызыл бояу береді.

Эстрадиол дипропионаты концентрлі күкірт қышқылының әсерінен пропион қышқылын түзу арқылы гидролизденеді. Этанолдың қатысында ары қарай қыздырғанда пропион қышқылының этил эфирі түзіледі, оның өзіне тән иісі болады:

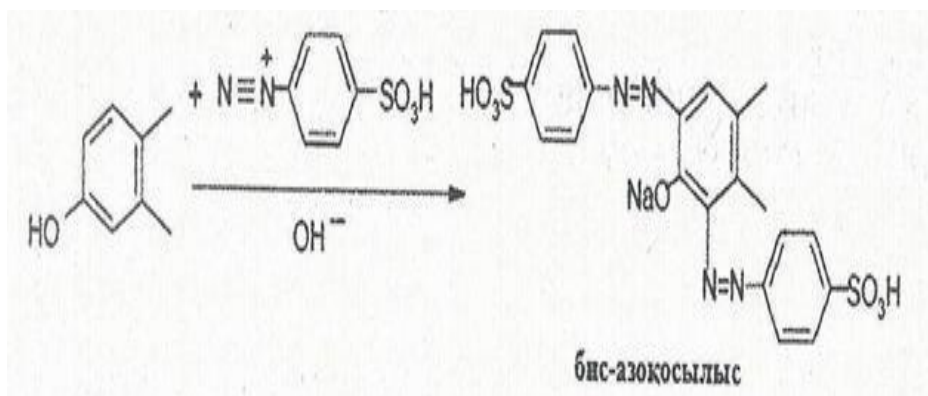


Эстрадиол үшін фенолдық гидроксилге тән реакциялар жатады:

а) электрофильдік орынбасу (бромдау, нитрлеу, азобояу түзі, аурин бояуын түзу). Мысалы, азобояуды сілтілік ортада фенол мен diazonий тұзын қосу арқылы алады. Қою қызыл түсті ерітінді түзіледі. Осы реакция

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 39 беті

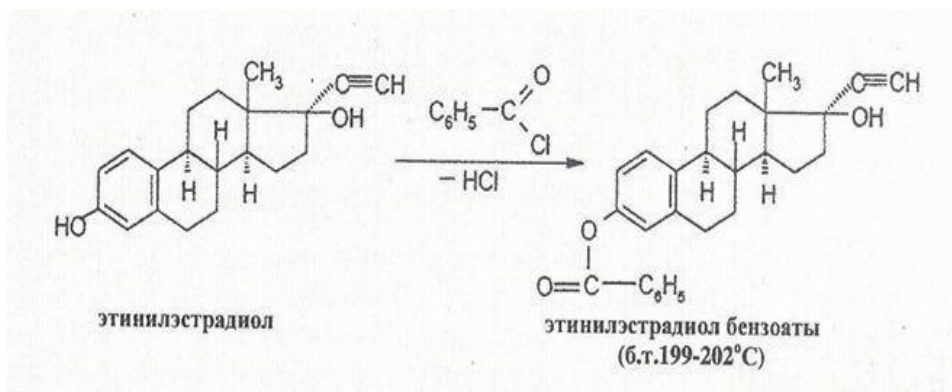
этинилэстрадиолдың таблетка түріндегі сандық мөлшерін анықтауда қолданылады:



Марки реактивімен (концентрлі күкірт қышқылындағы формальдегид) таңқурай түсті немесе күлгін түсті аурын бояуы түзіледі;

б) ауыр метал тұздарымен, мысалы FeCl_3 , тұз түзілу немесе кешен тұзу реакциялары арқылы;

в) күрделі эфирлерді түзу, мысалы, өзіне тән балқу температурасы бар бензоилхлоридпен:



Эстрадиол дипропионатын сілтілік гидролизден кейін қоспалардан тазартқаннан кейінгі эстрадиолдың (балқу т. 173-179°C) түзілуі арқылы анықтайды.

Өзі екендігін анықтау үшін стероидты табиғатты дәрілік заттардың ИҚ-және УК-спектрлерін анықтайды. Ароматтық сақина А есебінен спектрдің УК- аймағында жұтылу максимумы бар ($\lambda_{\text{max}}=280\text{nm}$).

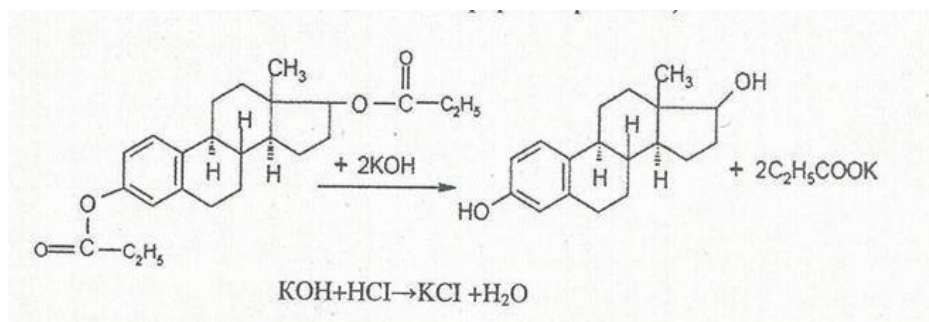
Этинилэстрадиол құрылымындағы этинил топты анықтау үшін AgNO_3 -пен реакция қолданылады. Осы реакция арқылы этинилэстрадиолды жанама нейтрализация әдісі арқылы анықтайды.

Бөлінген азот қышқылын натрий гидроксидімен титрлейді.

Эстрадиол дипропионатының сандық мөлшерін анықтау үшін дәл өлшеп алынған 0,1М спирттік калий гидроксидімен сабындану реакциясын

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 40 беті

қолданады, оның артық мөлшерін 0,1М хлорсутек қышқылымен титрлейді (индификатор фенолфталеин):



Сақталуы. Этинилэстрадиолды Б тізімі бойынша жақсылап тығындалған тарада, ал эстрадиол дипропионатын құрғақ, жарықтан қорғалған жерде сақтайды.

4 Иллюстрациялық материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

5. Әдебиет (қосымша 1):

6 Бақылау сұрақтары

1. Андрогендердің дәрілік препараттарының латынша және рациональды атауын атаңыз
2. Эстрогендер туындыларының дәрілік препараттарының өзіндік қоспаларын анықтау қалай жүргізіледі?
3. Андрогендердің физикалық және химиялық қасиеттері фармацевтикалық талдауда қалай қолданылады?
4. Анаболиктерге анықтама беріңіз.
5. Этинилэстрадиолдың сандық мөлшерін анықтау әдісін атаңыз
6. Тестостерон пропионатының медицинада қолданылуы.
7. Феноболин препаратының рациональды атауын атаңыз.
8. Эстрадиол дипропионатының сандық анықтау әдістерін атаңыз.
9. Этинилэстрадиолды идентификациялау.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 41 беті

10. Эстрадиол дипропионатын идентификациялау.

Дәріс №5

1 Тақырыбы: Алициклді қатардың дәрумендері: С тобының, Д және А топтары

2 Мақсаты: Студенттерге циклді, алициклді қатардағы: С тобының, Д және А тобының витаминдері туындыларының дәрілік препараттарына алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

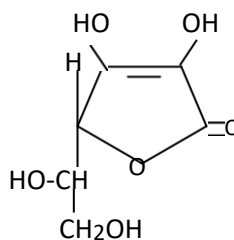
3 Дәріс тезистері

Жоспар:

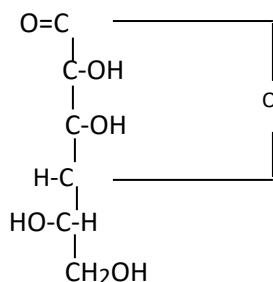
- циклді, алициклді қатардағы: С тобының, Д және А тобының витаминдері туындыларының препараттарына жалпы сипаттама, мінездемесі.
- химиялық құрылысы мен фармакологиялық әсері арасындағы өзара байланысы

Қанықпаған полисикарбон қышқылының лактоны

Acidum ascorbinicum
 γ-лактон 2,3 дегидро
 L-гулон қышқылы



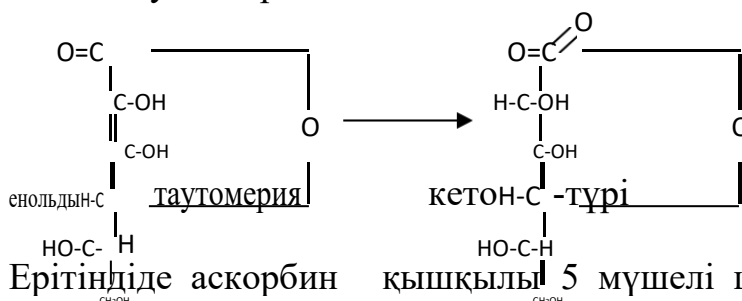
Химиялық құрылысы бойынша аскорбин қышқылы лактонға жатады.



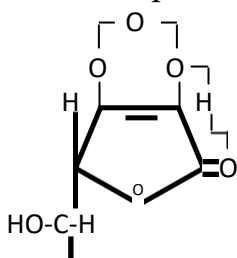
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 42 беті

4 және 5 жағдайдағы (хиральдф орталық) 2 ассиметриялы көміртегі атомына байланысты 4 изомері мен 2 рацетаты анықталады.

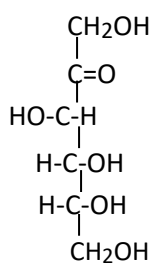
5 жағдайдағы сутегі атомының оң жақта орналасуы (α -түрі) препараттың тұрақтылығы мен белсенділігі қамтамасыз етеді. Аскорбин қышқылына таутометрия тән.



Ерітіндіде аскорбин қышқылы 5 мүшелі цикл түзіп, молекуласы тұрақтанады. Кристалды түрде тұрақтылық көрсетеді.



Қышқылдық қасиеті 3 жағдайдағы гидроксил тобына байланысты жүзеге асады. Ол сірке қышқылына қарағанда күштірек. Аскорбин қышқылы анион түрінде $\text{pH}=5-7$ аралығында тұрақты, оның негізінде аскорбинаты алынады, мысалы натрий тұзы 5% шаншуға арналған аскорбин қышқылының ерітіндісін дайындауда қолданылады (NaHSO_3 – тұрақтандырғыш).

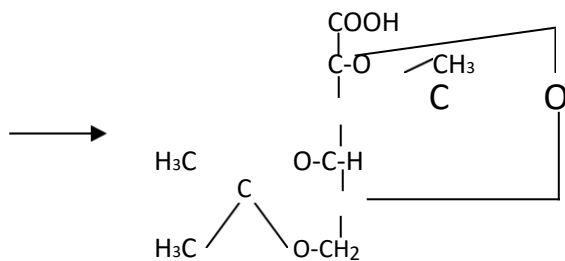


L-сорбоза



C=O
HO-C-H
H-C-OH

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		Сәйкест. нөмірі 175
«Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		174 беттің 43 беті



Диацетокетогулон
қышқылы

→ Аскорбин қышқылы

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы	Сәйкест.нөмірі175
«Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені	174 беттің 44 беті

Алынуы

Аскорбин қышқылы итмұрын жемісінен немесе синтетикалық жолмен Д-сорбиттен алынады. Оны L – сорбозаға, одан 2-кето, L-гулон қышқылына дейін тотықтыру арқылы алады.

L-сорбозаны тотықтырғанда, төрт гидроксил тобын ацетондау арқылы қорғайды, ары қарай су бөле отырып, 2-кето, L-гулон алып, оны енолдау арқылы аскорбин қышқылы алынады.

Тазалығы

Органикалық қоспаларға тексеріледі.

Физикалық қасиеті

Ақ кристалды ұнтақ, суда жеңіл, спиртте ериді, эфирде, бензолда, хлороформда іс жүзінде ерімейді. Аскорбин қышқылы бірнегізді қышқылдық қасиет көрсетіп, сілті карбонаты мен сілтілі метал гидрокарбонатында ериді.

Химиялық қасиеті мен фармакологиялық әсері арасындағы өзара байланысы

Аскорбин қышқылы ағзадағы тотығу-тотықсыздану процесіне қатысып, ферментті жүйедегі сутегін тасымалдау қызметін атқарады.

Аскорбин қышқылы ағзада дикстоаскорбин қышқылына дейін тотығып, ағзаны тотығу процесінен қорғайды. Антиоксидант су алмасу

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 45 беті

процесі мен қанның ұю қабілетін реттейді, капилляр. Көбінесе жұқпалы ауруларда қолданылады.

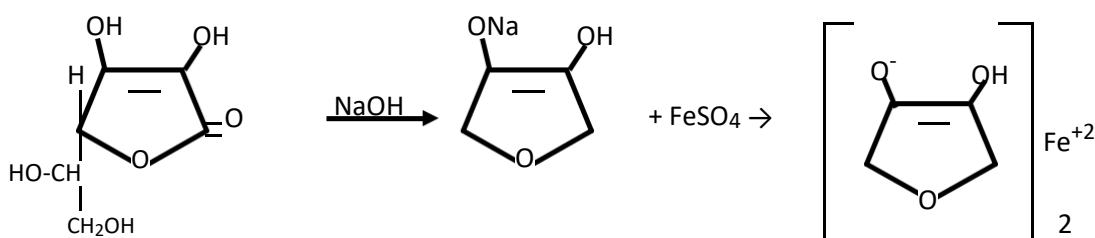
Химиялық қасиеті

Химиялық қасиеті лактон сақинасы мен эндиол тобына байланысты.

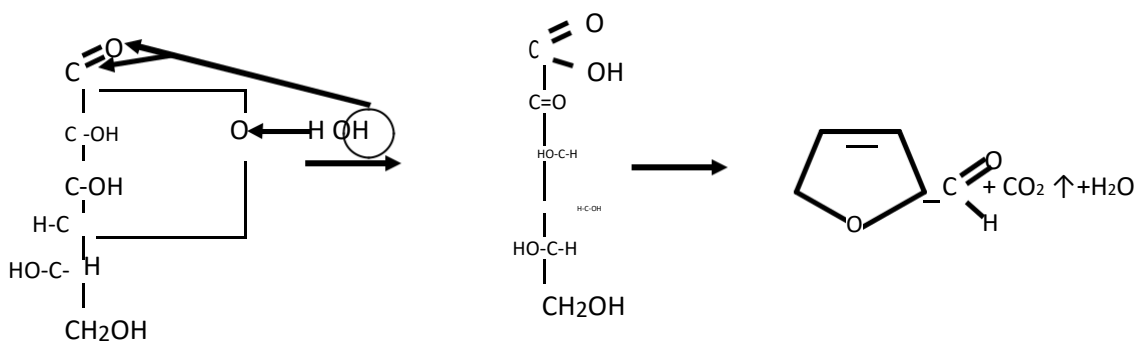
Қышқылдық қасиеті

Аскорбин қышқылы құрамында 5, 6 жағдайда екі спиртті гидроксил тобы және 2,3 жағдайда екі енольды гидроксил тобы бар γ -лактонға жатады. Енольды гидроксилдер қышқылдық қасиет көрсетіп, лакмусқа қышқылдық реакция береді.

Қышқылдық қасиетіне байланысты тотықтырғыш қасиет көрсетпейтін темір (II) тұзымен күлгін түсті өнім береді:



γ -лактон сақинасы күшті сілті әсерінен гидролитикалық ыдырауға ұшырап, 2-кето, L-гулон қышқылын, сосын фурфурол мен L-ксилоза түзеді.



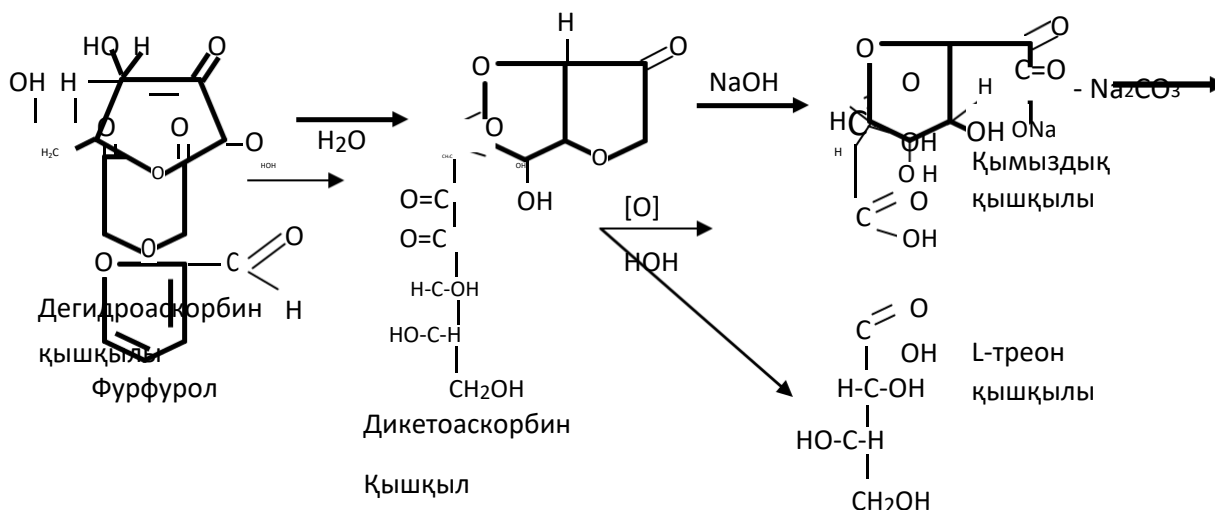
Тотығу-тотықсыздану қасиеті

Эндиол тобындағы жылжымалы сутегі атомы тотығу-тотықсыздану қасиетін көрсетеді (тотықсыздандырғыш қабілеті). Процес қайтымды, осы қасиеті медицинада қолданылуына негізделген.

Тотығу қасиеті

Анаэробты жағдайда гидролитикалық ыдырау

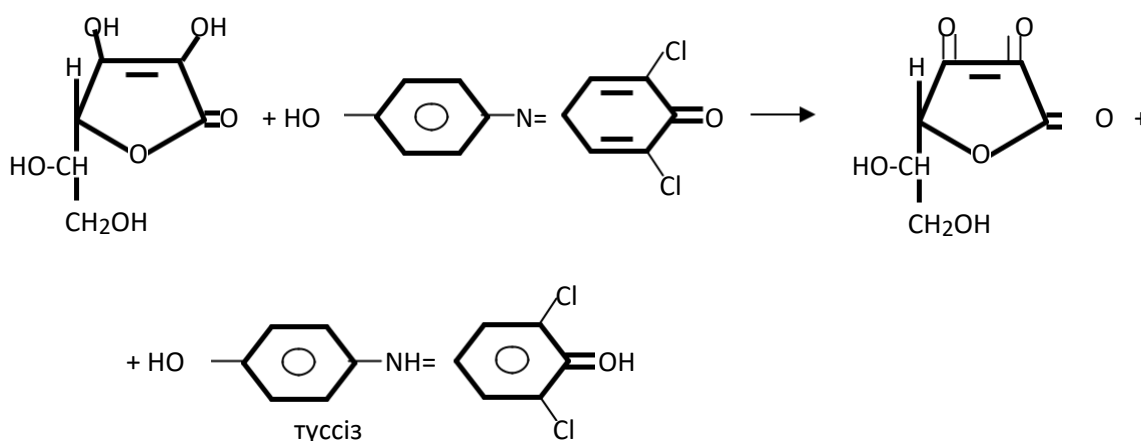
Аскорбин қышқылы анаэробты жағдайда декарбоксилдену, дегидратация әсерінен гидролитикалық ыдырауға ұшырайды:



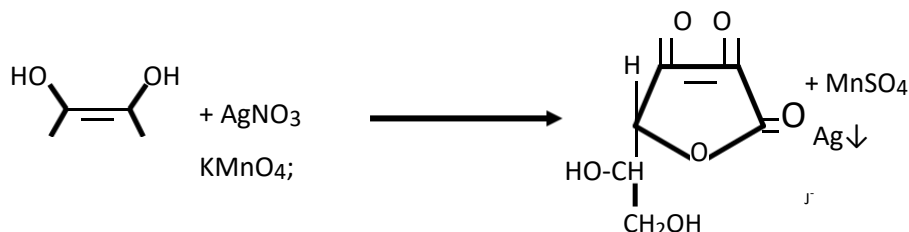
Тотықсыздану қасиеті

2,6-дихлорфенолиндофенол реактивімен өзі екендігін анықтауда осы қасиеті қолданылады.

Күшті тотықтырғыштар AgNO_3 , KMnO_4 , FeCl_3 , I_2 , Феллинг реактиві және тағы басқалар). Әсерінен дикетоаскорбин қышқылына дейін тотығады.



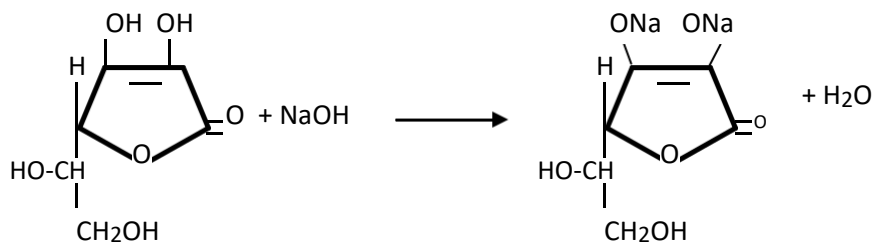
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 47 беті



Сандық мөлшерін анықтау әдістері

Алкалиметрия

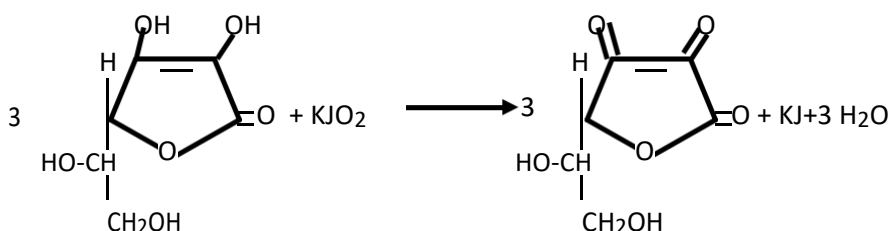
Аскорбин қышқылының қышқылдық қасиеті айқын болғандықтан, сандық мөлшерін алкалиметрия әдісімен анықтауға болады. Аскорбин қышқылын 3 жағдайдағы енольды гидроксил тобына байланысты (бірнегізді қышқыл) 0,1М натрий гидроксидінің стандартты ерітіндісімен титрлейді:



Тотықсыздандырғыш қасиеті аталған препараттық сандық мөлшерін анықтайтын бірнеше әдістердің негізіне жатады (иодатометрия, иодометрия, иодхлорметрия).

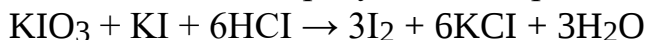
Иодатометрия

Аскорбин қышқылын калий иодиді, аз ғана хлорсутек және крахмал қатысында 0,1М калий иодаты стандартты ерітіндісімен көк түске дейін титрлейді:



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 48 беті

Калий иодатының артық мөлшері калий иодиді мен әсерлесіп, иод бөледі. Бөлінген иод титрлеу соңын көрсетеді:



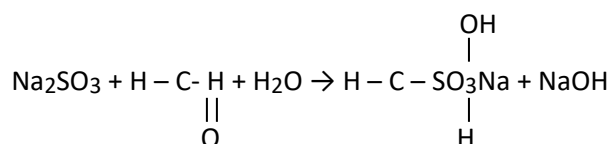
Иодометрия

Аскорбин қышқылы иодтың титрлі ерітіндісі қатысында бейтарап, әлсіз қышқылды немесе әлсіз сілтілі ортада дегидроаскорбин қышқылына дейін тотығады.

Сонымен бірге, басқа әдістерді де ұсынуға болады, мысалы натрий 2,6-дихлорфенолиндофенолятымен титрлеу.

Аскорбин қышқылы ерітіндісі жеңіл тотығатын болғандықтан, шаншуға арналған ерітінділері CO_2 қаныққан суда, тұрақтандырғыш-антиоксидант (Na_2SO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) қатысында дайындалады. Шаншуға арналған ерітіндіге натрий гидрокарбонаты қосылады, себебі препараттың ортасы қышқылды болғандықтан ұлпаларды тітіркендіруі мүмкін.

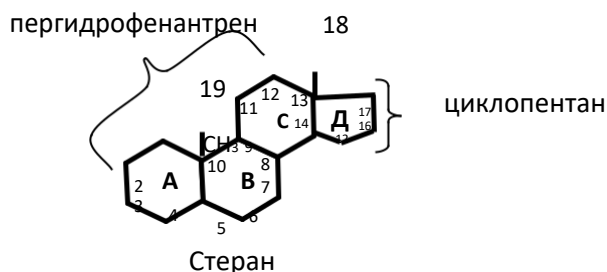
Шаншуға арналған аскорбин қышқылы ерітіндісінің сандық мөлшерін иодатометрия әдісімен анықтауда титрант – KIO_3 антиоксидант пен әсерлесуін есепке алу қажет. Сондықтан алдымен ерітіндіге антиоксидантпен байланысатын формальдегид ерітіндісі қосылады:



Сосын аскорбин қышқылын калий иодатының стандартты ерітіндісімен титрлейді.

Стероидты қосылыстар табиғатта өте жиі тараған, және олар ағзада көптеген функциялар атқарады. Қазіргі кезде 20000-ға жуық стероидтар зерттелген, оның 100 ден астамы медицинада қолданылады.

Стероидтар циклді қосылыстар, грек сөзінен аударғанда «қатты» дегенді білдіреді. Құрылымның негізі стеран (циклопентан-пергидрофенантрен) қаңқасынан тұрады. Циклопентанпергидрофенантрен (ЦППФ) конденсацияланған алты мүшелді үш циклогексан (А, В, С) және бес мүшелді циклопентан (Д) сақиналарынан тұрады.



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 49 беті

Табиғи стероидтардың көпшілігінің ерекшелігі – С-3 жағдайда оттекті радикалы, С-18, С-19 жағдайларда ангулярлы (грек сөзі ангулус-бұрыш) – бұрыштық метил топтары және С-17 жағдайда алифатты радикалы болады.

С-17 жағдайдағы радикалының шамасына, биологиялық қызметіне, құрылысына байланысты стероидтар келесі топтарға жіктеледі:

8. Жүрек гликозидтері (карденолидтер, буфадииналидтер).
9. Циклогексаноэтиленгидриндан туындылары (стериндер (құрылысы бойынша Д тобының витаминдеріне ұқсас)).
10. Гестагенді гормондар.
11. Статиндер.
12. Кортикостероидты гормондар.
13. Андрогенді гормондар, анаболиктер.
14. Эстрогенді гормондар.

Ағзада стероидтардың биохимиялық ролі үлкен, себебі көптеген стероидтар адам ағзасында түзіледі, осыған орай оларды синтездеуге жол ашылды.

Сандық мөлшерін анықтау

ФЭК әдісімен анықтайды (сурьма хлоридімен түсті реакция бойынша).

$$X = \frac{D_{\text{зерт.}} \cdot C_{\text{станд.}} \cdot 25 \cdot d \text{ (тығыз преп.)}}{D_{\text{станд.}} \cdot a}$$

Сақталуы: В тізімі

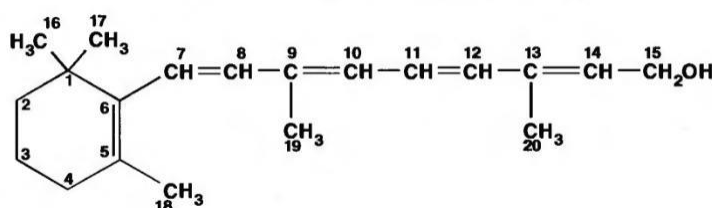
Кальциферолдың құрылысы стериндердің құрылысымен тығыз байланысты, яғни ЦППФ туындысына жатады, айырмашылығы В циклі ашылған.

А мен В сақиналары өзара этиленді көпір арқылы байланысқан, 2 экзоциклді қос байланысы бар, осыған орай цис-транс изомериясы болады. Табиғи витаминдерде транс изомериясы болады. А циклінде гидроксил және метилен тобы болады. Қосылыстың қанықпағандығы өзіне тән физика-химиялық қасиеттер береді. Витаминдер бір-бірінен 17-жағдайда радикалы арқылы ажыратылады, яғни онда 8-10 көміртек атомы болуы керек.

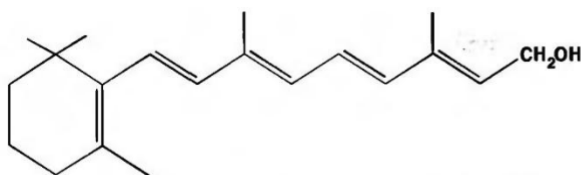
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 50 беті

Табиғи стериндер — кальциферолдардың провитаминдері, олар изомеризацияға ұшырап (фотолиз реакциясы) $\Rightarrow$ витамин Д-ге айналады. Д витаминінің шығымы фотолиздің шартына байланысты жүреді: $h\nu$, t° -ұзақтығы, толқын ұзындығы, еріткішке және т.б. Көп уақыт фотолизге ұшыратса атктивтігі жойылады немесе улы стерин (токсистерин, супрастерин) түзіледі. Сондықтан фотолизді жүргізгенде шарттарын дұрыс қолдану қажет.

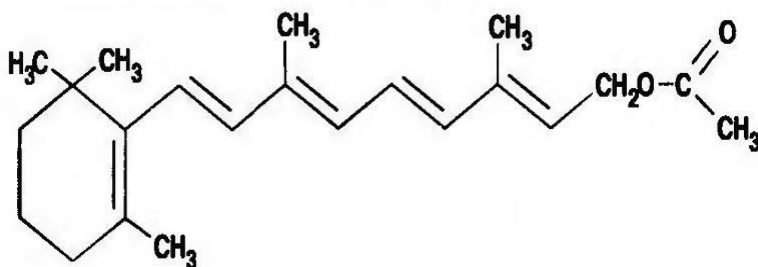
Ретинолдар үшметилциклгексен циклі қабысқан тетраенді тізбекпен байланысқан, оның спирттік немесе альдегидтік тобы болады. Ең бірінші ретинол 1909 ж. балықтың бауырынан алынды.



немесе



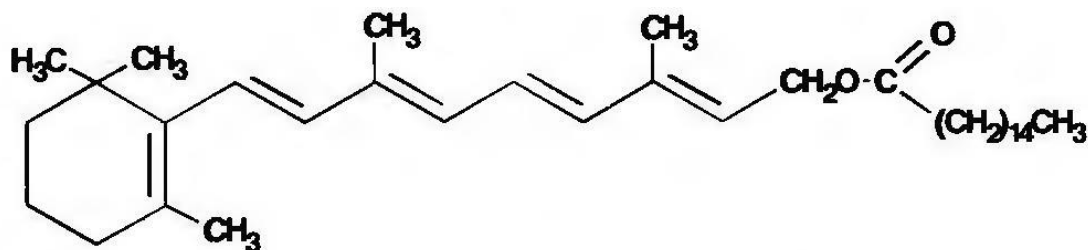
Retinol Acetate — ретинола ацетат



транс-9,13-диметил-7-(1,1,5-триметилциклогексен-5-ил-6)-нонатетраен-7,9,11,13-ола-15 ацетат

Retinol Palmitate — ретинола пальмитат

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		Сәйкест. нөмірі 175
«Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		174 беттің 51 беті



транс-9,13-диметил-7-(1,1,5-триметилциклогексен-5-ил-6)-нонатетраен-7,9,11,13-ола-15 пальмитат

Қолданылуы. Витамин А препараттары гиповитаминозда, көз және тері және асқазан ауруларында қолданылады.

4 Иллюстрациялық материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

5. Әдебиет (қосымша 1):

6 Бақылау сұрақтары

1. Қандай биологиялық белсенді заттар стероидтар деп аталады? Стероидтардың ағзадағы ролі
2. Стероидты қосылыстардың құрылымдық ерекшеліктері
3. Стероидты қосылыстардың дәрілік препараттарын атаңыз
4. Құрылысы, медицинада қолданылуы
5. Стероидты қосылыстардың құрылымдық бөлігіне жүргізілетін қандай топтық реакцияларды білесіз?
6. Стероидты циклге тән реакцияны атаңыз
7. Стероидты қосылыстардың сандық мөлшерін анықтау әдістері
8. Химиялық қасиеттері. Талдау әдістері.
9. Кальциферолдар. Жіктелуі.
10. Кальциферолдардың химиялық қасиеттері.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 52 беті

Дәріс 6

1 Тақырыбы: Гетероциклді қатардың дәрумендері: Е және В 12 витамин топтары

2 Мақсаты: Студенттерге гетероциклді қатардың дәрумендері: Е және В 12 витамин топтары туындылары дәрілік препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

3 Дәріс тезистері

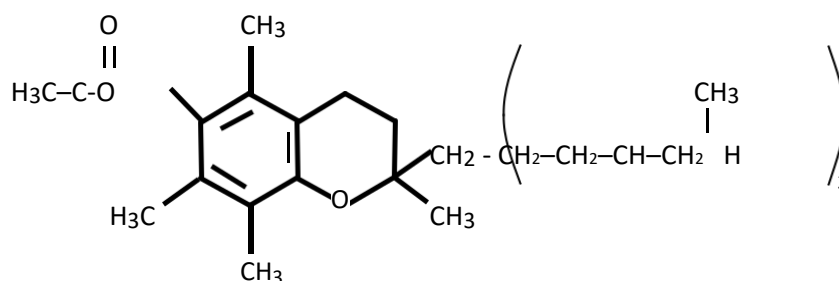
Жоспар:

- хроманды және фенилхроманды қосылыстар туындылары дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері
- хроманды және фенилхроманды қосылыстар туындылары дәрілік препараттарының фармакопоялық препараттары
- хроманды және фенилхроманды қосылыстар туындылары дәрілік препараттарының сапалық реакциялары
- хроманды және фенилхроманды қосылыстар туындылары дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтау
- Құрамында азоты бар гетероциклдер. Пиррол туындылары және олардың конденсирленген жүйесі туындылары дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері
- Құрамында азоты бар гетероциклдер. Пиррол туындылары және олардың конденсирленген жүйесі туындылары дәрілік препараттарының фармакопоялық препараттары
- Құрамында азоты бар гетероциклдер. Пиррол туындылары және олардың конденсирленген жүйесі туындылары дәрілік препараттарының сапалық реакциялары
- Құрамында азоты бар гетероциклдер. Пиррол туындылары және олардың конденсирленген жүйесі туындылары дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтау
-

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 53 беті

Хроман туындылары

Токоферол ацетаты, витамин Е – 6-ацетокси-2,5,7,8-тетраметил-2-(4',8', 12', - триметилтридецил)-хроман:



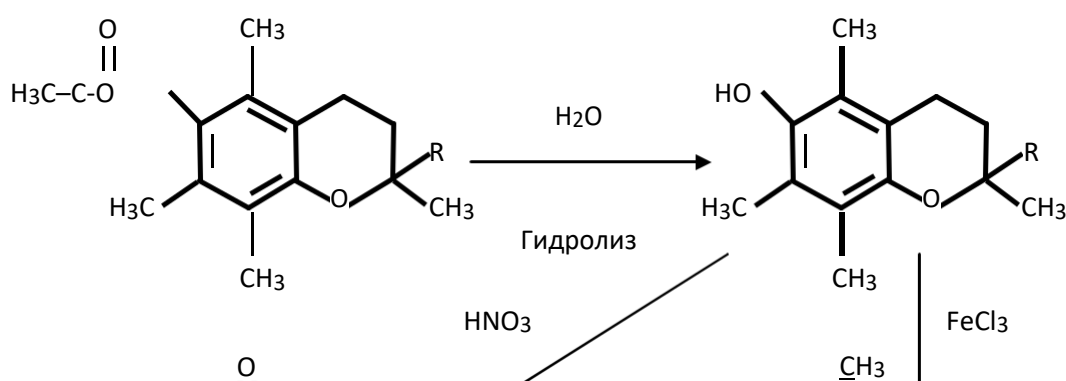
Ашық Сары түсті тұтқыр, майлы сұйықтық, өзіне тән иісі бар, ауада тотығып, қараяды. Суда мүлдем ерімейді, 95% спирте ериді, эфирде, хлороформда және өсімдік айларында өте жақсы ериді..

Токоферол молекуласының негізі хроман сақинасынан (бензодигидропиранан) тұрады. Медицинада күрделі эфир түрінде (ацетат), тұрақты түрі ретінде қолданылады.

Токоферол спектрдің УК-аймағында, максимумы 285 нм аймақта абсолютті спирттегі ерітіндісі бойынша жұтылады.

Тотықсыздандырғыш қасиеттері

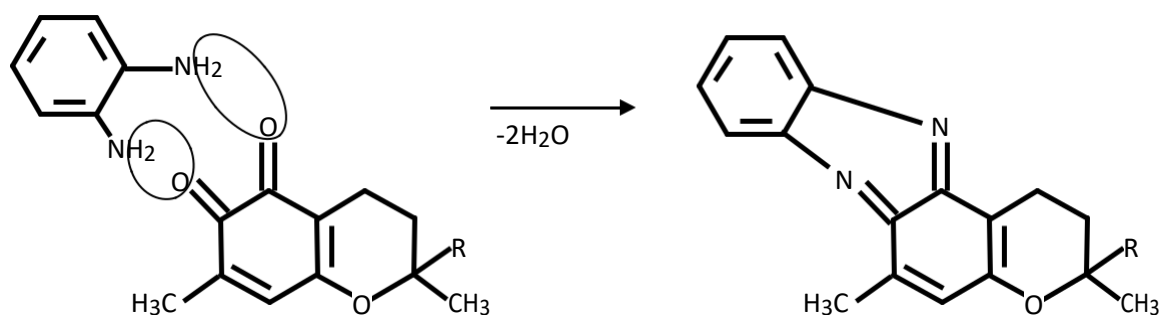
Токоферол ацетатының негізгі қасиеті оның құрамындағы фенолдық гидроксилге байланысты оңай тотығуы. Тотыққан өнімнің химиялық құрылысымен түсі тотықтырғыштарға байланысты жүреді. Мысалы: темір хлориді (III), церий сульфаты (IV) әсер еткенде сары түсті п-токоферилхинон түзіледі. Токоферолға күшті тотықтырғыштармен (мысалы: концентрлі азот қышқылымен) әсер еткенде қызыл түсті о-токоферилхинон түзіледі:



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 54 беті

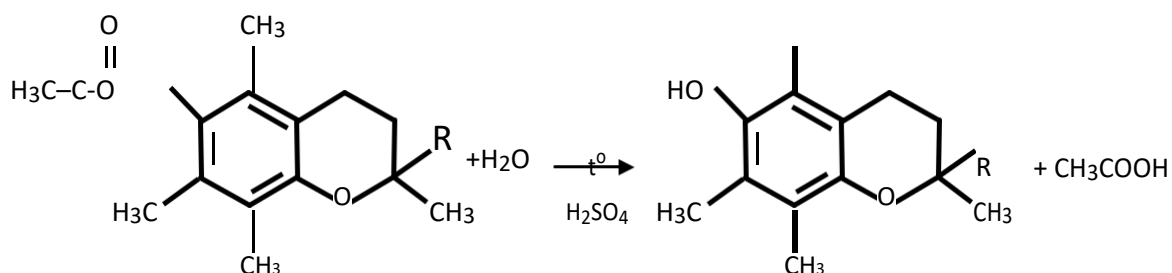
Әлсіз тотықтырғыштар токоферол ацетатына гидролизден кейін әсер етеді. Егер дәрілік зат темір (III) хлоридімен реакцияға түссе, онда Fe^{3+} ионы Fe^{2+} ионына дейін тотықсызданады, ол о-фенантролин немесе α, α -фенилендиаминмен сарғыш қызыл түсті хелатты комплекс түзеді.

Токоферолдың тотыққан өнімі о-токоферилхинон – о-фенилендиаминмен конденсацияланып, қызғылт – сары түсті сарғыш- жасыл флюоресценциясы бар фенозин бояуын түзеді:

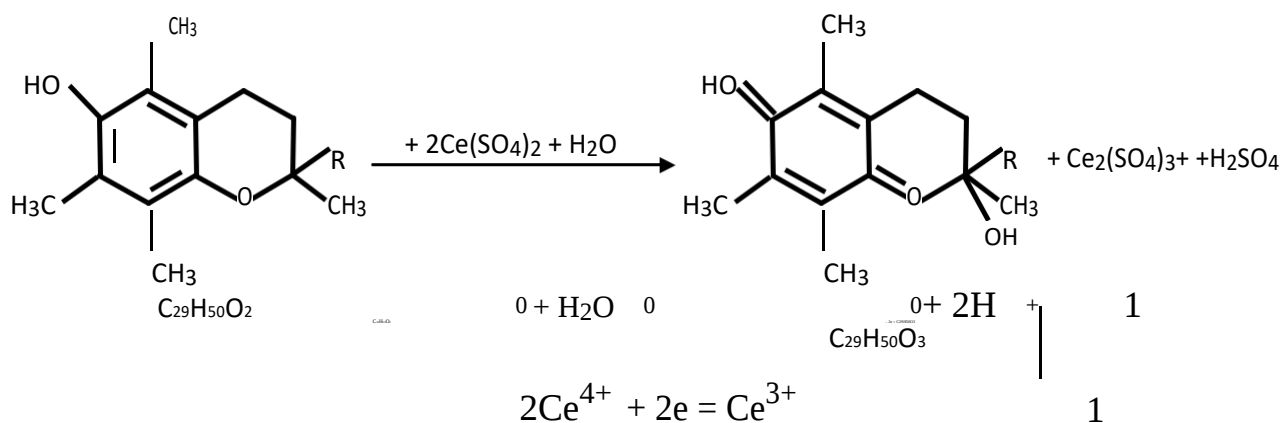


Сандық мөлшерін анықтау

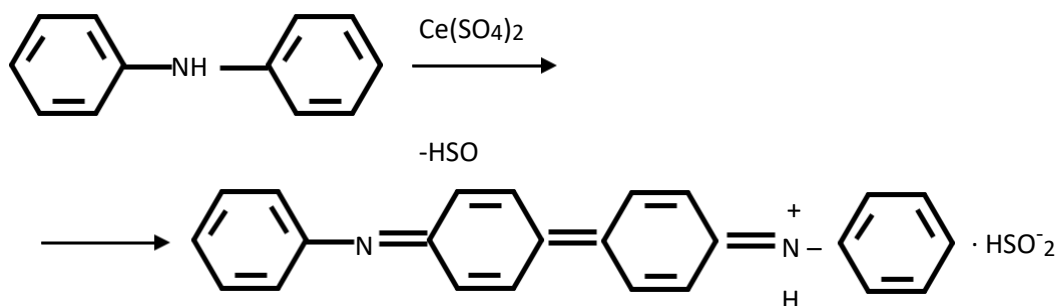
Токоферол ацетатының сандық мөлшерін анықтау үшін оның тотықсыздандырғыш қасиетін пайдаланып, цериметриялық әдіс қолданылады. Токоферол ацетатын алдын-ала гидролизге ұшыратып, (күкірт қышқылы ерітіндісімен қыздыру) пайда болған токоферолды церий (IV) сульфатының стандарты ерітіндісімен титрлейді. Бұл кезде токоферол п-токоферилхинонға дейін тотығады:



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 55 беті



Реакция теңдеуі бойынша $M_{(1/2)}$ тең $1/2 M$ токоферолацетатына. Индикатор ретінде дифениламин (түссіз) қолданылады, ол эквивалент нүктесінде титранттың артық мөлшерін танытып, көк түске боялған цвет дифенил дифенохинондииминсульфатын түзеді:



Дифенил дифенохинондиимин гидросульфаты (көктүсті)

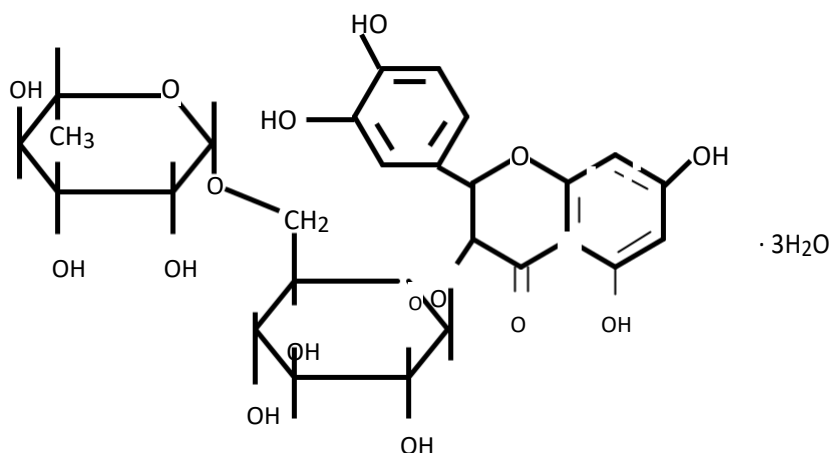
Токоферолацетатының жарықта ыңғайлы тұтылуының сақтау кезіндегі тұрақсыздығын көрсетеді.

Фенилхромантуындылары

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 56 беті

Бұл топтағы дәрілік түрлерге флавоноидтар (Р-тобының витаминдері)-рутозид (рутин), кверцетин және дигидрокверцетин жатады.

Рутозид (Rutosidum) кверцетиннің - 3- рутинозид немесе 3-рамногликозил-3,5,7,3',4' -пентаоксифлавонон:



Сарғыш-жасыл түсті ұсақ кристалды ұнтақ. Суда мүлдем ерімейді, 95% спиртездапериі, эфирде, хлороформда, ацетонда және бензолда, қышқылдарда мүлде ерімейді. Сілтілердің сұйытылған ерітінділерінде ериді.

Химиялық құрылысы бойынша рутозид гликозидтерге жатады. Қант бөлігі (дисахарид рутиноза) D-глюкозdan және L-рамнозdan тұрады. Агликоны – кверцетин, ол флавоноидтарға жатады, құрамында хроман (дигидробензпиран) сақинасы бар.

Рутозид УК- аймақтағы спектрді 2 максимумда – 259 и 362,5 нм жұтатын қасиеті бар. Осы қасиетінің өзіндігін, тазалығын (кверцетин қоспасының идентификациялауда) және сандық мөлшерін анықтауда қолданылады.

Қышқылдық қасиеттері

Құрамындағы фенолдық гидроксилдерге байланысты қышқылдық қасиет көрсетіп, сұйытылған сілтілерде еріп, қызғылт-сары түске дейін боялады.

Азобояу түзу реакциялары

Рутозид құрамындағы фенолдық гидроксилге байланысты азобояу түзу реакциясына оңай түседі. Бұл үшін алдымен диазония тұзына алынып,

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 57 беті

оған рутиннің сілтілікері тіндісін қосқанда,
қызыл түспейді.

бұл кезде қара-

Қант бөлігіне тән реакциялар

Рутозид гликозид болғандықтан қант бөлігіне тән Фелинг реактивімен реакцияға оңай түседі. Бұл реакцияны кверцитиннен ажырату үшін қолданылады (агликон). Рутозидті алдын-ала қыздыру арқылы қышқылды гидролизге ұшыратады. Бұл кезде шликосидтік баланы сүзіліп, тотықсыздандырғыш қасиеті бар қант бөлігі ыдырап шығады. Ол Фелинг реактивімен реакцияға түсіп, мыс (I) оксидінің қызыл түнбасын береді.

овалентті байланыс емес β -5-дезоксиаденозил қалдығымен байланысқан.

Физика-химиялық қасиеттері

Сыртқы көрінісі бойынша цианокобаламин, оксикобаламин және кобамид қоңыр-қызғылт түсті кристаллды ұнтақтар. Цианокобаламин суда аз ериді, 95% спиртте ериді, эфирде, хлороформда, ацетонда іс жүзінде ерімейді. Кобамид суда нашар ериді, оксикобаламин суда ериді. Барлық дәрілік препараттар ультракүлгін аймақтағы спектрлерді жұтады. Сондықтан талдау кезінде спектрофотометриялық әдіс кеңінен қолданылады: өзі екендігін анықтауда, сандық мөлшерін анықтауда.

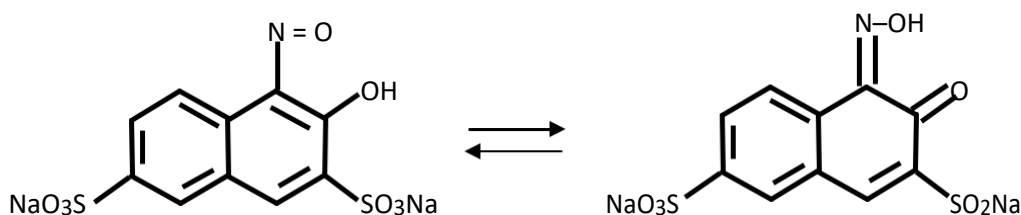
Цианокобаламиннің жұтылу спектрлері 3-максимумда жүреді 278 нм, 361 нм, 550 нм. 278 нм аймақтағы жұтылуы 5,6-диметилбензимидазол сақинасына байланысты, 361 нм аймақта коррин системасындағы 6 қабысқан қос байланыстарға байланысты, ал 550 нм аймақта кобальт атомына байланысты жұтылады.

Талдау әдістері

Өзі екендігін анықтауда тек спектральды сипаттамасы ғана емес, сонымен қатар кобальтқа және циан тобына тән реакцияларды жүргізуге болады.

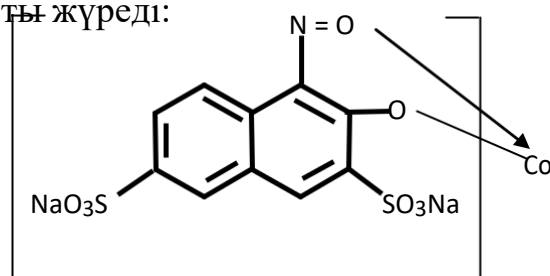
Кобальты анықтау. Алдымен кобальты ионогенді түрге айналдыру керек. Ол үшін дәрілік затты калий гидросульфатымен балқытады, сосын балқыманы сілтімен нейтралдайды; сосын сірке қышқылын және натрий ацетаты (буферлік қоспаны) қосады, сосын нитрозо-R-тұзды (1-нитрозо-2-нафтол-3,6-дисульфонат натрий):

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 58 беті



Нитрозо-R-тұз (в 2 таутомерлі түрде)

Хлор сутек қышқылын қосып қыздырғанда қызыл түс сақталады. Бұл жағдай үш валентті кобальттің реактивпен тұрақты комплекс түзуіне байланысты жүреді:



3

Циан тобын анықтау. Цианокобаламиннің біраз мөлшерін пробиркада қымыздық қышқылы қыздырады. Сол кезде циан сутекті қышқыл түзіледі. Оны бензидин және мыс ацетаты ерітіндісімен сіңірілген фильтрленген қағазда анықтайды. Реакция нәтижесінде көк түске боялған комплекс түзіледі.

Цианокобаламиннің (оксикобаламин және кобамидтің) сандық мөлшерін дәрілік заттың стандарттық үлгілерін қолдана отырып спектрофотометрия әдісімен анықтайды.

Тұрақтылығы және сақтау жағдайлары

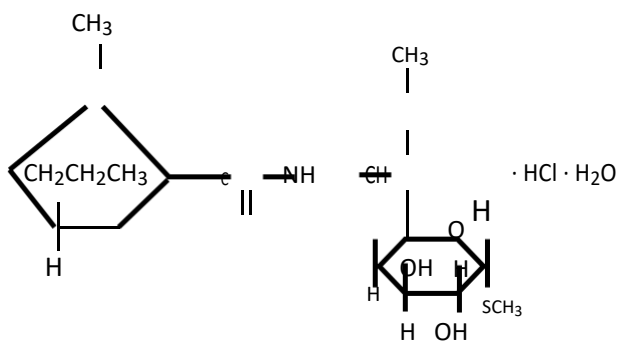
Цианокобаламин қышқыл және сілтілі ортада тұрақсыз, яғни ол кезде витамин инактивацияланады. Цианокобаламиннің тұрақсыздығы рН 4,6 байқалады. Оксикобаламин және кобамид әлсіз қышқыл буферлік ортада тұрақсыз.

Витамин В₁₂-ні микробтарды оңай жұтады, сондықтан оларды асептикалық жағдайда сақтау қажет. Тотықтырғыштар, тотықсыздандырғыштар және ауыр метал тұздары бұл заттарды инактивациялайды.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 59 беті

температурасында сақтайды; кобамидті 5⁰С температурада, оксикобаламинді 10⁰С аспайтын жерде сақтайды (екі дәрілік затта термолабильді).

incomycinhydrochloridum



Ақ немесе ақшыл түсті кристаллды ұнтақ, ащы дәмді, суда жеңіл ериді, спирте аз ериді.

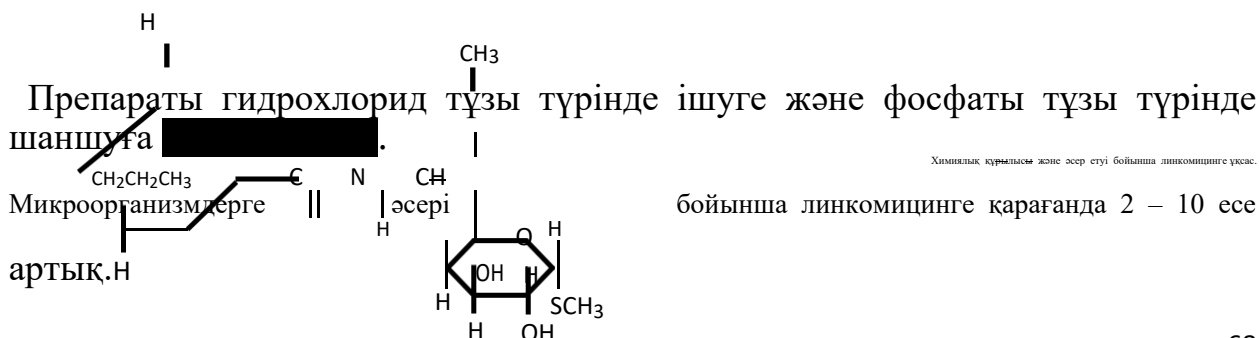
Streptomyceslincolniesis антибиотигі. Моногидрат түрінде шығарылады. Линкомицин антибактериалды әсері бойынша макролидтер тобына ұқсас. Құрылысы бойынша өзгеше. Грамм оң микроорганизмдерге эффективті (стафилококк, стрептококк, пневмококк, дифтерия таяқшасы) және кейбір анаэробтар, соның ішіндегі гангрено және столбняк туғызатын анаэробтарға активті, әсіресе стафилококктарға әсері күшті. Вирустарға әсер етпейді.

Терапевтикалық дозада препарата бактериостатикалық әсер көрсетеді. Бұл әсері микроорганизм белоктарының синтезін тежеуімен түсіндіріледі.

Линкомицин сүйек тканьдерінде көптеп жиналатындықтан әртүрлі созылмалы остеомиелиттерді және сүйек инфекцияларын емдеуде қолданылады.

Clindamycin

7-Хлордезоксилинкомицин туындысы:



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы	Сәйкест. нөмірі 175	
«Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені	174 беттің 60 беті	

Қолданылуы бойынша да линкомицинге ұқсас (тыныс алу жолдарының инфекциясы тканьдердің, сүйек, суставтардың септицемиясында) қолданылады.

Капсула түрінде 0,15-0,3 г, 15% шаншуға арналған ерітінділері, балаларға арналған сироп түрінде (75 мг) 5 мл-де шығарылады.

Химиялық құрылысының ерекшелігі құрамындағы пирролдық ядроларға, ковалентті байланысқан күкірт атомына байланысты анықталады.

Б тізімі бойынша сақталады.

4 Иллюстрациялық материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

5. Әдебиет (қосымша 1):

6 Бақылау сұрақтары

1. Токоферол туындыларының дәрілік препараттарының талдау әдістерін және сақтау ерекшеліктерін көрсетіңіз.
2. Флавоноидтардың алу жолдарын және талдау әдістерін көрсетіңіз.
3. Токоферол ацетатының сандық мөлшерін анықтайтын фармакопоялық әдістер? Реакция теңдеуін жазыңыз.
4. Витамин Е токоферол ацетатын дәрілік зат ретінде сипаттаңыз.
5. Пиррол және пирролидин қандай қасиеттерге ие?
6. Пирролидин және пирролизидин туындыларын атаңыздар
7. Пирацетамның платифиллин гидротартратын құрылыстық формулаларын жазыңыздар.
8. Витамин В₁₂ препаратының түсінің қызыл болу неге байланысты?
9. Витамин В₁₂ жіктеу үшін қандай оптикалық қасиеті қолданылады?
10. Пиррол туындыларының препараттары үшін қандай химиялық реакциялар топтық реакциялар бола алады?

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 61 беті

Дәріс №7

1 Тақырыбы: Гетероциклді қатардың дәрумендері: В3 (РР) және В 6 витамин топтары

Мақсаты: Студенттерге гетероциклді қатардың дәрумендері: В3 (РР) және В 6 витамин топтары препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

3 Дәріс тезистері

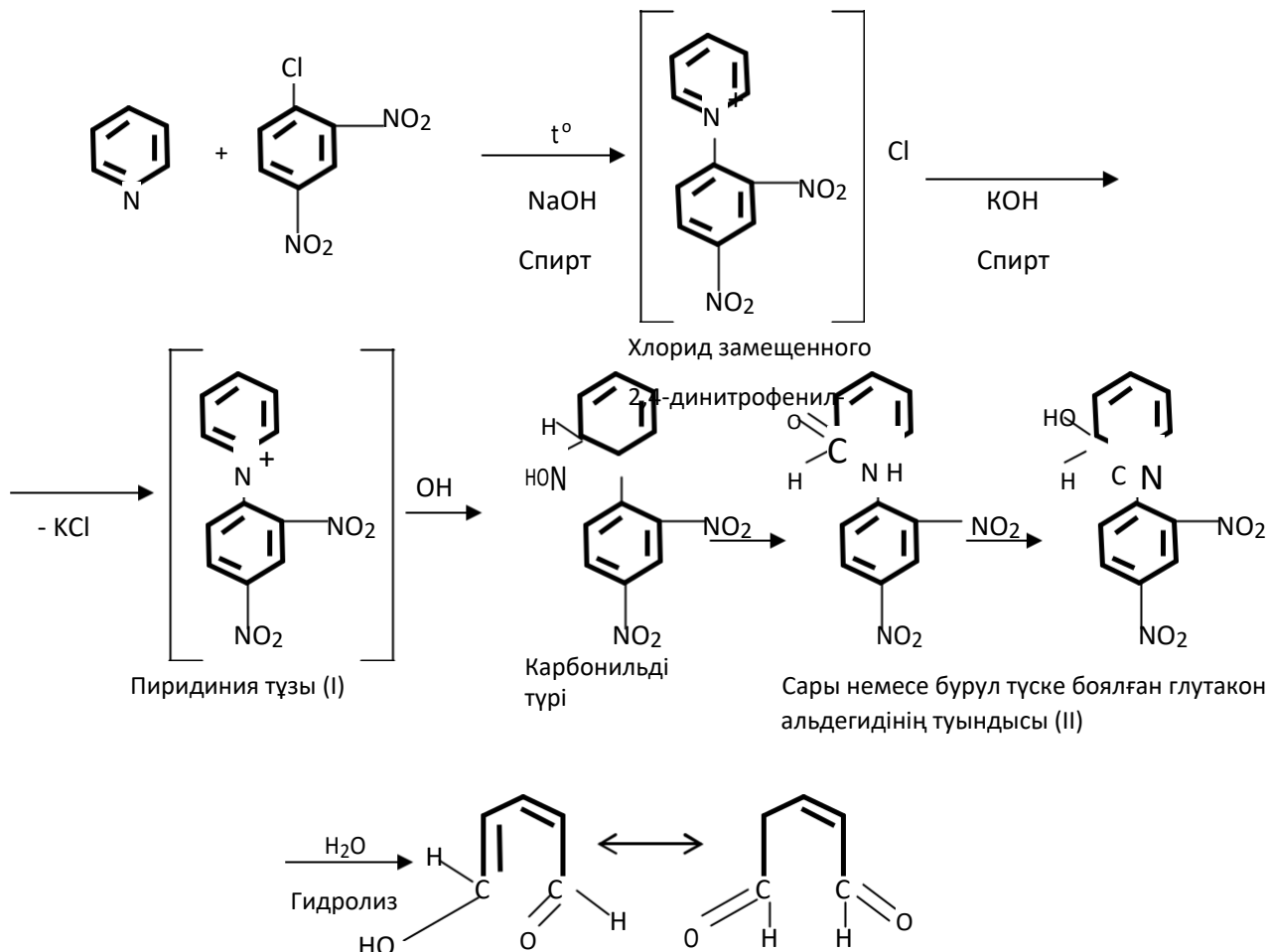
Жоспар:

- Пиридин 3,4-карбон қышқылдарының дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері
- Пиридин 3,4-карбон қышқылдарының дәрілік препараттарының фармакопоялық препараттары
- Пиридин 3,4-карбон қышқылдарының дәрілік препараттарының сапалық реакциялары
- Пиридин 3,4-карбон қышқылдарының дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтау
- пиридинметанол туындыларының дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері

Пиридин 3,4-карбон қышқылдары (никотин қышқылы) – туындылары – никотин қышқылы немесе РР витамині пеллаграға қарсы, никотинамид (пеллаграға қарсы), никодин (өт айдайтын) дәрілік зат ретінде қолданылады. 25%-ті никотин қышқылының диэтиламиндінің ерітіндісі «кордиамин» орталық нерв жүйесін стимулдаушы және аналептикалық дәрілік зат ретінде қолданылады. Медицинада никотин қышқылының комплексті препараттары – феррамид постгеморрагиялық және темір жетіспейтін анемияда қолданылады. Сонымен қатар комплексті препарат – коамид медицинада жиі қолданылады. Кобальт қан түзілуді жақсартады, темірдің оңай сіңірілуін және белокты комплекстің пайда болуын, гемоглобин синтезін, эритропоэзді реттеп, анемияны болдырмайды. Сондықтан коамид гипохомды анемияны емдеуде қолданылады. Изоникотин қышқылының туындыларына медицинада изониазид, фтивазид қолданылады. Олар туберкулезді емдеу үшін қолданылады. Құрылысында пиридин сақинасы және гидразин қалдығы болғандықтан ол оңай тотығады, бұл қасиетін препараты сақтау кезінде ескеру керек. Олардың физикалық, химиялық қасиетін химиялық құрылысымен байланыстыру, жалпы және жеке реакцияларын таңдап осы топтың дәрілік препараттарының сапасын анықтауда кәсіптік маңызы зор.

Химиялық қасиеттері және талдау әдістері

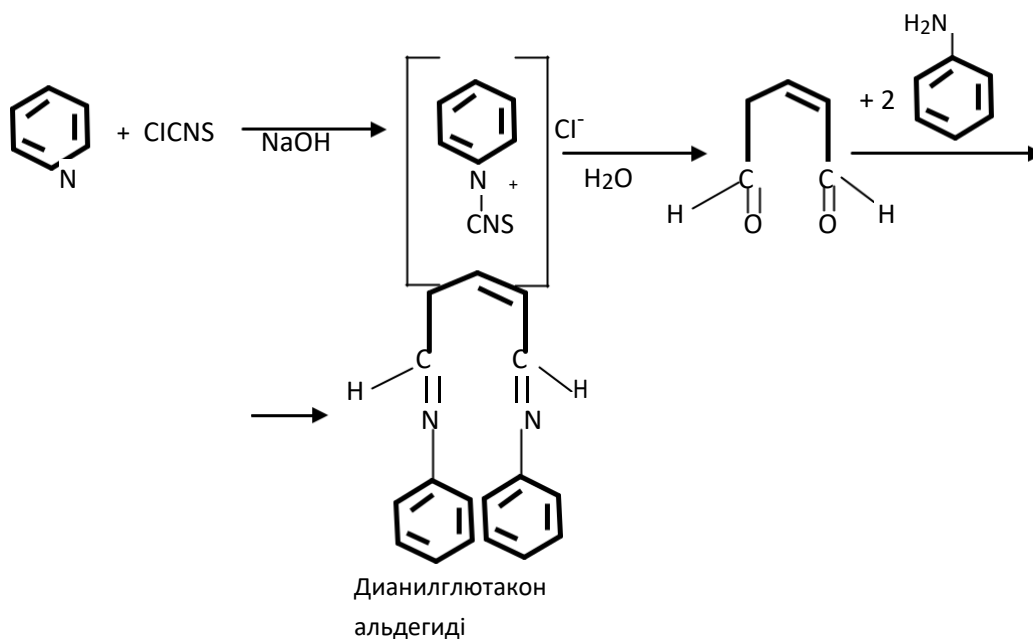
1. ролиз. Пиридин туындыларының кристалдық ұнтақтарын натрий карбонатымен қосып қыздырғанда жағымсыз иісі бар пиридин бөлінеді.
2. Лимон қышқылымен және сірке ангидридіден түсті реакция. Препараты кристалды лимон қышқылымен және сірке ангидридіден қыздырғанда шие түске боялады.
3. Полиметин бояуы – глютакон альдегидінің пайда болуы (Цинке реакциясы). Бұл реакция пиридин туындыларының азот гетероатомына байланысты 2-ші және 6-шы жағдайлары бос кезде жүреді. Пиридин туындыларына сілтілік ортада 2,4-динитрохлорбензолмен әсер еткенде пиридин сақинасы ашылып, глютакон альдегиді түзіледі. Алдымен пиридиния тұзы (1) түзіліп, оған ары қарай натрий гидроксидімен әсер еткенде бурыл немесе қызыл түске боялған глютакон альдегидінің туындысы (2) түзіледі. Глютакон альдегидінің туындысы тұрақсыз зат, ол гидролиз нәтижесінде екі түрлі таутомерлі формада кездесетін глютакон альдегидіне (3) айналады. Глютакон альдегидінің натрийлі тұзының енольды формасы Сары түске боялған:



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 63 беті

Глутакон альдегидінің таутомерлі түрі (III)

Ыдырату агенті - 2,4-динитрохлорбензолдың орнына басқа қосылыстар мысалы: хлорродан (аммоний роданиді және хлорамин Б- ден алынған), немесе бром радон. Бұл кезде де глутакон альдегиді түзіліп, ол анилинмен конденсацияланып, полиметин бояуын береді:



Қышқылдық-негіздік реакциялары. Пиридин туындыларының дәрілік препараттары құрылысындағы элементтерге байланысты амфотерлік қасиет көрсетеді.

Құрамында азоты бар органикалық негіз ретінде жалпы алкалоидтық тұндыру реактивтерімен (Люголь, Драгендорф, Майер реактивтері, фосфорно-молибден, кремневольфрам қышқылдары, танин және т.б.) комплексті қосылыстар береді.

Бұл топтағы дәрілік препараттар құрамындағы карбоксил, амид, фенолдық топтары бойынша қышқылдық қасиет көрсетіп, ауыр металл тұздарымен боялған өнімдер береді.

Өзіндік дәрілік препараттарға талдау жасау

Изониазид

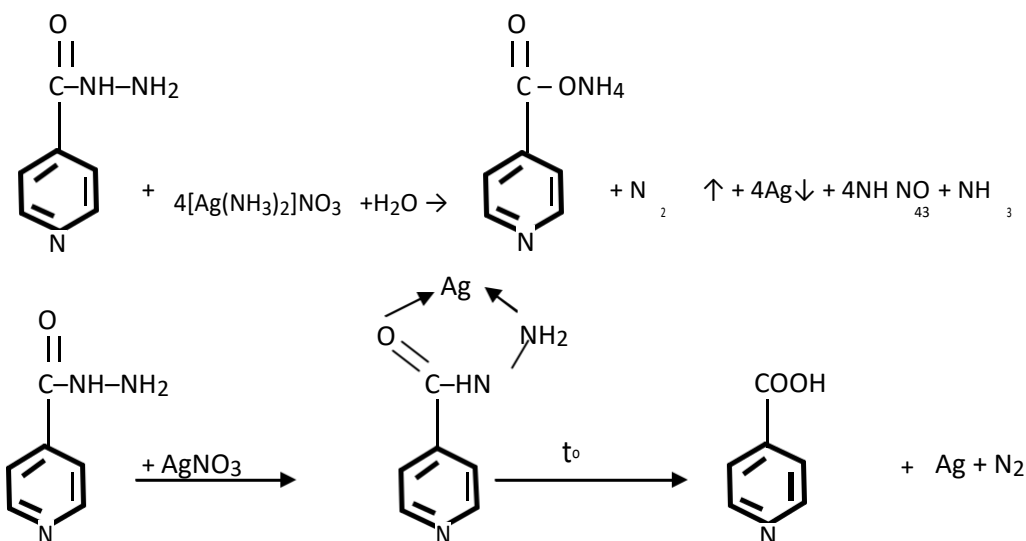
Қышқылдық - негіздік қасиеттері. Препарат амфотерлі қасиет көрсетеді. Негіздік қасиеті пиридин сақинасындағы азот атомына және гидразин фрагментіндегі амина топқа байланысты, ал қышқылдық қасиеті амид тобына байланысты.

Тотықсыздандырғыш қасиеті. Тотықсыздандырғыш қасиеті изониазид препаратының құрамындағы гидразинге байланысты. МФ препараттың өзі

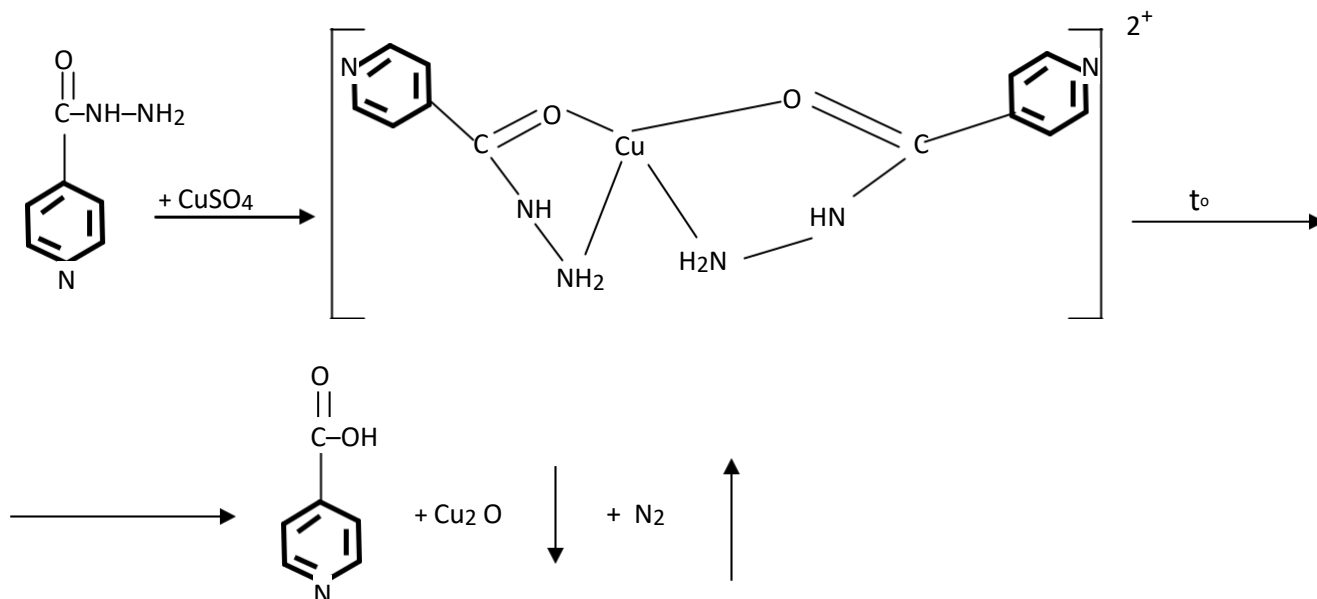
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 64 беті

екендігін анықтау үшін күміс нитратының аммиактағы ерітіндісімен мыс сульфаты мен тотығу реакциясын береді:

Егер реакцияны нейтральды ортада жүргізсе, алдымен комплексті тұз түзіліп, одан соң қыздыру кезінде тотығу-тотықсыздану процесіне ұшырап, бос күміс бөлінеді:



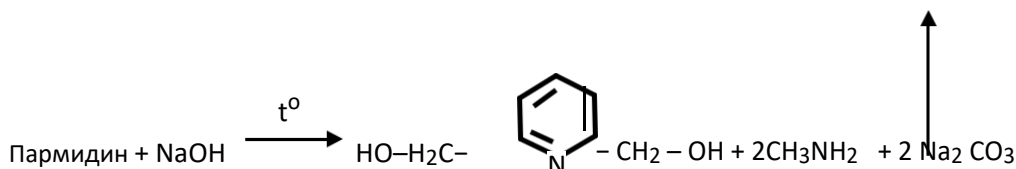
Мыс сульфатымен реакция екі сатыда жүреді. Изониазидтің қышқылдық қасиетіне байланысты алдымен көк түске боялған комплексті тұз түзіледі. Ары қарай қыздырған кезде препарат тотығып, сарғыш-жасыл одан соң лайлы сары түске боялған өнім және газ бөлінеді:



O'NTÜSTİK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 65 беті

Пармидин

Өзі екендігін анықтау әдісі оның құрамындағы уретан тобына байланысты жүреді. Уретан фрагментін сілтілік гидролиз нәтижесінде қыздыру арқылы анықтайды:



Пиридиндік циклді лимонқышқылымен сірке ангидрид қатысында қыздыру арқылы анықтайды (кейін қызыл түске өзгертін сары түспей болады).

Сандық мөлшерін анықтау – сусыз ортадағы нейтрализация әдісімен анықтайды (мұзды сіркеқышқылында ерітіп, 0,1 М хлорқышқымен титрлейді).

4 Иллюстрациялық материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

5 Әдебиет (қосымша 1):

6. Бақылау сұрақтары

1. Пиридинкарбон қышқылдарының алу жолдарының табиғи көздері. Тас көмір смалосының қандай фракциясынан никотин және изоникотин қышқылын алады? Реакция теңдеулерін жазыңыз.
2. Никотин қышқылы препаратын оның туындыларынан сілтілік ортада ыдырау реакциясы бойынша қалай ажыратуға болады?
3. Никотин қышқылының амфотерлік қасиетін сипаттаңыз. Реакция химизмін келтіріңіз.
4. Никодиннің хромотроп қышқылымен реакциясын көрсетіңіз.
5. Никотин қышқылындағы 2,6-пиридинкарбон қышқылы қоспасын қалай анықтайды? Реакция химизмін жазыңыз.
6. Пиридин-3-карбон қышқылының химиялық құрылысымен фармакологиялық активтігі арасындағы өз ара байланысты көрсетіңіз. Қышқылдық және негіздік орталарын көрсетіп, химиялық реакцияларды келтіріңіз.
7. Пиридин 3-карбон қышқылының қышқылдық-негіздік қасиеттерін сипаттаңыз.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 66 беті

8. Никотин қышқылының сандық мөлшерін анықтау әдісі оның қандай химиялық қасиетіне негізделген?
9. Никодинді сақтау кезінде неліктен температуралық режим 20⁰С-тан аспауы керек?
10. Гидразон мен гидразидтердің айырмашылығы неде? Гидразидтер және гидразондардың алу жолдарын көрсетіңіз?

Дәріс №8

1 Тақырыбы: Гетероциклді қатардың дәрумендері: B₁, B₂, B₆ витамин топтары

2 Мақсаты: Студенттерге гетероциклді қатардың дәрумендері: B₁, B₂, B₆ витамин топтары туындыларының дәрілік препараттарына алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету.

3 Дәріс тезистері

Жоспар:

- Пиримидин-тиазол туындыларының дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері
- Изааллоксазин туындыларының дәрілік препараттарының фармакопоялық препараттары
- Птеридин туындыларының дәрілік препараттарының сапалық реакциялары
Пиримидин-тиазол туындыларының физикалық қасиеттері

«Витамин» терминін (аударғанда «өмір амині») Функ енгізді, ол затты күріш қалдықтарынан негіздік қасиеттерімен сипатталатын сулы экстрактысынан бөліп алды (1911-1912). 1934 ж. Вильямс B₁ витаминін, 1 т күріш қалдықтарынан бөліп алды, 1936 ж. оның құрылысын дәлелдеді.

Адам және жануар ағзалары B₁ (тиамин) витаминін сырттан және тамақтан алады. Тиамин дәнді дақылдар да (әсіресе күріш қалдықтарында), ашытқыда көптеп кездеседі.

Тиамин ішектен сіңірілу және фосфорлану арқылы тиамин – пирофосфатқа (дифосфат) айналады. Осы түрінде ол декарбоксилазаның коферменті болып, кетоқышқылдардың (пировиноград, α-кето-глюкатор) тотығуына қатысады.

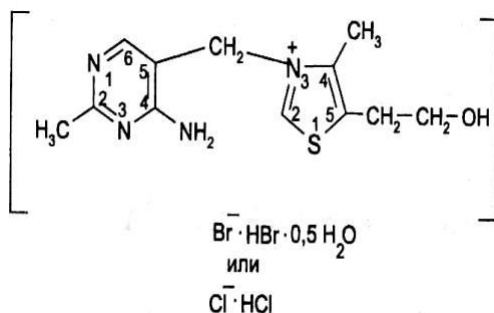
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 67 беті

Ағзада тиаминнің жетіспеуі көмірсулар алмасуын бұзып, көптеген метаболиттерге ұшыратады (бұлшықет тканьдерінде пировиноград жәнесүт қышқылы көбейеді), сонымен қатар нерв жүйесінің функциясын өзгертеді, (бұлшықеттің әлсізденуі, полиневрит), бери-бери, парез, паралич, тері патология ауруларына ұшыратады.

Тиамин препараттарын невриттерді, невралгияны, радикулитті, тері ауруларын және В₁ авитаминозын емдеу және профилактикасы үшін қолданылады.

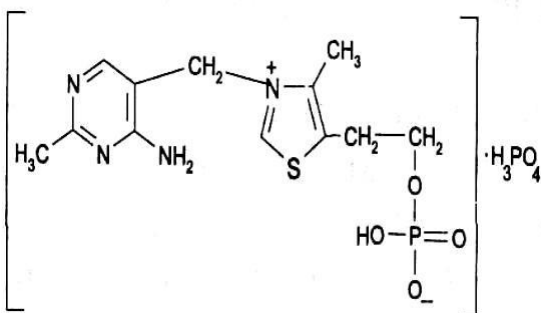
Адам ағзасына күніне 1 мг тиамин қажет. В₁ витаминінің препараттары: тиамин бромиді (хлориді) және оның коферментті түрі – кокарбоксилаза гидрохлориді, фосфотиамин және бенфотиамин.

Қазіргі кезде тиамин препараттарын синтетикалық жолмен алады.



Тиамин бромид (или хлорид) – Thiamini bromidum (seu chloridum)

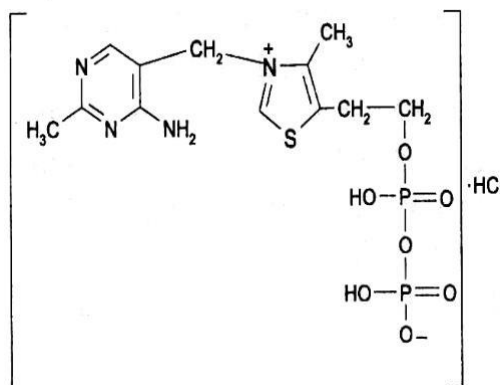
3-[(4-Амино-2-метил-5-пиримидинил)метил]-
5-(2-оксиэтил)-4-метил-тиазолий бромид
гидробромид (және хлорид гидрохлориді)



Фосфотиамин – Phosphothiamin.

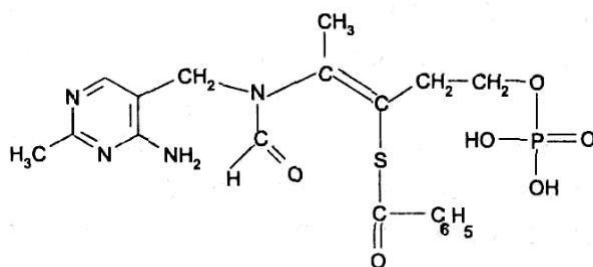
Монофосфор эфиірі 4-метил-5-β-
оксиэтил-N-(2' метил-4'-амино-5'-
метилпиримидин)-тиазолия фосфаты.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 68 беті



Кокарбоксилазы гидрохлорид – Cocarboxylasi hydrochloridum.

Дифосфор эфир 4-метил-5β-оксиэтил-N-(2'-метил-4'-амино-5'-метилпиримидил)-тиазолия гидрохлориді).



Бенфотиамин – Benphothiaminum.

2-Метил-4-амино5-(1'-фофсфат-3'-бензоилтио-4'-метилбут-3'-ен-4'-

Химиялық қасиеттері талдау әдістері

Жалпы физика-химиялық қасиеттері

Тиамин 2 қышқылды негізді болғандықтан 2 ретті тұз– хлорид және гидрохлорид (бромид және гидробромид) түзеді. Фосфотиамин және кокарбоксилаза –тиаминнің және фосфор қышқылының күрделі эфирлері немесе коферменттері.

Бұл препараттар – ақ түсті, өзіне тән иісі бар ұнтақтар, суда жеңіл ериді, реакция ортасы қышқыл (әлсіз негіз бен күшті минералды қышқылдардың тұздары).

Бенфотиамин – синтетикалық дәрілік препарат, құрылысы бойынша тиаминге және оның коферментті түрлеріне ұқсас. Басқа препараттардан айырмашылығы, оның суда іс-жүзінде ерімеуінде.

Тұрақтылығы

Тиамин және оның туындылары өте тұрақсыз витаминдерге жатады. Мысалы, тиамин ауадағы оттектің әсерінен тиохромға және тиаминдисульфидке айналады.

Тиаминді тотықсыздандырғыштар да ыдыратады, күшті қышқыл немесе күшті негіздік орта, жарық (әсіресе УК-сәулелер), жоғары

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы	Сәйкест. нөмірі 175	
«Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені	174 беттің 69 беті	

температура тез ыдыратады. Тиамин ерітінділерінің рН 4-тен аспауы керек. рН мәнінің асып кетуі препараттың ыдырауына алып келеді.

Өзі екендігін анықтау реакциялары

Тиаминнің өзі екендігін анықтайтын жалпы реакция тихромның түзілуі. Реакция негізінен тиаминді сілтілі ортада жайлап тотықтыру барысында (3 эквивалент сілті қолданылады), үшциклды тиамин туындысы (тиохром) түзіледі, ол бутанол және изоамил спиртінде УК-сәуледе көк флюоресценция береді.

Сандық мөлшерін анықтау әдістері

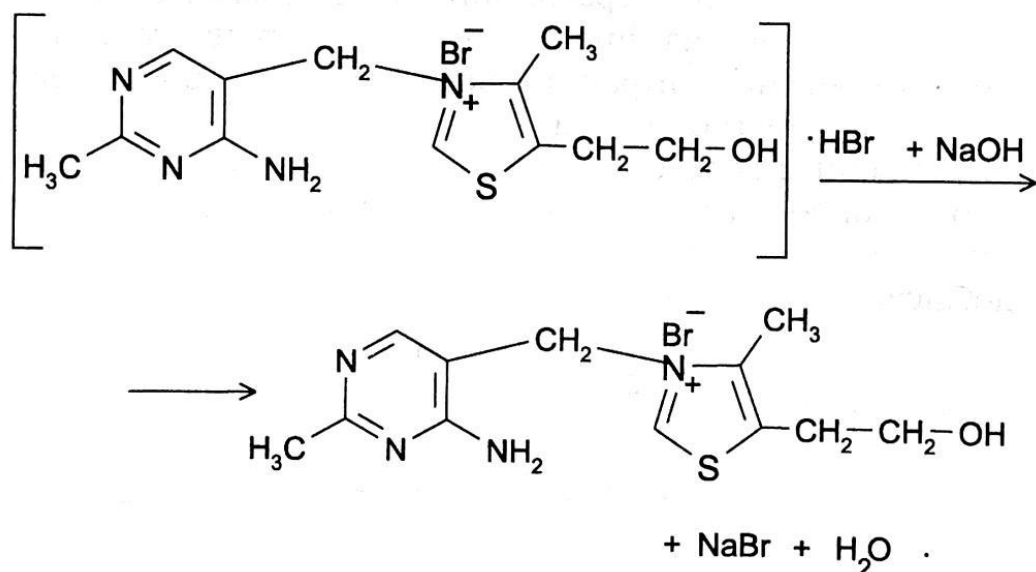
Витамин В₁ туындыларының дәрілік препараттарының химиялық құрылысы олардың сандық мөлшерін химиялық және физика-химиялық әдістермен анықтауда қолданылады:

- 1) Қышқылдық-негіздік титрлеу (сулы және сусыз ортада);
- 2) аргентометрия;
- 3) физика-химиялық әдістер (спектрофотометрия, ФЭК, нефелометрия);
- 4) гравиметрия.

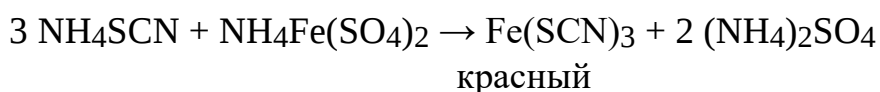
Тиамин бромидінің сандық мөлшерін гравиметриялық әдіспен кремневольфрам қышқылымен реакциясы бойынша анықтайды.

Тиамин бромидінің сандық мөлшерін аргентометрия әдісімен де анықтауға болады. Анықтау 4-сатыда жүреді. 1-ші сатыда тиамин бромидін NH- қышқылы ретінде 0,1М натрий гидроксидімен титрлейді:

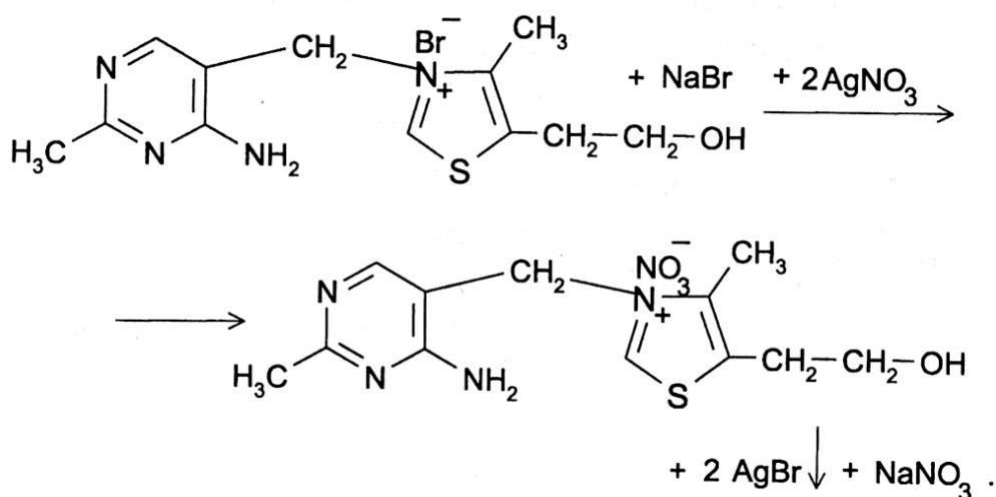
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 70 беті



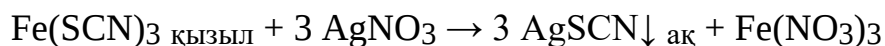
Ары қарй (2-ші саты) индикатор - темір (III) тиоцианатын дайындайды. Ол үшін 0,1 М аммоний тиоцианат ерітіндісінің белгілі көлемін темір ашутасын қосады:



3-ші сатыда пайда болған сумманы 0,1 М күміс нитраты ерітіндісімен титрлейді:



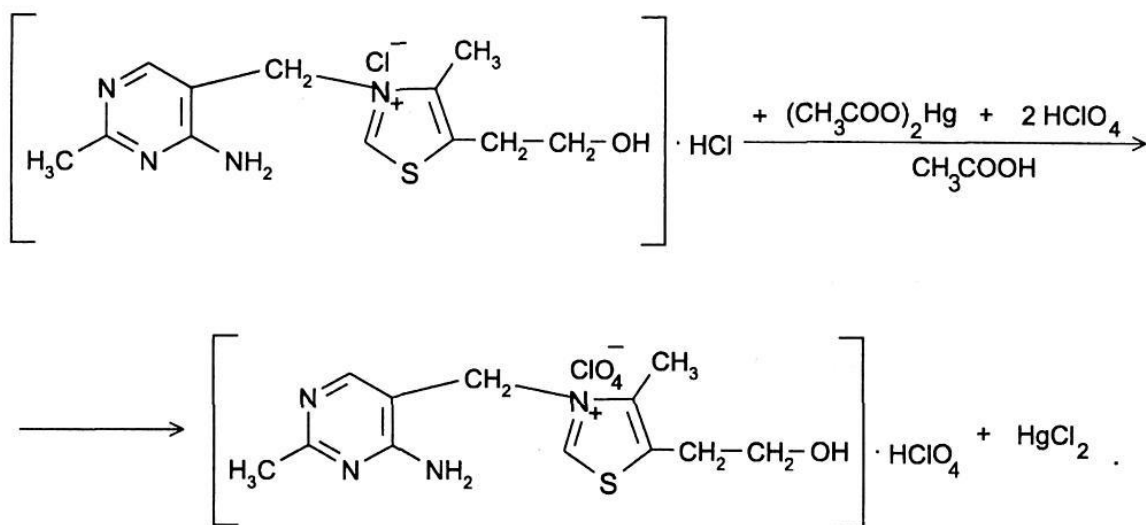
Төртінші қортынды сатысында 2-ші сатыда пайда болған темір (III) тиоцианатын 0,1 М күміс нитратымен титрлейді:



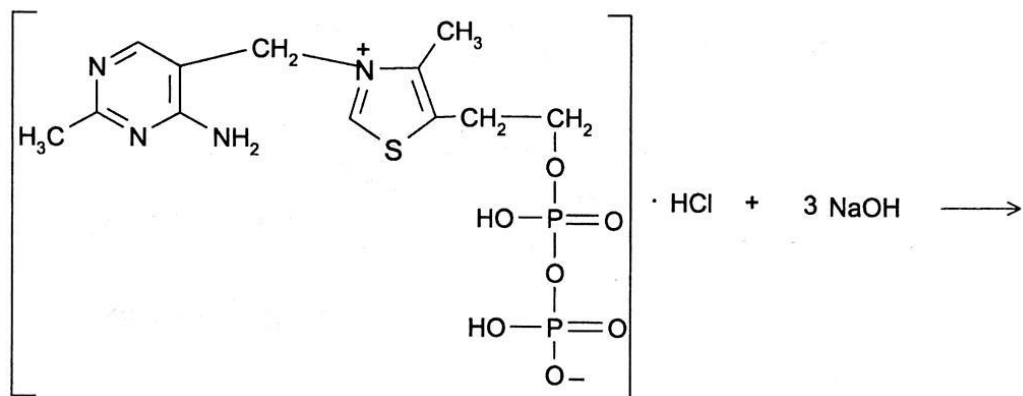
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 71 беті

Тиаминбромидінекеткен 0,1
 Мкүміснитратыерітіндісікөлемінжалпыкеткенкөлемненнатрийгидроксиджән
 еаммонийтиоцианаткөлемдерініңайырмасыбойыншаанықтайды.

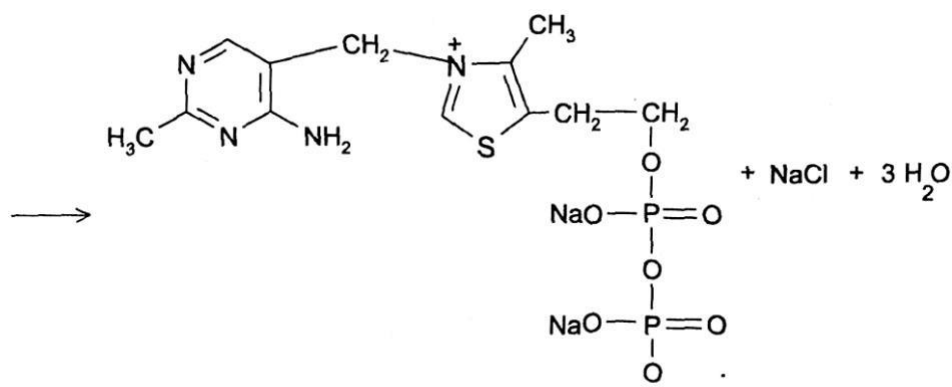
Тиаминхлоридініңсандықмөлшерінмұздысіркеқышқылықатысында (2
 қышқылдынегіздіңтұзыретінде) сусызортадағытитрлеуәдісіменанықтайды.
 Галогенид ионын байланыстыру үшін сынап (II) ацетатын қолданады:



Кокарбоксилаза гидрохлоридінің сандық мөлшерін алкалиметрия
 әдісімен анықтайды, (титрант – 0,1 М натрий гидроксид ерітіндісі):



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 72 беті



Бенфотиаминнен басқа препараттары өздеріне тән иісі бар, суда жақсы еритін ақ түсті ұнтақтар, қышқыл орта береді (әлсіз органикалық тұздар күшті минералды қышқылдармен).

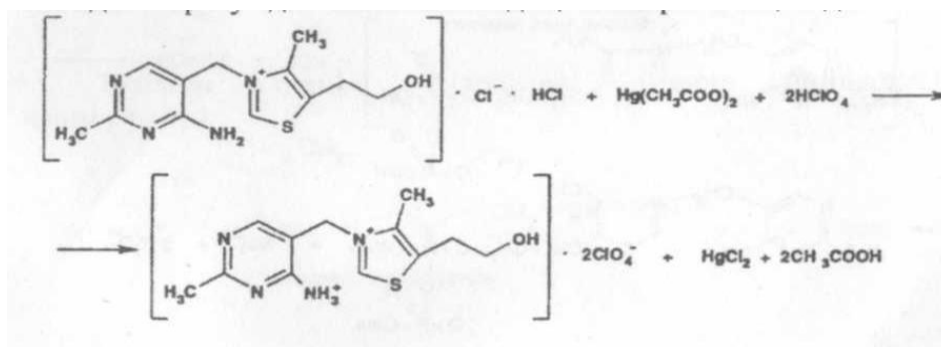
Бенфотиамин-құрылысы бойынша тиаминге және оның коферментті түріне жақын синтетикалық дәрілік препарат. Басқа препараттардан ерекшелігі-іс жүзінде суда ерімейді.

Химиялық қасиеттері

Қышқылдық-негіздік қасиеті

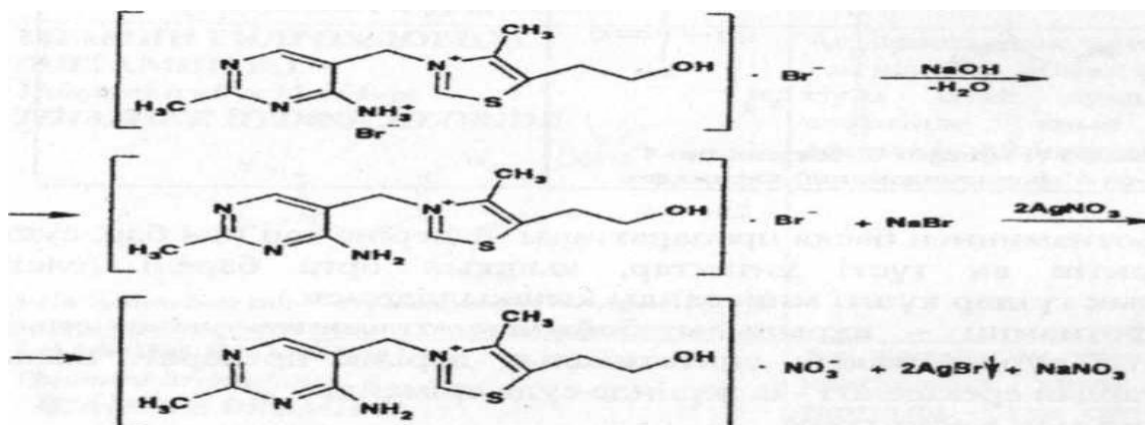
Дәрілік заттың негізгі қасиеттері тиазол цикліндегі төртіншілік аммоний тобына (хлоридтер, бромидтер), пиримидин цикліндегі аминтоптарына (гидробромидтер, гидрохлоридтер) негізделген. Сондықтан олар минералдық қышқылдармен қосарланған тұздар түзеді. Сулы ерітінділер рН 2,7-3,4 ие. Негізгі қасиеттері осы топ препараттарының сандық мөлшерін анықтау негізінде жатыр.

Тиамин хлориді екіқышқылдық негіз болғандықтан, құмырсқа қышқылы (65:5) және мұзды сірке қышқылы ортасында қышқылды-негіздік титрлеу әдісі бойынша сандық мөлшерін анықтайды:



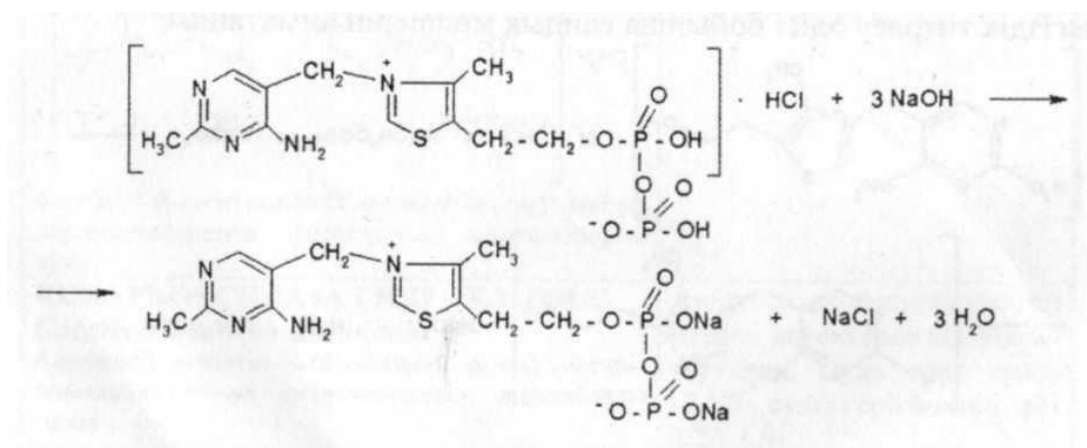
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 73 беті

Тиамин бромидінің сандық мөлшерін сулы ортада байланысқан бромсутек қышқылы бойынша аргентометриялық титрлеу арқылы анықтайды. Бұл кезде бромид-иондарының жиынтығы титрленеді



Тиамин препараттарының сандық мөлшерін анықтау үшін байланысқан қышқыл бойынша сулы ортада алкаиметриялық әдіспен анықтау мүмкін. Бромитол көгі немесе фенолфталейн индикаторларының қатынасында 0,1М натрий гидроксиді ерітіндісімен титрлейді.

Кокарбоксилазаның сандық мөлшерін НК бойынша хлорсутек байланысқан қышқылы бойынша сулы ортада алкаиметрия әдісімен анықтайды:

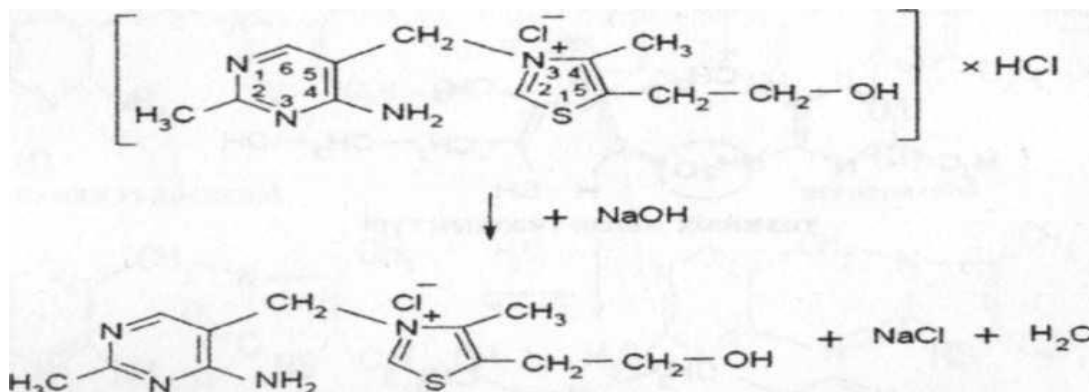


Тотығу-тотықсыздану қасиеті

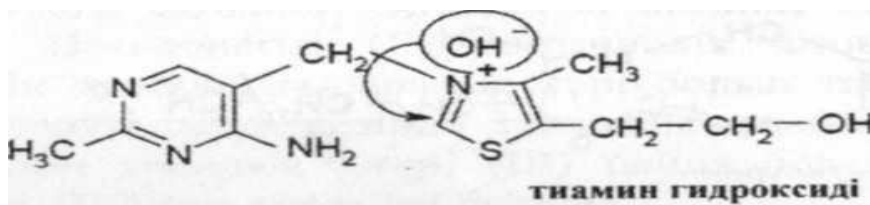
Тиакром сынама-пиридин-тиазол туындыларының топтық реакциясы сілтілік ортада тиаминнің тотығуына негізделген. Тиаминнің күшті тотықтырғыштардың әсерінен тотығуы (калий перманганаты, сутек пероксиді, калий гексацианоферраты) ашық тиолдық түрі түзілуі арқылы жүретін үшциклдік тиохром қосылысының түзілуіне негізделген. Реакция

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 74 беті

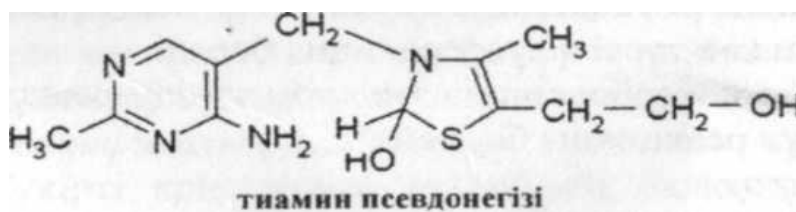
бірнеше сатымен жүреді. 1-ші сатысында препараттың галогенсутек қышқыл тұздары ретінде ішінара нейтрализация жүреді (сілтілердің 1-ші эквиваленті):



2-ші сатысында пайда болған тиамин хлориді сілтінің 2-ші эквивалентімен тиамин гидроксидке дейін бейтарапталады:

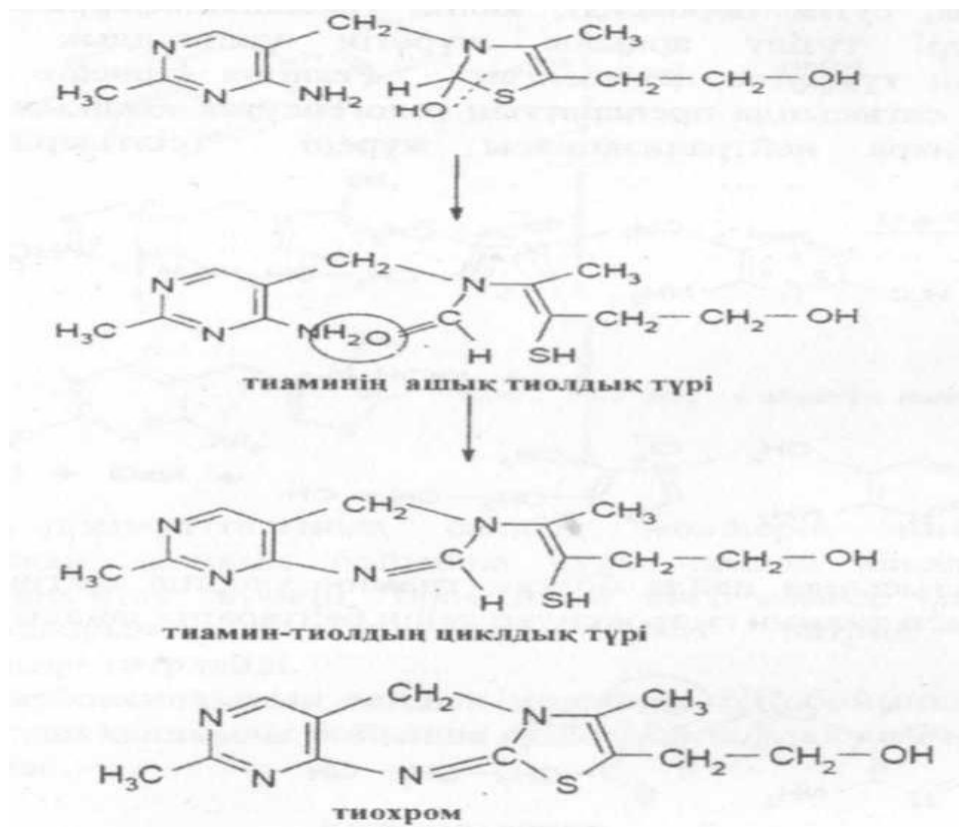


Түзілген тиамин гидроксиді тиамин псевдонегізіне изомерленеді:



Сілтінің 3-ші эквивалентті әсері кезінде тиазол сақинаның ашылуы жүреді нәтижесінде тиаминнің тиолдық түрі пайда болады, ол дегидратация кезінде тиаминтиолдың циклдік түріне айналады. Соңғысының тотығуы тиохром түзілуіне алып келеді:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 75 беті



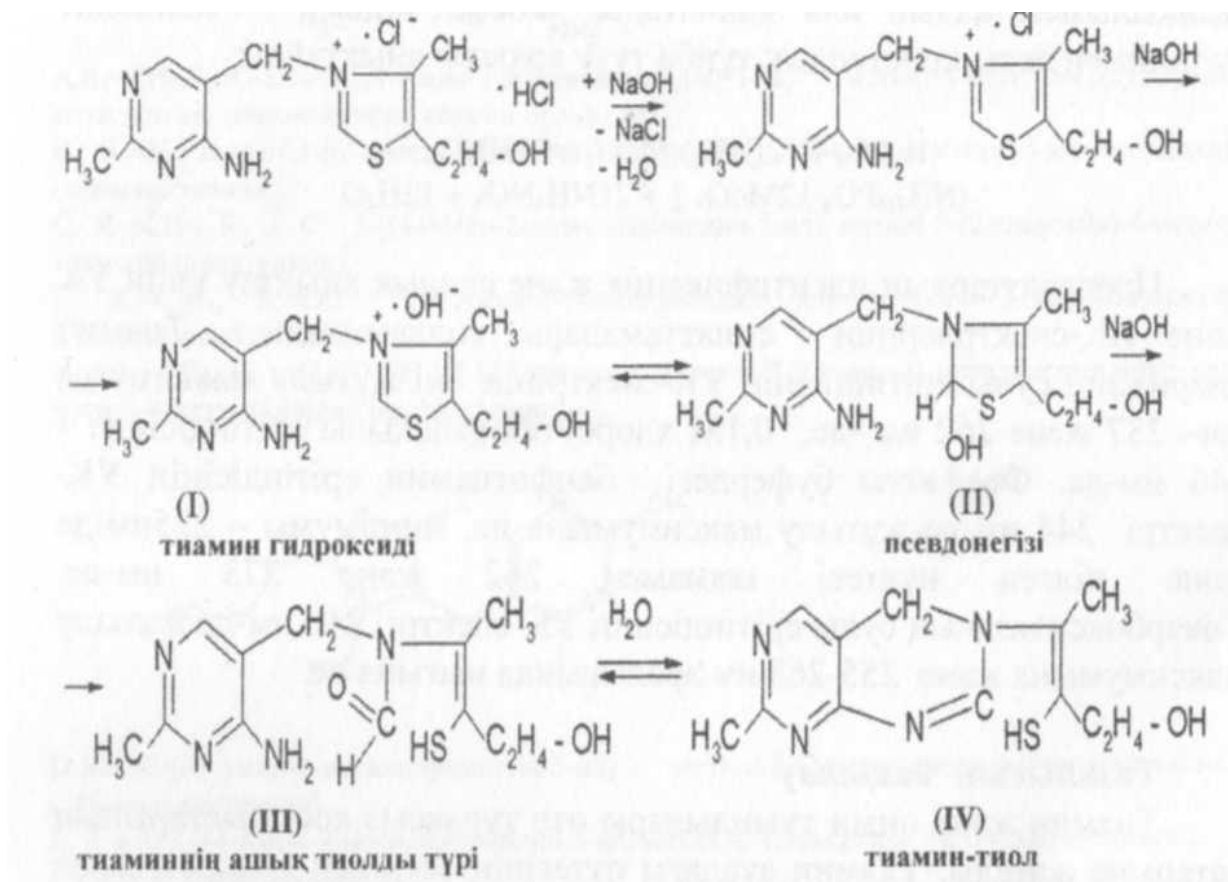
Тиохромды сулы ерітіндіден бутил немесе изоамил спиртімен бөліп алады. Алынған спирттікерітінді ультракүлгін сәулесінде (365nm) қышқыл қосқанда жоғалатын және сілті қосқанда қайтадан пайда болатын өзіне тән көк түсті флуоресценция береді.

Фосфотамин және кокарбоксилаза тиохром түзілу реакциясын береді, бенфотиамин бұл реакцияны бермейді.

Гидролиттік ыдырау

Тиамин хлорид (бромид) күшті қышқылды сулы ортада жоғарғы тұрақтылыққа ие және күшті тотықтырғыштардың әсерінен бүлінбейді. Сілтілі ортада тиаминнің тиазолды циклы тұрақсыз болады және оңай ашылады нәтижесінде тиаминнің ашық тиолды түрі – тиамин-тиол түзіледі.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 76 беті



Сілтінің бірінші эквиваленті қышқылдарды бейтараптануына (I), екіншісі төртіншілік амоний негіздерінің түзілуіне (II) кетеді. Псевдонегізі (II) төртіншілік аммоний негізімен тиаминтиолдың арасындағы аралық түрі болып табылады. Сілтінің 3-ші эквивалентті әсері кезінде тиазолдысақинаның ашылуы арқылы тиаминнің тиолдық түрі (III) пайда болады, ол өзінің циклдық түрімен (IV) тең жағдайда болады.

Жалпыалколоидты реактивтермен тұндыру реакциялары

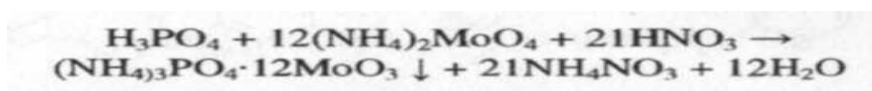
Тиамин азоттық органикалық негіз ретінде жалпыалколоидты реактивтермен (Драгендорф, Люголь реактивтері, кремнефольфрам, фосфорновольфрамды ерітінділер, пикрин қышқылы және т.б.) түрлі түсті тұнбалар түзеді.

Спецификалық реакциялар

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 77 беті

Күкірті кристалдық натриймен балқыту реакциясы бойынша сульфидтің пайда болуы арқылы анықтайды. Кейіннен сульфид-ионына қорғасын ацетатымен реакция жүргізіледі.

Фосфотиамин сұйытылған азот қышқылында еріткеннен кейін фосфат-ионына тән реакция береді. Бенфотиамин және кокарбоксилазаны фосфат-ионына түзілгенге дейін сұйытылған азот қышқылымен алдын ала қайнатады. Фосфат-ионын молибдат амониймен сары кристалдық тұнба түзу арқылы анықтайды:



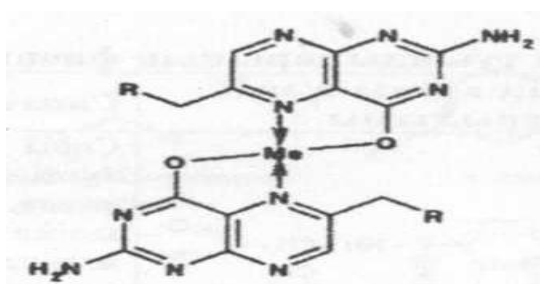
Химиялық қасиеттері

Қышқылдық - негіздік қасиеті

Фолийқышқылы және метотрексат қышқылдық қасиеті басымырақ амфолиттер.

Бірнеше қышқылдық орталары бар болғандықтан фолийқышқылы сілтілерде, карбонаттарда, гидрокарбонаттарда және аммиакта еритін моно-, ди- және үш алмасқан түрлерде, сонымен қатар ауыр металдар түздарымен ерімейтін кешенді қосылыстарды түзеді.

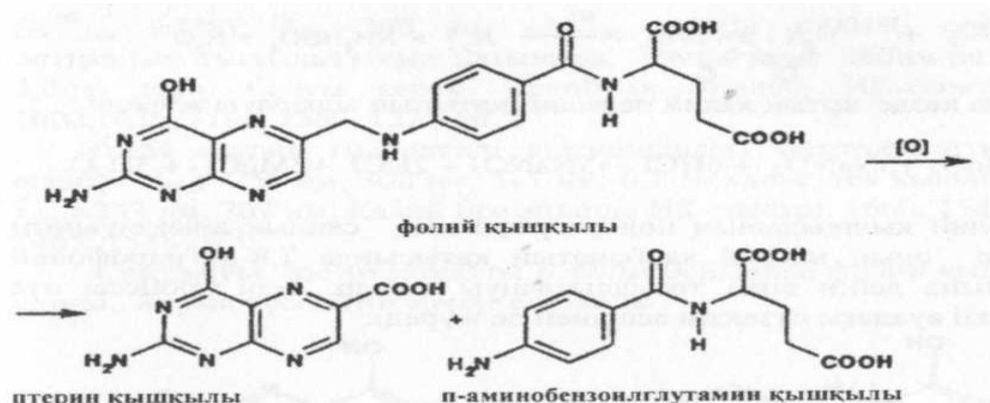
Птериндегі гидроксил тобының жылжымалы сутек атомы металға алмасадын нәтижесінде түрлі түсті ішкі молекулалық түздар түзіледі:



Гидролиттік ыдырау және тотығу

Фолий қышқылының өзі екендігін анықтау үшін оның сілтілі ортада калий перманганатының қатысында гидролизге ұшырауы және тотығуы қолданылады. Нәтижесінде ультракүлгін жарықта 254 нм-де көк түсті флюоресценция беретін птерин қышқылы (2-амино-4-окси-6-птеридинкарбон қышқылы) түзіледі:

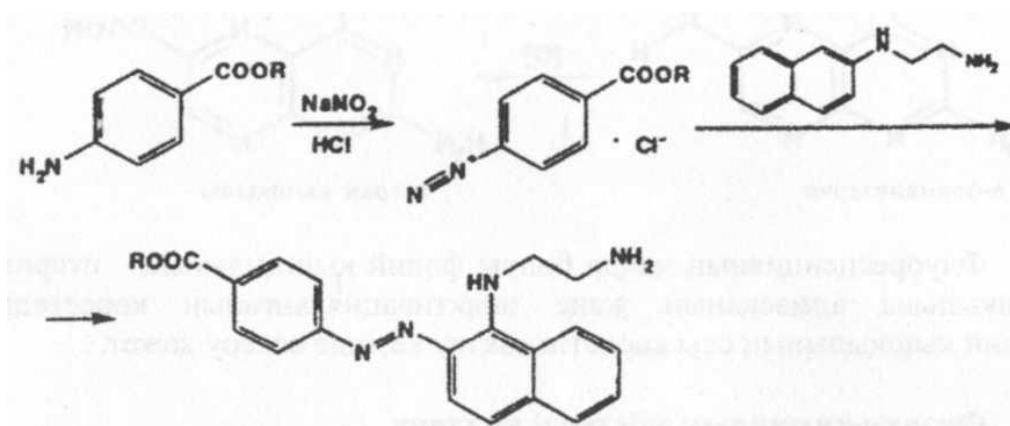
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 78 беті



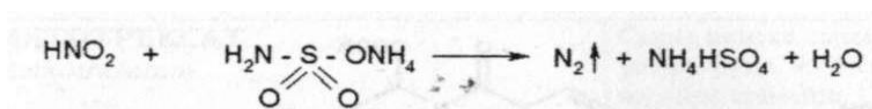
Реакцияны температура ережесін қатаң сақтап отырып жүргізеді (80-85°C). Реактивтің артық мөлшерін сутек пероксидімен жояды.

Метотрексатта фоллий қышқылы сияқты калий перманганатымен тотығып, УК-жарығында ашық-көк түсті флюоресценция береді. Тотықтырғыш ретінде калий хлорат қолданылады.

Гидролиттік ыдырауы және тотығуы фоллий қышқылының спектрофотометр™ әдісімен сандық анықтауында жатыр. Бөлінген п-аминобензоилглутамин қышқылын натрий нитритімен диазоттайды және N - (1-нафтил)- этилендиамин ерітіндісімен азобояу тузеді:



Түзілген азотты қышқылдың артық мөлшерін аммоний сульфатымен бейтараптандырады:

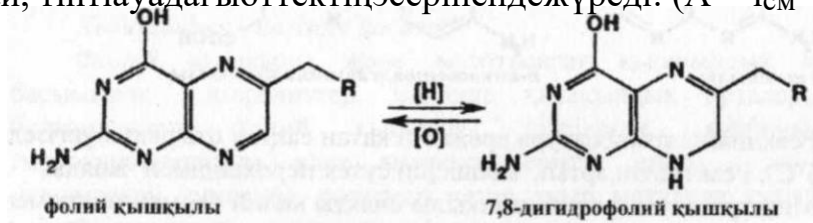


Осы кезде артық калий перманганатының ыдырауы жүреді:

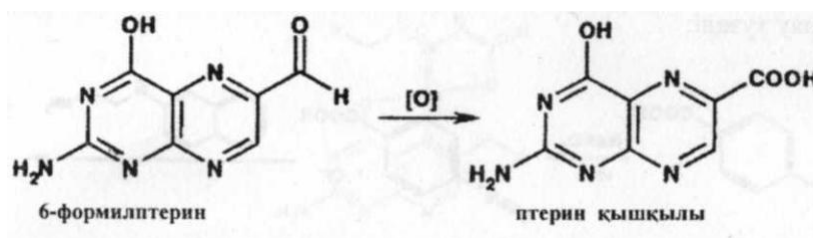


ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 79 беті

Фолийқышқылының полярографиялық сандықанықтауының негізінде оның натрий карбонатын қатысында 7,8-дигидрофолийқышқылына дейін оңай тотықсыздануы жатыр. Кері процесс! өте оңай, тіпті ауадағы оттектің әсерінен де жүреді: ($A^{1\%}_{1\text{см}} = 539$);



Фолийқышқылы қышқылдық қортада УК-жарықтың әсерінен 365 нм толқын ұзындығында тез ыдырайды. Ауадағы оттектің әсерінен птеринқышқылына дейін тотығатын *п*-аминобензоилглутаминқышқылы және 6-формилптеринқышқылы түзіледі:



Флуоресценцияның пайда болуы фолийқышқылының птеринқышқылына аалмасқанын және инактивацияланғанын көрсетеді. Фолийқышқылының осы қасиетін сақтау кезінде ескеру қажет.

Физико-химиялық әдістерді қолдану

Препараттардың талдауында УК- және ИК-спектрлерінің сипаттамасы қолданылады. 0,1 М натрий гидроксидіндегі фолий қышқылының УК-

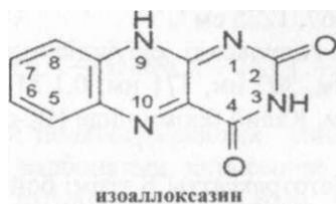
$\lambda = 365 \text{ нм}$

спектрі: $\lambda = 256, 302 \text{ нм}$; $A^{1\%}_{1\text{см}} = 549$; $\lambda = 283 \text{ нм}$ ($A^{1\%}_{1\text{см}} = 539$); $\lambda = 365 \text{ нм}$ ($A^{1\%}_{1\text{см}} = 180$). 0,001% ерітіндінің оптикалық тығыздығының қатынасы, 256 нм-де 365 нм-ге 2,5-тен 3,0-ге дейін болуы керек. Калий бромидінде ИК-спектрі: 1686, 1602, 1636, 1191, 1566, 1225 см^{-1} .

0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісіндегі метотрексаттың УК-спектрі: $\lambda = 256, 302 \text{ нм}$; 0,1 М хлорсутек қышқылында: $\lambda = 243, 307 \text{ нм}$. Калий бромидінде ИК-спектрі: 1600, 1541, 1634, 1405, 1538 см^{-1} .

Сақталуы. Метотрексатты Б тізімі бойынша, фолий қышқылын құрғақ, жарық түспейтін жерде сақтайды.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 80 беті



Изоаллоксазин – бензолдан және птеридиннен тұратын конденсірілген гетероциклді жүйе. Изоаллоксазин В2 дәруменді белсенділігі бар табиғи заттардың – рибофлавин және оның коферментті түрі – рибофлавин моноклеотидтің негізін құрайды.

Рибофлавин (В2 дәрумені) өсімдік және жануар майында кеңінен таралған. Адам ағзасына ең алдыменет және сүт өнімдерімен түседі. Ашытқыда, сүт сарысуында, жұмыртқа ақуызында, етте, балықта, бұршақта, ұрықта, дәнді дақылдардың қабығында кездеседі.

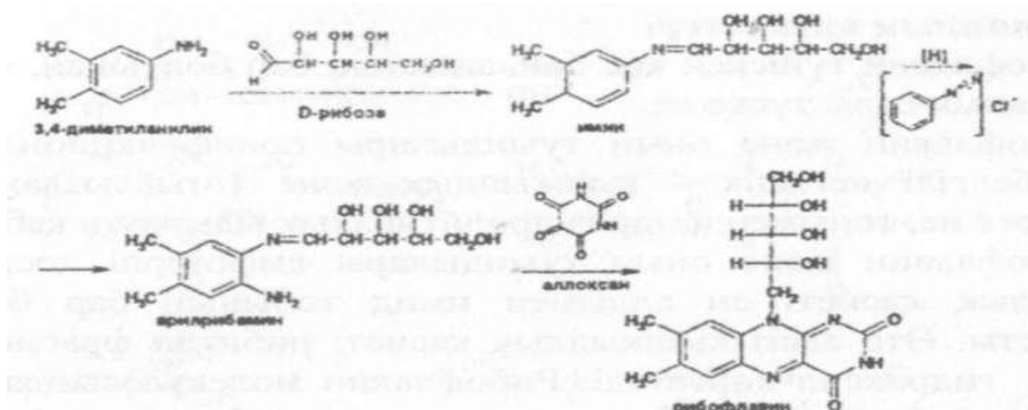
Рибофлавин ағзаға түскен кезде аденоушфосфор қышқылымен әрекеттесіп, флавиномононуклеотид және флавина – дениннуклеотидке айналады. Соңғысы тотығу-тотықсыздану процессін реттелуін және сутегіні тасымалдауға қатысатын қарапайым топ(коферменттер) флавинпротеиндер. Рибофлавин көмірсутек, ақуыз және май алмасу процесстеріне қатысады; сонымен қатар ол гемоглобиннің синтезіне және көздің көру функциясын жақсартуға маңызды рөл ойнайды.

Рибофлавин – моноклеотид, кокарбоксилаза тән, биологиялық әсері бойынша витаминдерге және ферменттерге жақын. фосфорилирленген рибофлавин өнімі бола тұрып, рибофлавин-моноклеотид ағзада рибофлавинге айналатын, дайын кофермент түрін көрсетеді.

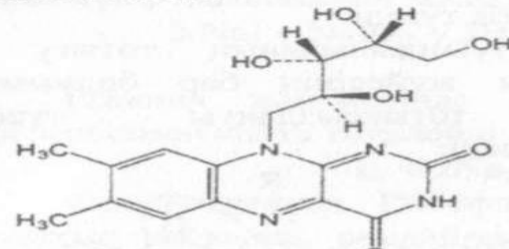
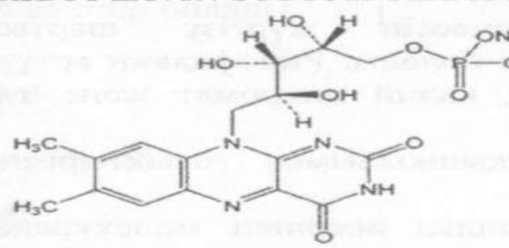
Синтезі

Рибофлавинді 3,4-диметилаланилмен рибозаны конденсациялау арқылы алады. Алынған иминді гидрирлеп, кейін азобайланыс реакциясынан кейін (азотоптың тотықсыздандырылуы) арилрибамин түзіледі және оны аллоксанмен конденсірлейді.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 81 беті



Изоаллоксазин туындыларының физикалық қасиеттері

Дәрілік заттың атауы және химиялық құрылымы	Сипаттама, ерігіштік
РИБОФЛАВИН (ВИТАМИН В₂) <i>Riboflavinum</i> RIBOFLAVIN  7,8-диметил-10-[(2S,3S,4R)-2,3,4,5-тетрагидрокси-пентил]бензо[g]птеридин-2,4-(3H,10H)-дион немесе 6,7-диметил-9-(D-1-рибитил)-изоаллоксазин	Сары немесе қызыл-сары түсті кристалдық ұнтақ. Суда өте аз ериді, 96% спиртте іс жүзінед ерімейді. Меншікті оптикалық айналу: -115 – тен -135-ке дейін (0,05 М натрий гидроксиді ерітіндісіндегі 0,5% ерітінді).
РИБОФЛАВИН НАТРИЙ ФОСФАТЫ <i>Riboflavinum natrii phosphas</i> RIBOFLAVIN SODIUM PHOSPHATE  6,7-диметил-9-(D-1-рибитил)-изоаллоксазин –5- натрий фосфаты	Сары немесе қызыл – сары кристалдық ұнтақ. Суда ериді, 96% спиртте өте аз ериді.

Тазалығын бақылау

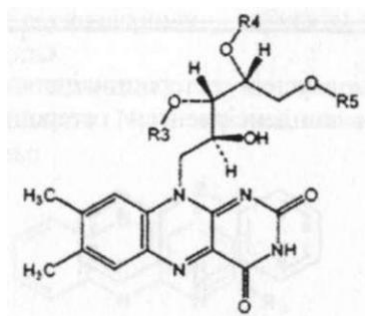
ҚР МФ бойынша рибофлавиндегі люмифлавин қоспасын (0,025 % аспауы керек) ЖКХ әдісімен анықтайды: силикагель, қозғалмалы фазасы – су.

Рибофлавин натрий фосфатындағы тектес қоспаны ЖЭСХ әдісімен анықтайды: хроматографияға арналған октадецилсилипильді

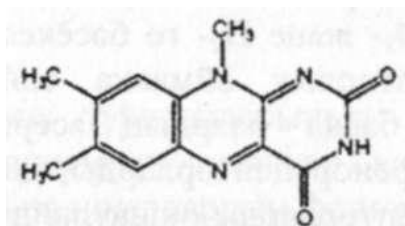
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 82 беті

силикагель:қозғалмалы фазасы:метанол – калий дигидрофосфат ерітіндісі (150:850).

фосфатындағы Рибофлавин натрий қоспалар:



- A. $R, = R_4 = \text{PO}_2\text{H}, R_5 = \text{H}$: Рибофлавин-3',4'-дифосфаты.
- B. $R, = R_5 = \text{GO}_2\text{H}, R_4 = \text{H}$: Рибофлавин-3',5'-дифосфаты.
- C. $R_j = \text{H}, R, = R_5 = \text{PO}_2\text{H}_2$: Рибофлавин-4',5'-дифосфаты.
- D. $R, = R_t = R_s = \text{H}$: Рибофлавин.



Е.7,8,10-Триметилбензо[§]птеридин2,4(3Я,ЮЯ) дион (люмифлавин).

Рибофлавин фосфатындағы бос рибофлавиннің мөлшері 6 %-дан аспауы керек.

Рибофлавин фосфатындағы люифлавин қоспасын ВУ6 стандартты ерітіндісімен салыстырып анықтайды.Препарат түсінің қарқындылығы стандартты ерітінді түсінің қарқындылығынан аспауы керек.

Сақталуы. Рибофлавинді құрғақ, жарық түспейтін жерде сақтайды.

ПТЕРИДИН ТУЫНДЫЛАРЫ

Птеридин – бициклдіконденсірленген жүйе.Пиримединді және пиразинді сақинадан тұрады.Птерин – 2-амино-4-оксиптеридин көптеген табиғи птеридинді қосылыстар негізінде жатыр.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASI «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 83 беті

Птеридин туындыларына дәрумен топтары фоли қышқылы және синтетикалық антидәрумендер (метотрексат және т.б.) жатады.

Фолий қышқылы птеридин фрагментін, п-аминбензой қышқылын және глутамин қышқылын қамтиды.

Птероилді молекула бөліміне глутамин қышқылының бірнеше қалдықтары қосылуы мүмкін (жетіге дейін). Ең белсенді коферментті түрлері:

- 1) 5,6,7,8-тетрагидрофолий қышқылы;
- 2) фолий қышқылы – 5 формил-5,6,7,8-тетрагидрофолий қышқылы;

Фолий қышқылы (дәрумен В₉) – табиғи птеридинді қосылыстар жаңа піскен көкөністерде, көбінесе саумалдықтың жасыл жапырақтарындарында, салаттарда, ірі бұршақтарда, астық тұқымдарда бар. Фолий қышқылының атауы латынның —folium—жапырақ сөзінен шыққан және бұл дәруменнің негізгі локализациясын көрсетеді.

Фолий қышқылы В тобы дәрумендер кешенінің бөлігін құрайды. Амин қышқылы мен нуклеин қышқылының синтезіне қатысады. Көптеген анемия түрлерінде эритропоэзді күшейту үшін, соның ішінде дәрілермен және ионизирленетін радиациялармен шақырылатын анемияларда және лейкопенияларда қолданылады. Құрылымның аз ғана өзгеруі дәрумен белсенділігінің жоғарылауына немес антидәруменді әсерге ие болуына алып келеді.

Метотрексат – антиметаболит, фолий қышқылының антагонисті, фолий қышқылымен дигидрофолат редуктаза ферментімен бәсекелес байланыс жолымен әсер етеді. Созылмалы лимфатикалық лейкопенияны, хориокарциноманы, сүйек саркомасын, бас, мойын, кеуде ісін емдеу үшін қолданылады.

Синтезі

Фолий қышқылын 2,5,6-триамино – 4 оксипиримедин, α.β-дибромпропионды альдегиді және п-аминбензоил –L(+) глутамин қышқылын сандық эквимолекулярлы конденсация жолымен алады:

Метотрексатты үш компонентті конденсация тетрааминопиримидин, трихлорацетон және N – [4-(N- метиламинобензоил)] глутамат барийді қолдану ерекшелік схемасы бойынша алады:

Птеридин туындыларының физикалық қасиеттері

Дәрілік заттардың атауы және химиялық құрылымы

Сипаттама, ерігіштік

Сары немесе сары-қызғылт түсті, иіссіз кристалдық ұнтақ. Жарықта ыдырайды, ылғал тартқыш. Суда іс жүзінде ерімейді, сұйытылған хлорсутек

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASI «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 84 беті

қышқылында аз ериді. Аммиак, карбонат, сілті ерітінділерінде оңай ериді. Балқу т. : 360 °С (ыдырап балқиды). Меншікті оптикалық айналу : +19-дан +20-ға дейін (0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісіндегі 1% ерітінді). Сары немесе сарғыш – қызыл ұнтақ. Суда, 95% спиртте іс жүзінде ерімейді. Сілті және карбонат ерітінділерінде оңай ериді. Балқу т.: 185-204 °С. Меншікті оптикалық айналу : +19-дан +20-ға дейін (0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісіндегі 1 % ерітінді).

Химиялық қасиеттері

Қышқылдық – негіздік қасиеті

Фолий қышқылы және метотрексат қышқылдық қасиеті басымырақ амфолиттер. Бірнеше қышқылдық орталары бар болғандықтан фолий қышқылы сілтілерде, карбонаттарда, гидрокарбонаттарда және аммиакта еритін моно-, ди- және үшалмасқан тұздары, сонымен қатар ауыр металдар тұздарымен ерімейтін кешенді қосылыстарды түзеді.

Птериндегі гидроксил тобының жылжымалы сутек атомы металға алмасады нәтижесінде түрлі түсті ішкімолекулалық тұздар түзіледі:

Гидролиттік ыдырау және тотығу

Фолий қышқылының өзі екендігін анықтау үшін оның сілтілі ортада калий перманганатының қатысында гидролизге ұшырауы және тотығуы қолданылады. Нәтижесінде ультракүлгін жарықта 254 нм-де көк түсті флюоресценция беретін птерин қышқылы (2-амино -4-окси -6-птеридинкарбон қышқылы) түзіледі:

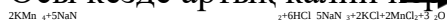
Реакцияны температура ережесін қатаң сақтап жүргізеді (80-85 °С). Реактивтің артық мөлшерін сутек пероксидімен жояды.

Метотрексатта фолий қышқылы сияқты калий перманганатымен тотығып, УҚ-жарығында ашық-көк түсті флюоресценция береді. Тотықтырғыш ретінде калий хлорат қолданылады.

Гидролиттік ыдырауы және тотығуы фолий қышқылының спектрофотометрия әдісімен сандық анықтауында жатыр. Бөлінген п-аминобензоилглутамин қышқылының натрий нитритімен диазоттайды және N - (1 – нафтил)- этилендиамин ерітіндісімен азобояу түзеді:

Түзілген азотты қышқылдың артық мөлшерін аммоний сульфатымен бейтараптандырады:

Осы кезде артық калий перманганатының ыдырауы жүреді:



Фолий қышқылының полярографиялық сандық анықтауының негізінде оның натрий карбонатының қатысында 7,8-дигидрофолий қышқылына дейін оңай

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы	Сәйкест. нөмірі 175	
«Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені	174 беттің 85 беті	

тотықсыздануы жатыр. Кері процессі өте оңай, тіпті ауадағы оттектің әсерінен де жүреді:

Фолий қышқылы қышқылдық ортада УҚ-жарықтың әсерінен 365 нм толқын ұзындығында өте тез ыдырайды. Ауадағы оттектің әсерінен птерин қышқылына дейін тотығатын п-аминобензоилглутамин қышқылы және 6-формилптерин қышқылы түзіледі:

Флуоресценцияның пайда болуы фолий қышқылының птерин қышқылына алмасқанын және инактивизацияланғанын көрсетеді. Фолий қышқылының осы қасиетін сақтау кезінде ескеру қажет.

4 Иллюстрациялық материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

5. Әдебиет (қосымша 1):

6 Бақылау сұрақтары

1. Пиридинкарбон қышқылдарының алу жолдарының табиғи көздері. Тас көмір смалосының қандай фракциясынан никотин және изоникотин қышқылын алады? Реакция теңдеулерін жазыңыз.
2. Никотин қышқылы препаратын оның туындыларынан сілтілік ортада ыдырау реакциясы бойынша қалай ажыратуға болады?
3. Никотин қышқылының амфотерлік қасиетін сипаттаңыз. Реакция химизімін келтіріңіз.
4. Никодиннің хромотроп қышқылымен реакциясын көрсетіңіз.
5. Никотин қышқылындағы 2,6-пиридинкарбон қышқылы қоспасын қалай анықтайды? Реакция химизмін жазыңыз.
6. Пиридин-3-карбон қышқылының химиялық құрылысымен фармакологиялық активтігі арасындағы өз ара байланысты көрсетіңіз. Қышқылдық және негіздік орталарын көрсетіп, химиялық реакцияларды келтіріңіз.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 86 беті

Дәріс №9

1 Тақырыбы: Алкалоидтар, индол және имидазол туындылары

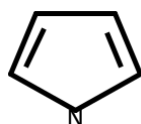
2 Мақсаты: Студенттерге индол және имидазол туындыларының дәрілік препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

3 Дәріс тезистері

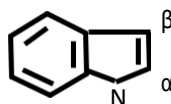
Жоспар:

- индол туындыларының дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері
- индол туындыларының дәрілік препараттарының фармакопоялық препараттары
- индол туындыларының дәрілік препараттарының сапалық реакциялары
- индол туындыларының дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтау
- Имидазол және имидазолин препараттары қатарларының фармакологиялық әсерімен химиялық құрылыстарының арасындағы өзара байланысы.
- Пилокарпиннің химиясы саласындағы И.А. Преображенскийдің еңбегі.
- Пилокарпин гидрохлорид, дибазол, клофелин, метранидазол. Сапасына қойылатын талаптар, дәрі түрлерін және қолданылуына байланысты талдау әдістері.

Индол (бензпиррол) пирролдан және бензолдан тұратын конденсацияланған жүйе:

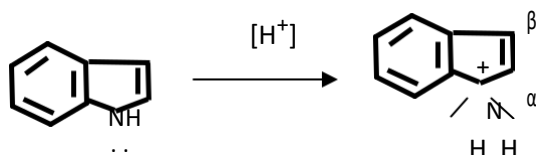


пирролН



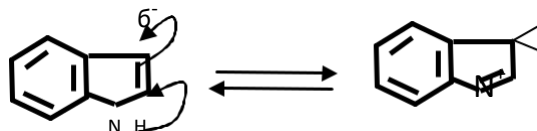
индол

Индол қасиеті бойынша пирролға ұқсас, яғни ол ароматты, негіздік қасиеті жоқ, азот гетероатомы – пирролды, сондықтан NH тобына байланысты әлсіз қышқылдық қасиет көрсетеді. Ауада тез қараяды – тотығады. Ацидофобты – күшті қышқылдан шайырлайды, яғни азот гетероатомының жұп электронына протон қосылып полимеризацияға ұшырап, электронның ароматы скелеті бұзылады:



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 87 беті

ароматты қосылыс ретінде электрофильді орын басу реакциясына оңай ұшырайды әсіресе индолдың пиррол сақинасының β -жағдайында оңай ұшырайды:



Индол туындыларына әртүрлі фармакологиялық әсері бар табиғи және синтетикалық дәрілік заттар жатады:

- резерпин (жылан раувольфия алкалоиды — гипотензивті және нейролептикалық әсер көрсетеді);
- индометацин (синтетикалық жолмен алынған қабынуға қарсы, ыстықты басатын және анальгетикалық қасиеті бар дәрілік заттар);
- триптофан (табиғи амин қышқылы, метаболит);
- серотонин адипинаты (медиатор);
- суматриптин сукцинаты (серотонинге ұқсас дәрілік зат);
- ондансетрон, трописетрон (серотонин блокаторы);
- арбидол (вирусқа қарсы қолданылатын препарат);
- винпоцетин (вазодилатор);
- эрголин туындылары (қара күйе алкалоиды және оның туындылары: дигидроэрготамин, дигидроэргокристин, ницерголин, эргометрин, эрготамин, метилэргометрин, бромкриптин).

Физикалық және химиялық қасиеттері

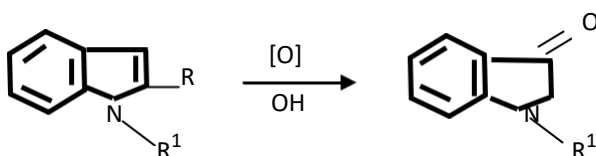
Серотонин адипинаты ақ немесе сұрғылт түсті, индометацин ақ немесе ақ-сарғыш түсті кристалды ұнтақтар, иіссіз, дәмсіз. Серотонин адипинаты және суматриптан суда жеңіл ериді, органикалық еріткіштерде аз ериді, ал индометацин керісінше суда аз ериді, органикалық еріткіштерде ериді.

Өзі екендігін анықтау

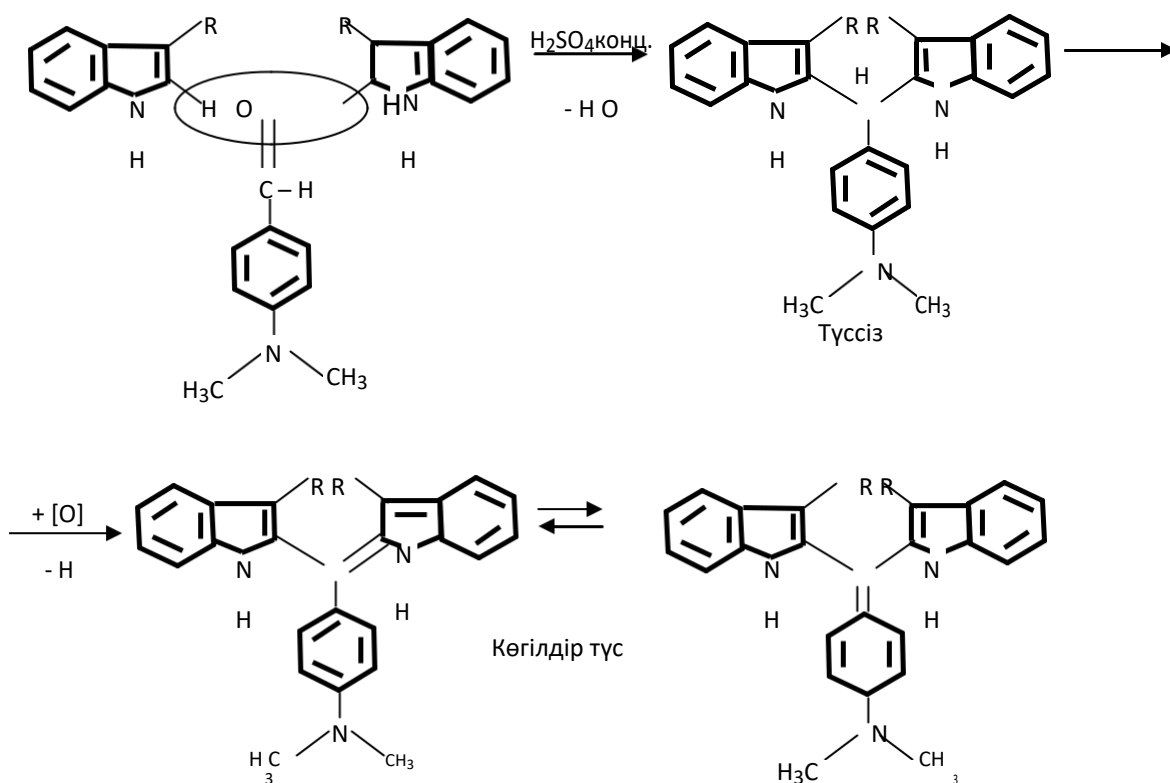
Стандартпен салыстыра отырып, УК және ИҚ аймақтағы спектрофотометрия әдісімен анықтайды.

Жалпы реакциялар:

а) негіздік ортада тотықтырғыштармен индол сақинасының тотығуы:



б) Ван-Урка реакциясы. Бұл реакция негізінде элеткрофильді орын басу реакциясы жатады. Реакцияның реагенті – 4-диметиламинобензальдегид. Сынақ концентрлі күкірт қышқылы және темір (III) хлориді (тотықтырғыш) қатысында жүреді:



Бұл реакцияны 2 және 3 жағдайы бос индол туындылары береді. Сондықтан индометацин бұл реакцияны бермейді. Резерпин қышқылдар қатысында C сақинасы ашылып, 2 жағдайы босаған соң береді.

Реакция өнімі 2 түрлі формада түзіледі. Реакция өнімінің түсі реакцияның жүру жағдайына және бастапқы заттарының химиялық құрылысына байланысты өзгереді. Бұл реакцияны басқа альдегидтермен де жүргізуге болады. Мысалы үшін, резерпинге хлорсутек қышқылы қатысындағы ванилинмен жүргізуге болады.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 89 беті

Өзіне тән реакциялар

Серотонин адипинаты

- а) ауыр металл тұздарымен комплексті қосылыстар түзу (серотонин 2 молекуласы қосылады).
- б) фенолдық гидроксилға тән реакциялар.
- в) екіншілік аминге тән реакциялар (натрий нитритімен сілтілік ортада нитрозо-қосылыстар түзу).
- г) біріншілік аминге тән реакциялар (аммиак бөлінгеннен кейін нингидринмен реакция).

Индометацин

Индометациннің химиялық қасиеті және талдау әдістері құрамындағы карбоксил, амид, метокси топтарына байланысты жүреді.

Қышқылдық-негіздік қасиеттері. Индометацин құрамындағы карбоксил тобына байланысты ОН қышқыл тобына жатады ($pK_a - 4,5$, яғни сірке қышқылынан да төмен $pK_a - 4,2$).

Ол сілті және аммиак ерітінділерінде еріп, тұздар түзеді. Индометацинді метанолда ерітіп сілті қосқан кезде ионизациялану және электрондық тығыздықтың өзгеруіне байланысты сары түске боялады.

Индометациннің қышқылдық-негіздік қасиетіне байланысты (Cu^{2+} және Fe^{3+}) иондарының ауыр металдарымен ерімейтін боялған тұнба түрінде комплексті тұздар түзеді.

Гидроксам сынағы амид тобына байланысты гидроксам сынағын береді.

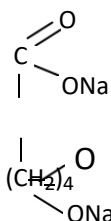
Марки реактивімен 5 жағдайдағы метокси топқа байланысты арилметан бояуын түзеді.

Индометациннің қышқылдық қасиеті оның сандық мөлшерін алкалметрия әдісімен анықтауда қолданылады. Еріткіштері – ацетон және метанол, оларды алдымен көміртегі оксидінен (IV) азотты жіберу арқылы тазартқан соң қолданады. Титрант ретінде 0,1 М натрий гидроксиді азот ағынында қолданылады. Индикаторы - фенолфталеин.

Сандық мөлшерін анықтау

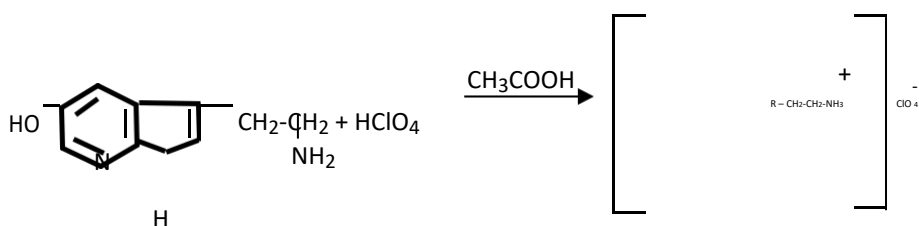
Серотонин адипинаты

- 1) адипил қышқылы қалдығы бойынша екі рет алмасқан тұз түзіледі



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 90 беті

2) сусыз ортада әлсіз негіз ретінде нейтрализация әдісімен анықтау



3) ФЭК (фенольнолдық гидроксил бойынша азобояу реакциясының түзілуі).

Индометацин

Сусыз ортадағы нейтрализация, ацетонда ерітіп, сірке қышқылы қалдығы бойынша титрленеді.

Имидазол туындыларының дәрілік препараттарын талдау

Имидазол туындысы немесе 1,3-дiazол, яғни 1,3-жағдайда 2-гетероатом азоты бар гетероциклді жүйе. 1 жағдайдағы азот – пирролды оның жұп электрондары қабысқан қос байланыспен байланысып оның жылжымалдылығын көрсетеді, яғни қышқылдық қасиетін анықтайды. Ал 3 жағдайдағы азот – пиридинді, бұл оның негізділігін көрсетеді, яғни жұп электрондары 3 жағдайдағы азот атомында жиналған.



Бұл топқа медицинада қолданылатын әртүрлі химиялық құрылысы бар дәрілік заттар кіреді.

Пилокарпин гидрохлориді атропиннің антагонисті, яғни көз қысымын төмендетеді, қарашықты жиырады, сонымен қатар ішек атониясын, нефритті емдеуде және тер бөлінуін күшейтеді. Молекуласы 2 циклден тұрады: имидазол сақинасы және 4,5-дигидрофураноннан (лактон) тұрады оның 3,4 жағдайында 2 хиралды центрі бар. Пилокарпин табиғи алкалоид.

Бензимидазол гидрохлориді (дибазол), метронидазол және клонидин гидрохлориді (клофелин) – синтетикалық дәрілік заттар.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 91 беті

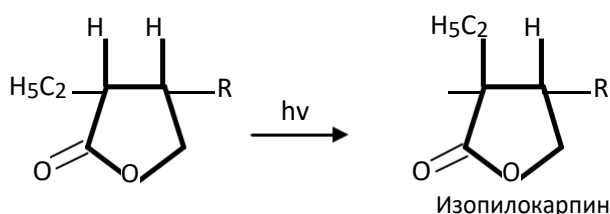
Дибазол гипотензивті дәрілік зат, қан тамырларын кеңейтетін және спазмолитикалық әсер көрсетеді. Иммуностимуляторлық активтігі бар, соңғы кездерде гриппті емдеуде қолданылады.

Клофелин тез және күшті гипотензивті әсер көрсететін дәрілік зат, анальгезиялық және седативтік әсері жоғары. Дәрігердің ұсынысымен ғана қолдануға болады. Дозасын жоғарлату коллапс, естен тануды тудырады.

Метронидазол құрамындағы нитротопқа байланысты микробқа қарсы және паразиттерге қарсы амебиоз, лямблиоз, трихомоноз ауруларын емдеуде қолданылады. *Trichomonas vaginalis* және басқа да қарапайымдыларды емдеуде қолданылады. Ішке қолданғанда оңай сіңіріледі, бауырда көптеп жиналады. Зәрмен 1-2 тәулік аралығында толық шығарылады. Анаэробтарға қарсы улылық әсер көрсетеді, себебі олар белок құрамындағы нитротопты тотықсыздандыру үшін қолданылатын төмен тотығу-тотықсыздану қасиеті бар электрондарды тасымалдаушы зат ретінде қолданылады. Тотығу-тотықсыздану қасиеті бар метронидазол ДНК-мен қосылып, спиральды бұзуға және макромолекуланың деградациясына қатысады.

Физикалық және химиялық қасиеттері

Бұл топтағы дәрілік заттар сыртқы көрінісі бойынша ақ кристалды ұнтақтар. Бендазол гидрохлоридінің түсі сұрлау, ал метронидазол жасылдау болып келеді. Пилокарпин гидрохлориді және клонидин гидрохлориді суда жеңіл ериді. Дибазол және метронидазол суда аз ериді. Барлық дәрілік заттар УК және ИҚ аймақтағы спектрлерді жұтады. Пилокарпин гидрохлориді оптикалық активті зат болғандықтан меншікті айналу бұрышымен сипатталады. Пилокарпин және метронидазол фотолабильді. Пилокарпин жарықта изомерленіп, изопилокарпинге айналады, сонымен фармакологиялық активтігі төмендейді:



Қышқылдық-негіздік қасиеттері

Имидазол туындылары әлсіз қышқылды негіздер. Олардың минералды хлорсутек қышқылымен тұздары гидролизге оңай ұшырап, қышқыл орта береді. Сондықтан сапасын бақылағанда қышқылдылығы және рН анықталады. Бұл топтағы дәрілік заттар негіздік қасиетіне байланысты

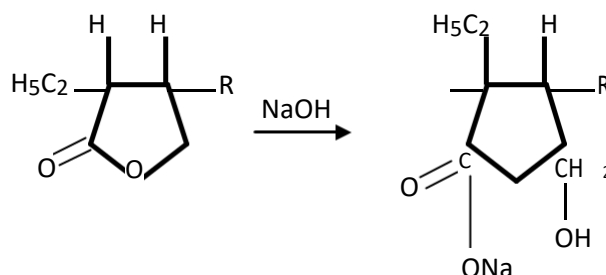
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 92 беті

жалпы алкалоидтық реактивтермен ерімейтін комплексті тұздар береді. Бендазол гидрохлориді йод ерітіндісі мен қышқыл ортада қызғылт-күміс түсті полийодид түзеді. Бұл реакцияны бендазол гидрохлоридінің өзі екендігін анықтауда қолданылады. Бендазол гидрохлориді және клонидин гидрохлоридінің NH қышқылдық центрі бар, сондықтан олар Ag^+ и Co^{2+} иондарымен тұздар түзеді.

Бендазол гидрохлоридінің күміс иондарымен ақ тұнба түзуі хлорсутек қышқылы қалдығындағы хлорид иондарды анықтауда қолданылады. Алдымен негізді аммиак ерітіндісімен тұндырып одан соң сүзіп, азот қышқылымен қышқылданған сүзгіде хлорид ионды күміс нитратымен анықтайды.

Гидролиздік ыдырау реакциялары

Бұл қасиеті алдымен пилокарпин гидрохлоридіне тән, себебі құрамындағы лактон сақинасына байланысты. Негіздік ортада пилокарпин гидрохлориді изомеризацияға ұшырап, яғни активтігі жоғалып сақина ашылады:



Пилокарпин гидрохлориді лактон сақинасына байланысты гидроксам сынағын береді. Клонидин гидрохлоридінде негіздік ортада имидазол сақинасы ашылады.

Өзіне тән реакциялар

Пилокарпин гидрохлориді Хечка сынағы деп аталатын реакцияға түседі. Бұл реакция бойынша пилокарпин негізі хром пероксидімен (CrO_5) комплексті тұз түзеді. Пилокарпин гидрохлоридіне төмендегі реактивтерді қосады: күкірт қышқылы, калий дихроматы, сутек асқын тотығы және хлороформ. Осы кезде надхром қышқылдары және хром пероксиді түзіледі, олар пилокарпин негізімен қосылып көк-күлгін түске боялған хлороформда еритін комплексті тұз түзеді. Бұл реакцияны басқа да органикалық негіздер береді (эфедрин, антипирин).

Дибазолдың негіздік қасиеті 3 жағдайдағы азотқа байланысты жүреді, бірақ оның электрондық тығыздығы бензол сақинасына қарай ығысқан, сондықтан оның негізділігі төмен. NH тобы (1 жағдай) әлсіз қышқылдық

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 93 беті

қасиет көрсетеді. Толығымен қарағанда дибазол әлсіз негіз, сондықтан күйдіргіш сілтілермен ғана емес, аммиак ерітіндісімен де оңай тұндырылады. Азоты негіз ретінде йод ерітіндісімен қызғылт-күміс түсті комплексті (перйодид) түзеді. Дибазолдың қышқылдық қасиетіне байланысты күміс нитратымен ақ тұнба, ал кобальт нитратымен көгілдір түс береді. хлорид ионын анықтау үшін алдымен дибазолды аммиак ерітіндісімен тұндырып, фильтратта хлоридтерді анықтайды. Сандық мөлшерін анықтауда әлсіз негіздік қасиеттері ескеріледі.

Метронидазолға азбояу реакциясы тән, яғни құрамындағы ароматтық қасиеті бар нитротопты амин тобына дейін тотықсыздандырғаннан кейін азобояу реакциясы жүреді.

Сандық мөлшерін анықтау

1. Сусыз ортадағы қышқылдық-негіздік титрлеу (субстанциялар). Ортасы – сусыз сірке қышқылы (немесе құмырсқа қышқылы), титрант – 0,1 М хлор қышқылы. Хлорид ионды сынап ацетатымен немесе сірке ангидридмен байланыстырады. Барлық заттар бір қышқылды негіздер ретінде титрленеді.

2. Аликалиметрия (дәріхана жағдайында). Хлорсутек қышқыл қалдығы бойынша негізбен титрленеді. Пилокарпин гидрохлориді және клонидин гидрохлоридін титрлеу кезінде бөлінетін органикалық негіздерді хлороформмен ығыстырады.

Дибазолды титрлеу кезінде де хлороформ қосылады, себебі оның NH қышқылдық орталығы натрий гидроксидімен реакцияға түсіп, титрлеу нәтижесін жоғарлатуы мүмкін.

3. Физика-химиялық әдістер:

– УК аймақтағы спектрофотометрия.

ФЭК әдісі (пилокарпин гидрохлориді – гидроксам сынағы

4 Иллюстрациялық материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

5.Әдебиет (қосымша 1):

6 Бақылау сұрақтары:

1. Индол туындыларының қатарының химиялық құрылыстары мен фармакологиялық әсерінің арасындағы өзара байланыс.
2. Серотонин адипинаттың, индометациннің латынша және рациональдық аттарын, химиялық формулаларын жазыңыздар.
3. Препараттардың тотығу-тотықсыздану қасиеттері және алу жолдары.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 94 беті

4. Серотонин адипинат, индометацин – препараттарының рациональдық аттарын, құрылыстық формулаларын жазыңыздар.
5. Индометацин – препараттарын алудағы биохимиялық алғы шарт.
6. Серотониннің тұзын неге минералдық қышқылдардан емес, органикалық қышқылдардан алады?
7. Серотонин адипинаты индометациннен қандай физикалық параметрлері (ерігіштігі, иісі, т.сі ж.т.б.) арқылы ажыратуға болады?
8. Мына препараттардың: пилокарпин гидрохлоридінің, клофелиннің, дибазолдың, метронидазолдың латынша, рационалдық аттарын, формулаларын жазыңыздар.
9. Имидазол және имидазолин қатарының химиялық құрылысымен фармакологиялық әсерінің өзара байланыстылығы.
10. Пилокарпин гидрохлоридінің алу жолдарын жазыңыздар.
11. Алу жолдарына байланысты пилокарпин гидрохлоридіне қандай қоспалар болуы мүмкін және оларды қалай анықтайды?
12. Метронидазолдың, клофелиннің, дибазолдың синтезі. Реакция теңдеулерін жазыңыздар.
13. Метронидазолдың және дибазолдың дәрілік препараттарының сапалылығын қалай анықтайды?
14. Имидазол және имидазолин туындыларының дәрілік препараттарын сыртқы түрі және ерігіштігі бойынша ажырату мүмкін бе?
15. Клотримазол, нафтизин, галазолин, мотилиум дәрілік препараттарының физикалық және химиялық қасиеттері. Сапасына қойылатын талаптар. Талдау әдістері.
16. Гистаминнің дәрілік зат ретінде қолданылуы. Физикалық және химиялық қасиеттері. Сапасына қойылатын талаптар. Талдау әдістері.
17. Гистамин туындыларының дәрілік препараттарын талдау: супрастин, ранитидин, фамотидин.

Дәріс №10

1 Тақырыбы: Тропан туындыларының дәрілік препараттарын талдау

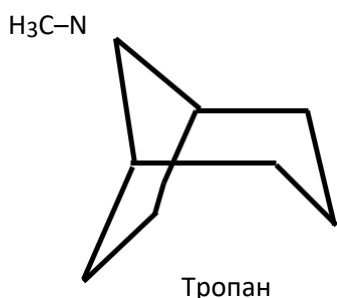
2 Мақсаты: Студенттерге тропан туындыларының дәрілік препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

3 Лекция тезісі

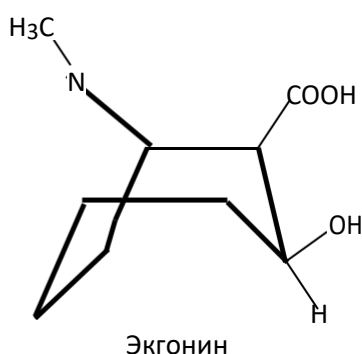
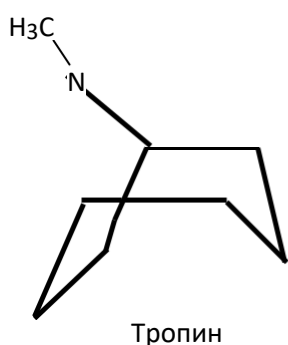
Жоспар:

- тропан туындыларының дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері
- тропан туындыларының дәрілік препараттарының фармакопоялық препараттары
- тропан туындыларының дәрілік препараттарының сапалық реакциялары
- тропан туындыларының дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтау

Бұл топтағы дәрілік заттарға құрылымында 8-метил-8-азабицикло-[3,2,1]октаннан тұратын алкалоидтар және оның синтетикалық аналогтары жатады. Тропан – пирролидин және пиперидиннен тұратын конденсацияланған бициклді қосылыс:



Тропан тобының алкалоидтары екі топқа бөлінеді: 1) аминоспирт - тропин туындылары (атропин, гиосциамин, скополамин); 2) оксиамино қышқыл - эггонин туындысы (кокаин):

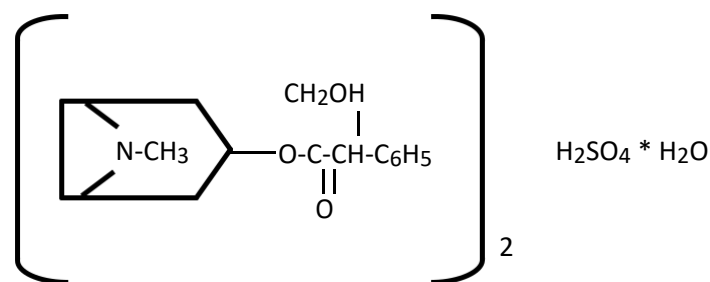


Тропиндегі спирттік топ аксиальді жағдайда, ал эггонинде экватореальды жағдайда орналасқан. Бұл топтағы дәрілік заттардың кеңістіктегі құрылысы олардың фармакологиялық әсерімен тығыз байланысты. Мысалы, тропин туындылары антихолинергиялық әсер көрсетсе, ал кокаин туындылары жергілікті жансыздандырғыш және наркотикалық әсер көрсетеді. Химиялық құрылысы бойынша тропан

туындылары әртүрлі органикалық қышқылдардың (троп қышқылы, миндаль, бензой қышқылы т.б.) спирттермен байланысқан күрделі эфирлері.

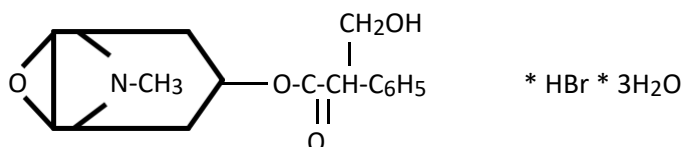
Тропан туындылары

Бұл топтағы дәрілік заттар м-холиноблокаторлық әсер көрсетіп, үлкен 3 топқа бөлінеді: табиғи туындылары, синтетикалық және жартылай синтетикалық, қышқылдық фрагменті бойынша модификацияланған жартылай синтетикалық туындылары және спирттік және қышқылдық фрагменті бойынша модификацияланған туындылары.



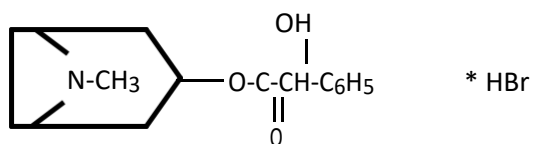
Atropinisulfas

– d,l-троп қышқылының тропин эфирінің сульфаты моногидрат



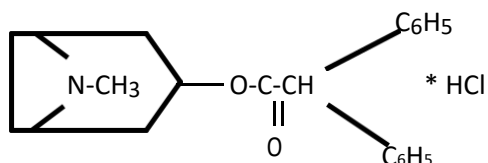
Scopolamini hydrobromidum

Троп қышқылының скопин эфирінің – l- гидробромиді 3-гидраты



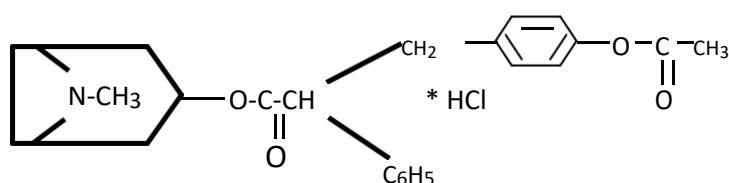
Homatropini hydrobromidum

– d,l-миндаль қышқылының тропин эфирінің гидробромиді



Tropacinum

Дифенил сірке қышқылының тропин эфирінің гидрохлориді



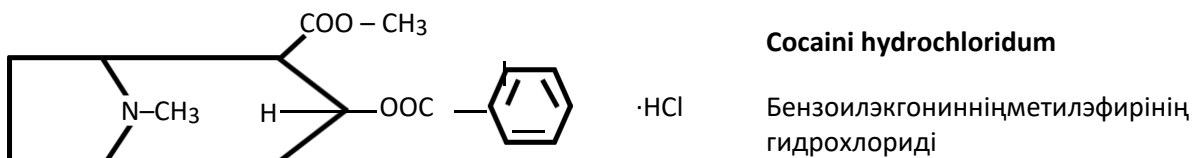
Tropafenium

α-фенил-β-(пара-ацетоксифенил)-пропион қышқылының тропин

Экгонин туындылары

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы	Сәйкест. нөмірі 175	
«Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені	174 беттің 97 беті	

(*Erythroxylon coca*) өсімдігінде эггонин туындысының бірнеше алкалоиды кездеседі, дәрілік зат ретінде медицинада кокаиннің хлорсутек қышқылы туындысы ғана қолданылады:

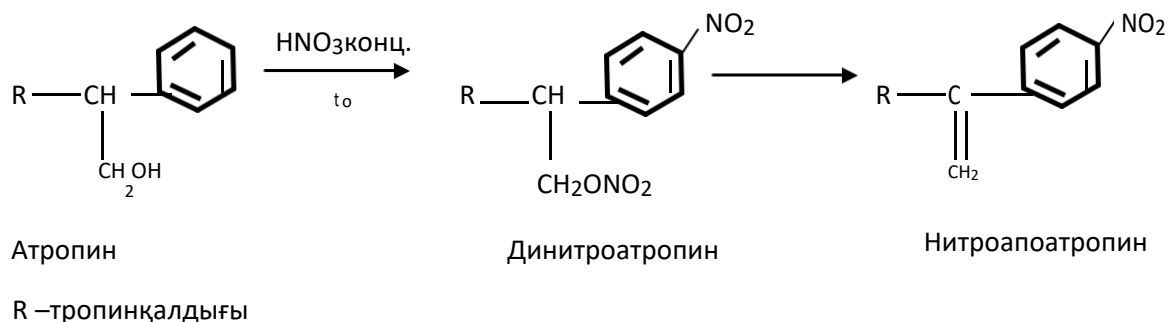


Химиялық қасиеттері және талдау әдістері

Жоғарыда көрсетілген тропин және эггонин туындыларының дәрілік препараттары үшіншілік және төртіншілік аммонийлік негіздердің тұздары болып табылады, сондықтан олар жалпы алкалоидтық тұндырушы реактивтермен реакцияға түседі. Тропан туындыларының дәрілік препараттарының ерімейтін негіздерін бөліп алу үшін, аммиак ерітіндісін қосады. Сілтілерді қосуға болмайды себебі күрделі эфир ретінде олар гидролизге ұшырап кетеді.

Күрделі эфир тобына байланысты бұл препараттар гидроксам сынағын береді, гидролиздік ыдырауға және переэтерификацияға ұшырайды.

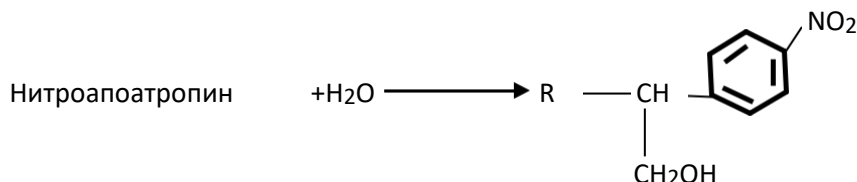
Витали-Морен реакциясы – ароматты қышқылдардан құралған күрделі эфирлерге тән реакция. Бұл механизмді атропинге байланысты көрсетейік: кептіргіш чашкаға дәрілік заттың аздаған мөлшерін қосып оған 3-4 тамшы концентрлі азот қышқылын қосып буландырады. Одан қалған қалдыққа калий гидроксидінің спирттік ерітіндісін және ацетон қосқанда көгілдір тұнба түзіледі:



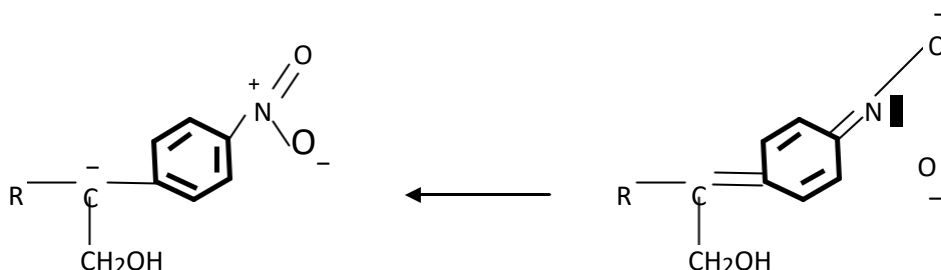
Препаратты концентрленген азот қышқылымен қыздырғанда ароматты сақинаның 4-жағдайдайы нитрленеді, сонымен қатар спирттік гидроксил

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы	Сәйкест. нөмірі 175	
«Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені	174 беттің 98 беті	

этерификацияға ұшырайды. Қатаң жағдайдағы түзілген динитроатропиннен нитроатропин және су бөлінеді. Ол сілтілік ортада қайтадан суды қосып алып нитроатропинге айналады:



Нитроатропин сілтілік ортада мезомерлік азооксанолды типтегі бояу түзеді:



Бұл реакцияны 1881 жылы Витали ашқан, кейіннен Моренмен модификацияланған. Реакцияның ацетон қосылмаған жағдайда сезімталдығы аз, бірақ, өзіне тән реакция. Бұл реакция күрделі эфирлерде емес тек қышқылдарда жүреді (троп, миндаль, дифенилсірке қышқылдары).

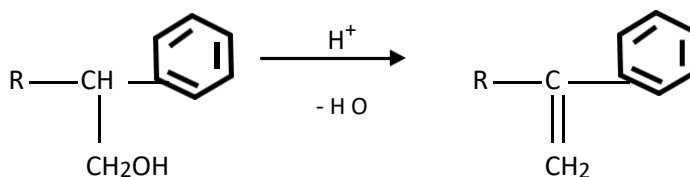
Жеке дәрілік заттарды талдау

Атропин

Атропин табиғи солға бұратын алкалоид **гиосциаминнің** рацематы. Препараттың рацемизацияға ұшырау жылдамдығы оның рН-на, еріткіштерге, температураға тәуелді. Яғни, рН мәнін және температураны полярлы еріткіштер қатысында жоғарылату оның тез рацемизацияға ұшырауына әсер етеді.

рН-тың 3,0-4,0 аралығында атропин күрделі эфир ретінде тұрақты.

Белгілі жағдайда атропин дегидратацияға ұшырап апоатропин түзеді:

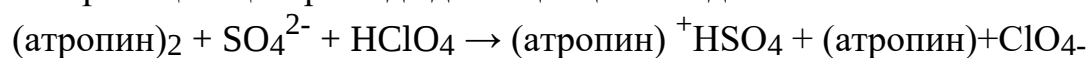


Апоатропин

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 99 беті

Мемлекеттік фармакопеяның талабы бойынша атропинде апоатропин өзіне тән қоспа ретінде анықталады.

Сандық мөлшерін анықтау атропинді МФ басылымы бойынша сусыз ортадағы нейтрализация әдісімен анықтайды. Мұзды сірке қышқылында ерітіп 0,1 М хлор қышқылымен титрлейді. Бұл әдістің ерекшелігі сульфаттар мұзды сірке қышқылы қатысында біріншілік сатыда ғана титрленеді. Мұның себебі екі негізді күкірт қышқылы протогенді еріткіш қатысында біріншілік сатыда ғана күшті қышқыл ретінде диссоциацияланады:



Скополамин гидробромиді

Скополамин аминоскопиннен және троп қышқылынан тұратын күрделі эфир. Скопиннің тропиннен ерекшелігі 6 және 7 көміртек атомдар арасындағы эпокси топқа байланысты. Скополамин оптикалық активті, сондықтан оның айналу бұрышы анықталады. МФ басылымы бойынша өзі екендігін анықтауда Витали-Морен реакциясы қолданылады.

Сандық мөлшерін анықтау сусыз ортадағы нейтрализация, мұзды сірке қышқылы және сынап ацетаты қатысында жүреді.

Гомотропин гидробромиді

Бұл жартылай синтетикалық дәрілік зат, d,l-миндаль қышқылынан және спирт тропиннен тұратын күрделі эфир. Атропиннен және скополаминнен айырмашылығы Витали-Морен реакциясын бермейді. Мұның себебі миндаль қышқылындағы спирттік гидроксил тотығуға бейім, яғни азот қышқылының әсерінен ол кетонға дейін тотығады. Сондықтан ароматты сақинаның 4-жағдайы нитрленбейді, оксанол бояуы түзілмейді.

Витали-Морен реакциясы жүруі үшін препараты алдын ала спирттік топты блоктирлеп сірке ангидридмен ацетилдейді.

Гомотропиннің ерекшелігі оның қышқылдық қасиет көрсетуінде. Препараттың ерітіндісіне калий гидроксиді ерітіндісін қосқанда негізі тұнбаға түседі. Реактивтің артық мөлшерінде тұнба ериді. Сонымен қатар гомотропиннің өзі екендігін анықтауда иод ерітіндісімен реакция қолданылады.

Сандық мөлшерін анықтау сусыз ортадағы нейтрализация әдісі қолданылады (сынап ацетаты қатысында жүреді).

Тропагин және тропafen

Бұл препараттар синтетикалық дәрілік заттар - дифенилсірке қышқылынан және α-фенил-β-(парацетоксифенил) пропион қышқылынан

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 100 беті

тұратын күрделі эфирлер .Екі препарат та Витали Морен реакциясын береді. Тропафеннің тропациннен айырмашылығы ол 2 күрделі эфир тобы бойынша оңай гидролизге ұшырайды. Гидролиз өнімінің біреуін (сірке қышқылы) этил спиртімен этерификациялап, түзілген этилацетаты иісі бойынша анықтайды.

Екі препаратың да сандық мөлшерін сусыз ортадағы нейтрализация әдісімен анықтайды.

Кокаин гидрохлориді

Препарат эггонин амин қышқылының күрделі эфирі. Алкалоид құрылысын зерттеу және ондағы анестезиофорлы топты табу жергілікті жансыздандырғыш әсері бар дәрілік заттарды табудың бағытталған синтезін табуға жол ашты (новокаин, дикаин, тримекаин)

МФ басылымының талабы бойынша кокаиннің өзі екендігін анықтау үшін перэтерификациялау және калий перманганатымен кристалдар түзу реакциясы қолданылады. Перэтерификациялау үшін кокаинді концентрлі күкірт қышқылымен қыздырады, өзіне тән иісі бар метилбензоаттың иісі шығады. Екінші реакция бойынша калий перманганаты ерітіндісімен әсер еткенде өзіне тән кристалдар пайда болады. Осы реакция бойынша кокаинді басқа синтетикалық анестетиктерден ажыратуға болады.

Сандық мөлшерін анықтау кокаин гидрохлоридінің сандық мөлшерін сусыз ортадағы нейтрализация әдісімен анықтайды.

4 Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

5 Әдебиет (қосымша 1):

6 Бақылау сұрақтары

1. Атропин және оның аналогтарының жалпы құрылысы.
2. Тропан туындыларының химиялық құрылысы мен биологиялық белсенділігі арасындағы өзара байланысы.
3. Тропан туындыларының дәрілік препараттарының – хинолитик -алық және жергілікті жансыздандырғыш заттар түрінде қолданылуы.
4. Изомерия түрлері, олардың биологиялық белсенділігіне әсері.
5. Тропан туындыларының дәрілік препараттары: атропин сульфаты, гоматропин гидробромиді, тропацин, апрофен, тропafen, кокаин гидрохлориді.
6. Тропан туындыларының дәрілік препараттарының қышқылдық-негіздік, тотығу-тотықсыздану қасиеттері.
7. Өзі екендігін және сандық мөлшерін анықтайтын жалпы және жеке реакциялар

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 101 беті

8. Тропан туындыларының дәрілік препараттарының қолданылуы және сақтау жағдайлары.
9. Атропин сульфатының, гоматропин гидробромидінің, скополамин гидробромидінің, тропациннің жалпы және бір-бірінен ажырататын фрагменттерін көрсетіңіз.
10. Холинолитиктер мен жергілікті жансыздандырғыш дәрілік заттардың алу жолдары.

Дәріс №11

1 Тақырыбы: Алкалоидтар, хиолин туындылары

2 Мақсаты: Студенттерге алкалоидтар хиолин туындыларының дәрілік препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

3 Лекция тезисі

Жоспар:

- хиолин туындыларының дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері;
- фармакопоялық препараттары;
- идентификациялау;
- сандық мөлшерін анықтау

Хиолин туындыларының дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері

Хиолин – бензопиридин – хинуклидинмен бірге хин ағашында хинин

алкалоиды түрінде кездеседі. Хин ағашының қабығында хининнен басқа 30 алкалоидтар кездеседі.

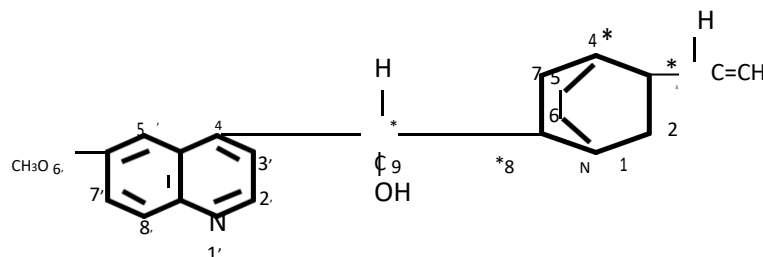
1972 ж. А. Фуркруа және 1809 ж. Л. Воклен хин ағашының қабығынан алынған таартылмаған алкалоид суммасынан «хин»препаратын медицинаға ендірді. 1842 ж. Ш. Жерар хинин гидролизі кезінде хиолинді алды. Хининнің өзіндік формуласын 1880ж. Кениг және З. Скрауп анықтады. Хининнің құрылысы анықталғаннан кейін малярияға және антибактериалдық қасиеті бар дәрілік заттарға мақсатты бағытталған синтездер жүргізілді.

Хиолин туындыларын үлкен 4топқа бөлуге болады: **цинхонан, 8-оксихиолин, 4-аминохиолин және 4-хиолин туындылары.**

Цинхонан гетероциклды жүйесі хининнің және оның оптикалық изомері хинидиннің химиялық құрылысымен сипатталады. Цинхонан хиолин ядросының метиленді көпір арқылы байланысқан хинуклидин

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы	Сәйкест. нөмірі 175	
«Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені	174 беттің 102 беті	

сақинасынан тұратын, винил тобы бар күрделі қосылыс. Хинуклидин фрагменті 3 ассиметриялық көміртегі атомынан тұрады:



Фармакопоялық препараттары

Chinini hydrochloridum (гидрохлорид 9-окси-6'-метоксицинхонана дигидрат немесе 6'-метоксихинолил-(4')-[5-винилхинуклидил-(2)]-карбинол гидрохлоридінің дигидраты) – хинин · HCl · 2H₂O;

Chinini sulfas (сульфат 9-окси-6'-метоксицинхонан дигидраты немесе 6'-метоксихинолил-(4')-[5-винилхинуклидил-(2)]-карбинол сульфаты, дигидрат) – хинин · HCl · 2H₂O;

Chinini dihydrochloridum (дигидрохлорид 9-окси-6'-метоксицинхонан дигидраты немесе 6'-метоксихинолил-(4')-[5-винилхинуклидил-(2)]-карбинол дигидрохлориді) – хинин · HCl;

Хинин (және оның оңға бұратын изомері хинидин) 9-Окси-6'-метоксицинхонан болып табылады. Хининде 4-ші ассиметриялық көміртегі атомы бар. Хинин екі қышқылды негіз болғандықтан бір немесе екі алмасқан тұздар түзеді. Негіздік орталығының басым бөлігі хинуклидин сақинасында орналасқан, онда бөлінбеген электрон жұбы азот гетероатоында жиналған.

Хинин препараттары малярияға қарсы және антипиретикалық қасиеті бар дәрілік заттар. Хинин сонымен қатар жатыр бұлшықетінің стимуляторы.

Хинидин – антиаритмиялық дәрілік зат.

МФ-ға хинин гидрохлориді, хинин сульфаты и хинин дигидрохлориді енгізілген.

Идентификациялау

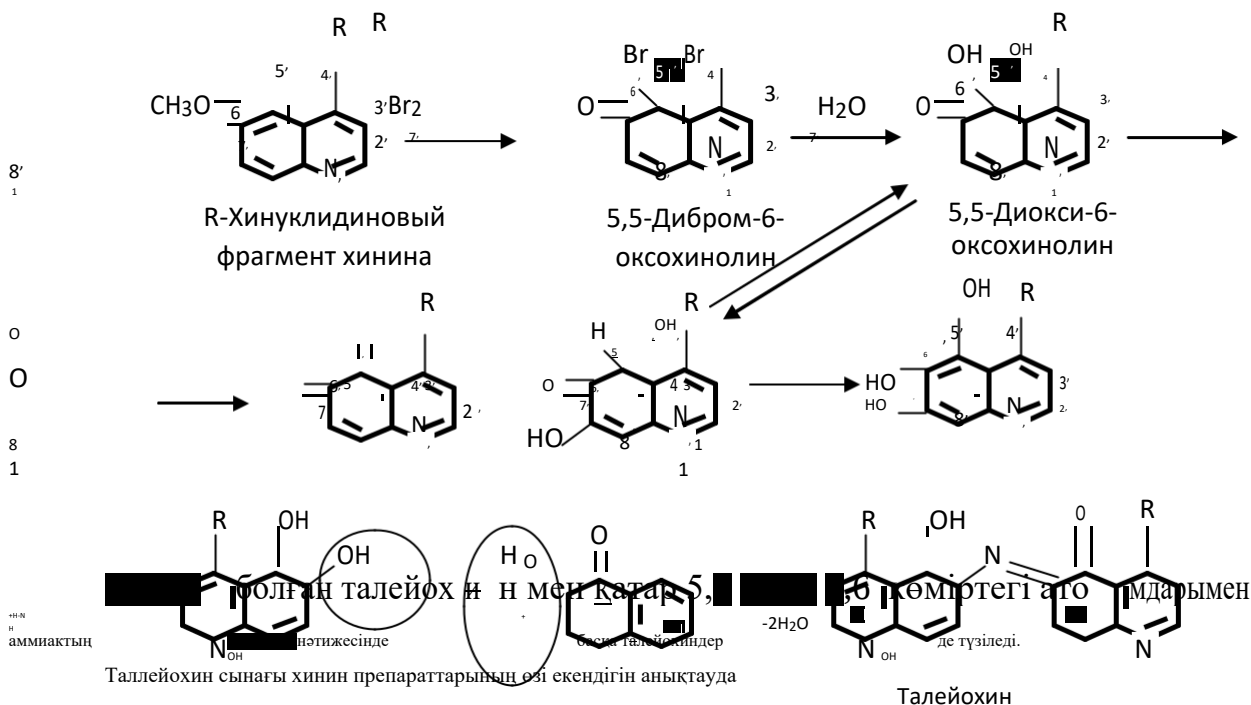
Хинин препараттары азотты негіздің тұздары болғандықтан жалпы алкалоидтық тұндыру реактивтерімен түсті тұнбалар береді.

6'-метоксицинхонан туындыларының жалпы реакциялары талейохин сынағы болып табылады. 6'-жағдайдағы орынбасушылары жоқ хин

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 103 беті

ағашының басқа алкалоидтар бұл реакцияны бермейді. Реакцияны жүргізу үшін хинин тұздарының сулы ерітіндісіне хлор немесе бром суын қосып, соңынан аммиак қосқанда жасыл түске боялады.

Реакцияның механизмі бойынша хиналин фрагментінің 5,5-дибром-6-оксо-хинолин туындысын түзе тотығуы және галогенденуі нәтижесінде соңынан аммиакпен гидратация, изомеризация, конденсацияланып, жасыл түске боялған оксонол бояуын түзуіне негізделген:

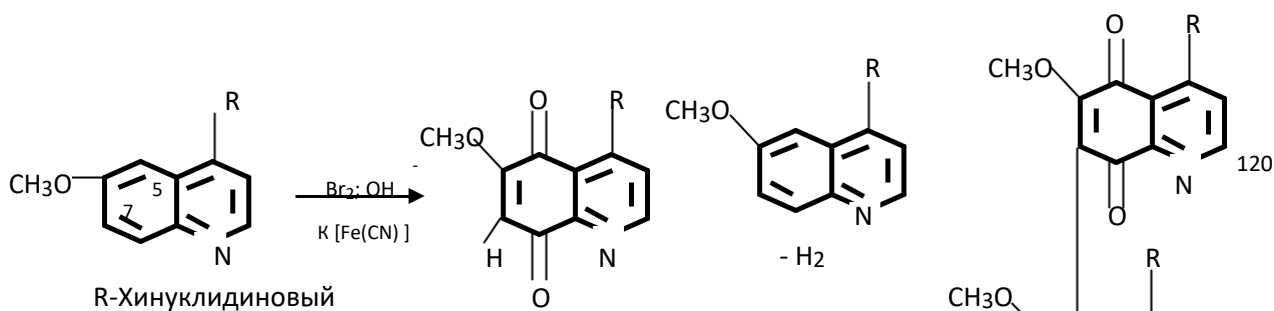


қолданылады. Хинин туындыларының өзі екендігін анықтауда фармакопоя бойынша хининнің оттекті қышқылдар мен (күкірт және сірке қышқылы) флюоресценция беру реакциясы қолданылады. Бұл реакцияны цинхонон туындыларының 6 - жағдайда метокситоптары жоқ алкалоидтары бермейді.

МФ талабы бойынша хинин препараттарының хлорсутек қышқылы ерітіндісіндегі меншікті айналу бұрышы анықталады.

Хининнің официналды емес реакцияларына эритрохинсынағы және гепатит түзілу реакциялары жатады.

Эритрохин сынағы хинин ерітінділеріне сілтілік ортада бром суымен және калий гексацианоферратымен (III) әсер еткенде қызыл түске боялады. Бұл реакция талейохин сынағымен салыстырғанда 10 есе сезімтал, бірақ бояу аз уақытқа ғана сақталады. Реакцияның механизмі бойынша хинин 5,8-хинолинхинонға дейін тотығып, одан соң реакцияға түспеген хининнің 5-ші және 7-ші көміртегі атомдары бойынша эритрохинон түзеді:



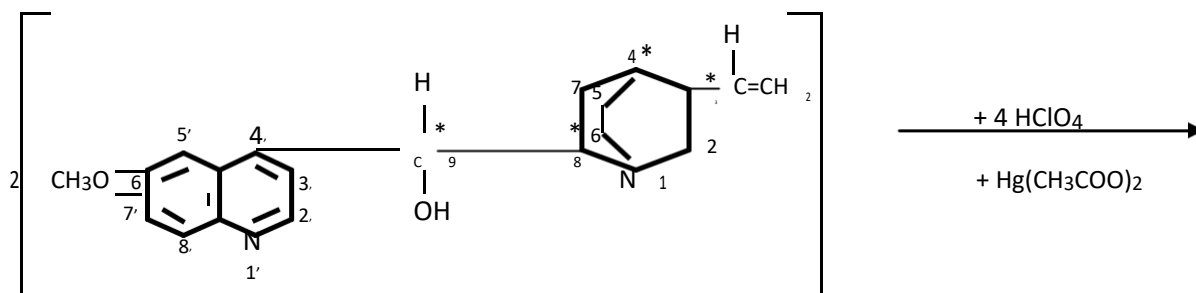
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 104 беті

Герепатит ($4C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot 3H_2SO_4 \cdot 2HI_4 \cdot I_4 \cdot 6H_2O$) – қара-жасыл түсті, жапырақ тәрізді кристалдар. Хининнің күкірт қышқыл ерітіндісіне йодпен әсер еткенде түзіледі.

Сандық мөлшерін анықау хинин тұздарына натрий гидроксиді ерітіндісімен әсер еткенде пайда болатын негіз бойынша гравиметриялық әдіс қолданылады. Бөлінген негізді хлороформмен экстрагирлеп, кептіріп, өлшейді.

Хинин гидрохлориді және хинин сульфаты таблеткаларының сандық мөлшерін құрамындағы минералды қышқылдары бойынша қышқыл-негізді титрлеу әдісімен анықтайды.

Хинин препараттарының сандық мөлшерін анықтайтын сусыз ортадағы және броматометриялық әдістері де белгілі. Хинин гидрохлоридінің және дигидрохлоридінің сандық мөлшерін мұзды сірке қышқылы, сірке ангидридi, сынап (II) ацетаты қатысында төмендегіше анықтайды:



Хининнің сандық мөлшерін **әдіспен анықтау**

хинуклидин фрагментіндегі винил радикал бромдауға негізделген.

МФ хинин, препараттарын, төмендегі дигидрохлориді (хинуклидин) қоспасымен бірге анықтайды, ал 2-ші әдіс бойынша тек қана хинин анықталады. 2-әдістің бойынша дигидрохинин қоспасының бар екендігі анықталады.

2 ClO_4^- 2 әдіспен анықтауды көрсетеді: 2

фрагментіне

4 Иллюстративті материал:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы	Сәйкест.нөмірі175
«Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені	174 беттің 105 беті

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

6 5.Әдебиет (қосымша 1):

6 Бақылау сұрақтары

1. Хининді құрылысы мен биологиялық әсерлерінің өзара байланыстарын негізге ала отырып, оның емдік дәрі-дәрмектерін алудағы алғы шарттары.
2. 4-ші жағдайларда алмасқан хинолин және хинуклидин туындылары қатарының химиялық құрылысы мен фармакологиялық әсерлері арасындағы өзара байланыстары.
3. 4-ші жағдайларда алмасқан хинолин және хинуклидиннің туындыларының дәрілік препараттарының алу жолдарының жалпы нобайы.
4. Хинолин және хинуклидин туындылары препараттарының латынша және рационалды аттарын, формулаларын жазыңыздар.
5. Оқып отырған топтың препараттарының химиялық өзгерістеріне оның изомерлерінің тигізетін маңызы қандай?
6. Хинолин туындыларының фармакологиялық әсері мен химиялық құрылыстарын өзара байланыстыра отырып салыстырмалы сипаттама беріңіз.
7. Хинин препараттарының судағы ерігіштігі бойынша ажыратуға болады ма?
8. Хинин сульфаты мен хинин гидрохлоридінің кептіру кезінде салмағын жоғалту айырмашылығын немен түсіндіреді?
9. Хинин туындыларының қайсы препаратын хлороформда еріткенде су тамшылары пайда болады?
10. Хинин сульфатының хинидин сульфатынан айырмашылығы неде?

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы	Сәйкест.нөмірі175
«Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені	174 беттің 106 беті

Дәріс №12

1 Тақырыбы: Алкалоидтар, изохинолин туындылары

2 Мақсаты: Студенттерге изохинолин туындыларының дәрілік препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

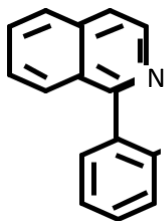
3 Лекция тезисі

Жоспар:

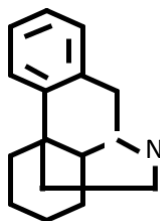
- изохинолин туындыларының дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері
- фармакопоялық препараттары
- сапалық реакциялары
- сандық мөлшерін анықтау
- фенантренизохинолин туындылары
- морфинан туындылары

Изохинолин туындыларының дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері

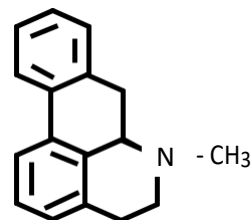
Медицинада кең қолданылуының себебі ұйқы көкнәр алкалоидын зерттеуге байланысты. Көкнәр қорабының сүтті шырынында 25 түрлі алкалоидтар кездеседі: морфин, кодеин, тебаин, наркотин, папаверин және т.б.. Изохинолин тобының алкалоидтары негізінен бензилизохинолин, морфинан және апорфин туындыларына жатады. Морфинан және апорфин фенантренизохинолин туындысына жатады:



Бензилизохинолин



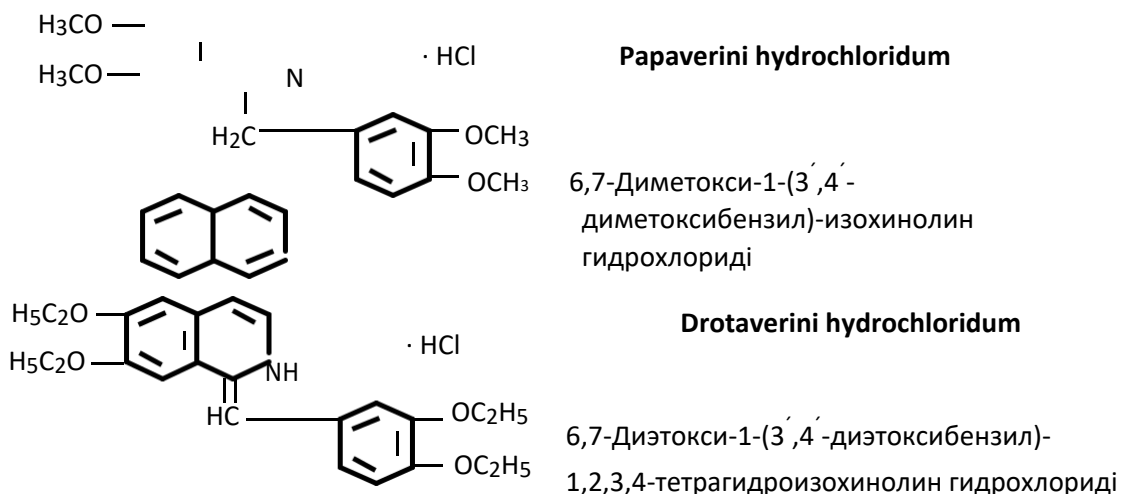
Морфинан



Апорфин

Бұл топқа папаверин гидрохлориді және дротаверин гидрохлориді (1,2,3,4-тетрагидроизохинолин туындысы) жатады.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 107 беті

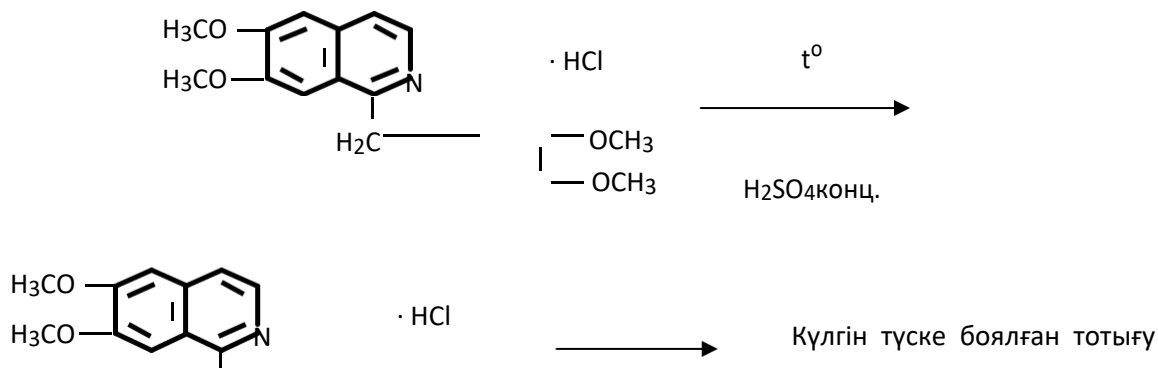


Папаверин гидрохлорид – азоты негіздің әлсіз тұзы, сірке қышқылында ерімейді. Сондықтан препаратқа натрий ацетатын құйғанда, негіз тұнбаға түседі. Папаверин гидрохлоридінің осы қасиеті оны басқа күшті негіздердің тұздарынан ажыратуда қолданылады.

Папаверин жалпы алкалоидтық тұндыру реактивтерімен реакцияға оңай түседі.

Папаверин гидрохлоридінің тотықсыздандырғыш қасиеті оның құрылысындағы 2 ароматты фрагменттің метилен тобымен байланысқан және 4 метокситоптарына байланысты жүреді. Дәрілік зат жарықта және ауыр металл иондарының қоспасы қатысында оңай тотығады. Тотығу өнімдері спирт папаверинол және кетон папаверинальдин (тотығу метилен фрагменті бойынша жүреді).

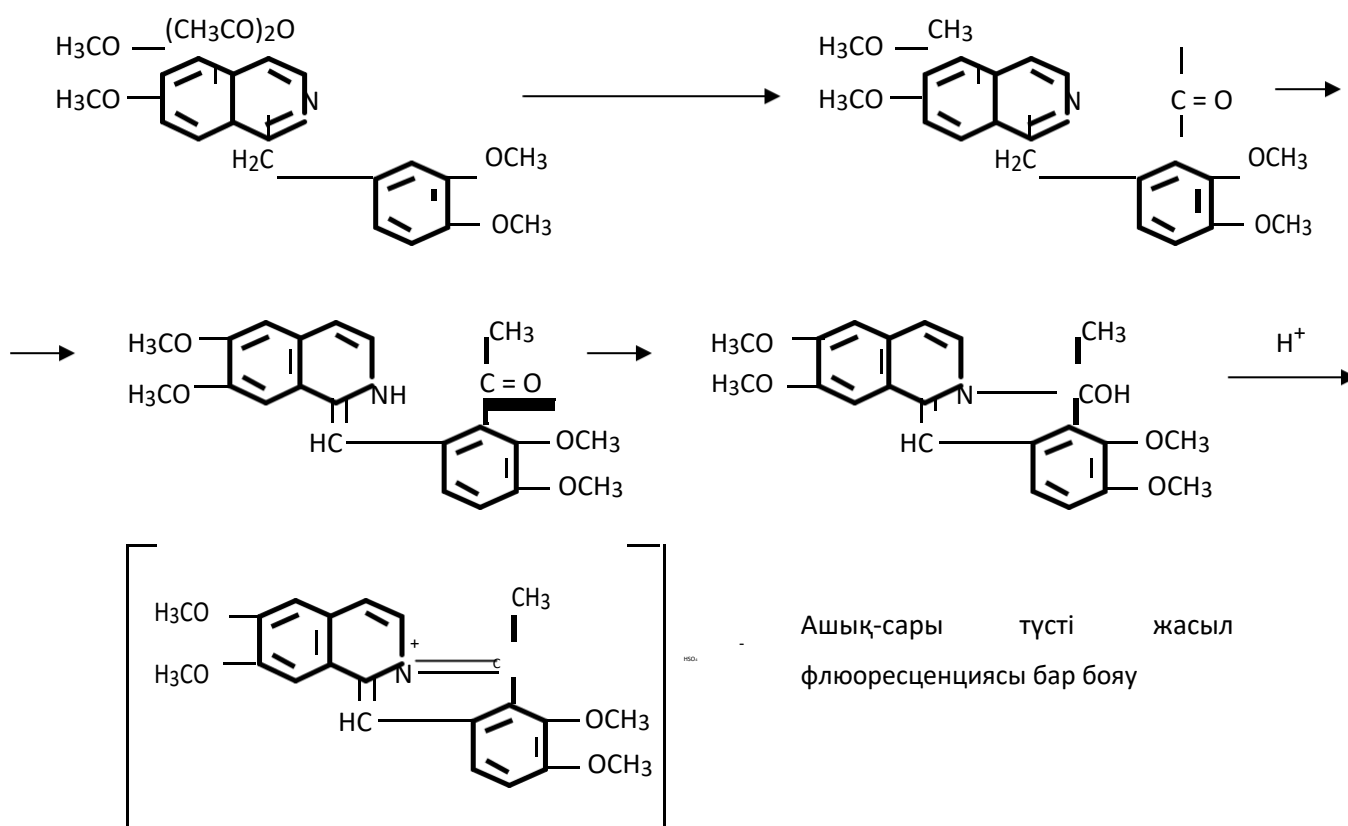
Папаверин гидрохлоридіне күшті тотықтырғыштармен әсер етіп, қыздырса, әртүрлі боялған өнімдер түзіледі. Мысалы: концентрлі азот қышқылымен әсерлессе, қыздырғанда қызыл-сары түске өзгертін сары түске боялады. Концентрлі күкірт қышқылымен қыздырса күлгін түске боялған өнім түзіледі:



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 108 беті

Папавериннің басқа да тотығу реакциялары белгілі. Егер Марки реактивімен әсер етсе, алдымен сары түс, кейін қызғылт-сары түске өзгереді. Кейіннен бром суын және аммиак ерітіндісін құйғанда, лайлы-күлгін түске боялған тұнба түзіледі. Ол этанолда еріп, ерітіндіні күлгін немесе қызыл-күлгін түске бояйды. (О.Н. Соболева реакциясы).

Папавериннің ұлттық фармакопояларға енген реакциялардың бірі каролин сынағы: папаверин гидрохлоридінің ұнтағына концентрлі H_2SO_4 сірке ангидридін қосып, қыздырады. Осы кезде жасыл флюоресценциясы бар ашық-сары түс пайда болады:



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 109 беті

Сандық мөлшерін анықтау папаверин гидрохлоридін сірке ангидридi және құмырсқа қышқылы қатысында титрлейдi. Титрант – 0,1М хлор қышқылы ерiтiндiсi.

Дротаверин гидрохлоридi синтетикалық спазмолитик, химиялық құрылысы бойынша папверинге ұқсас, тек спазмолитикалық қасиетi басымырақ. Дротаверин молекуласын 6,7-диэтокситетрагидроизохинолин және 3,4-диэтоксибензальдегидтiң конденсациясы нәтижесiнде түзiлген өнiм деп қарастыруға болады. Препарат УК-аймақта спектрдi жұтады.

Дротавериннiң папаверинге қарағанда негiздiк қасиетi басым, сондықтан негiздi бөлiп алу үшiн, сiлтi ерiтiндiсi құйылады.

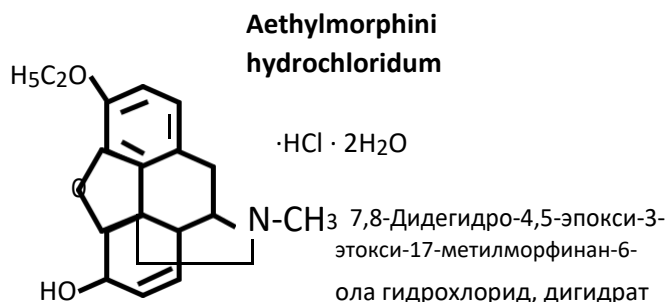
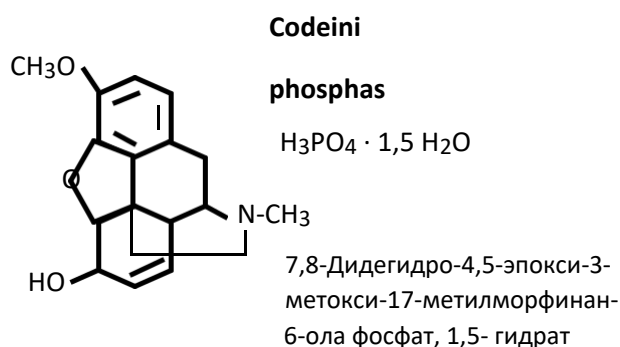
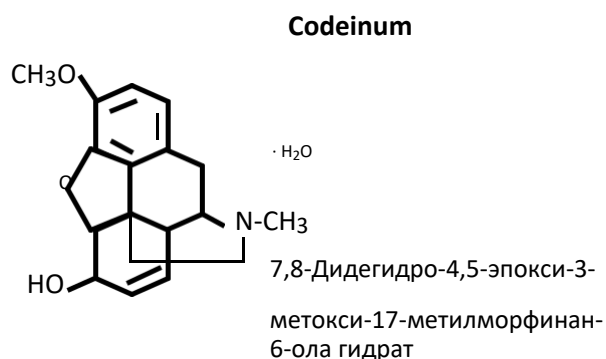
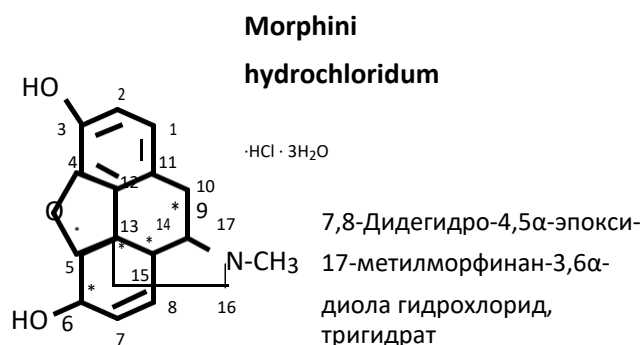
Папаверин сияқты дротаверинде тотықсыздандырғыш қасиет көрсетедi. Препарат сынамасына концентрлi H_2SO_4 құйып, одан соң сұйытылған азот қышқылының тамшысын тамызса, қара-қоңыр түс пайда болады.

Сандық мөлшерін анықтау дротаверин гидрохлориднiң сандық мөлшерiн папаверин гидрохлоридiндей анықтайды.

Фенантренизохинолин туындылары

Бұл тотағы препараттардың басым бөлiгi морфинан топшасына жатады.

Апоморфин гидрохлоридi апорфин топшасына жатады:



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 110 беті

Морфинан туындылары

Морфинан толық гидрленбеген октагидрофенантренизохинолин туындысы. А,В,С циклінің жұптасуы жартылай гидрленген фенантрен түзеді; С, D – гидрленген изохинолин; D цикл – пиперидин.

Морфинда сонымен қатар эпокси топ бар. Құрылысында 5 асимметриялық көміртегі атомы бар болғандықтан (5,6,9,13,14) оптикалық активтілік көрсетеді.

Қышқылдық-негіздік қасиеттері морфиннің қышқылдық-негіздік қасиеті үшіншілік азот атомымен (негіздік орта) және фенолды гидроксилмен (қышқылдық орта) түсіндіріледі. Морфиннің негізділігі аммиакқа қарағанда әлсіздеу, ал қышқылдылығы – фенолға қарағанда күштірек.

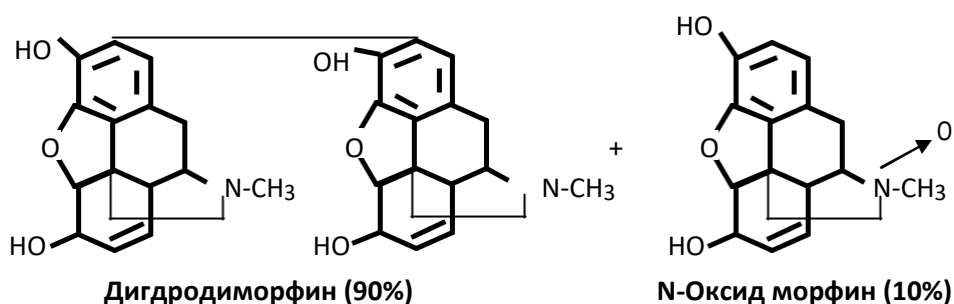
МФ бойынша морфин гидрохлоридінің өзі екендігін аммиак ерітіндісімен әсерлесу арқылы анықтайды (негіздің ақ тұнбасы түзіледі). Ары қарай натрий гидроксид ерітіндісін қосқанда тұнбаның еруіне алып келеді (феноляттың түзілуі).

Морфин гидрохлориді басқа негіздік тұздар ретінде жалпы алкалоидтық тұндыру реакцияларымен реакцияға оңай түседі.

Морфиннің тотықсыздандырғыш қасиеті гидрленген фенантрен жүйесіне байланысты, сонымен қатар құрамындағы фенолды гидроксилге және 2-лік спирттік топқа байланысты.

Морфина гидрохлоридінің ерітінділері жарықта және сілтілі ортада оңай тотығады. Ерітіндінің тұрақтылық шегі рН-2,5-да болады.

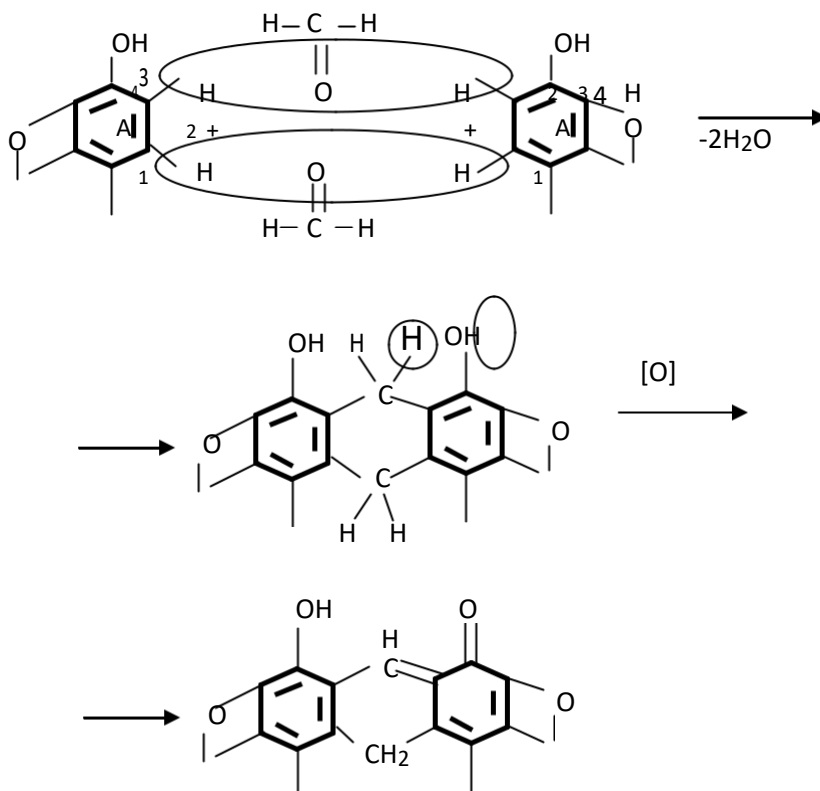
Бос күйіндегі морфин гидрохлоридінің дегидродиморфинге (псевдоморфин) дейін және морфиннің N-оксидіне дейін 9:1 қатынасында төмендегіше тотығады:



Морфин гидрохлориді және оның басқа да препараттары күшті тотықтырғыштар мен боялған тотыққан өнімдер береді.

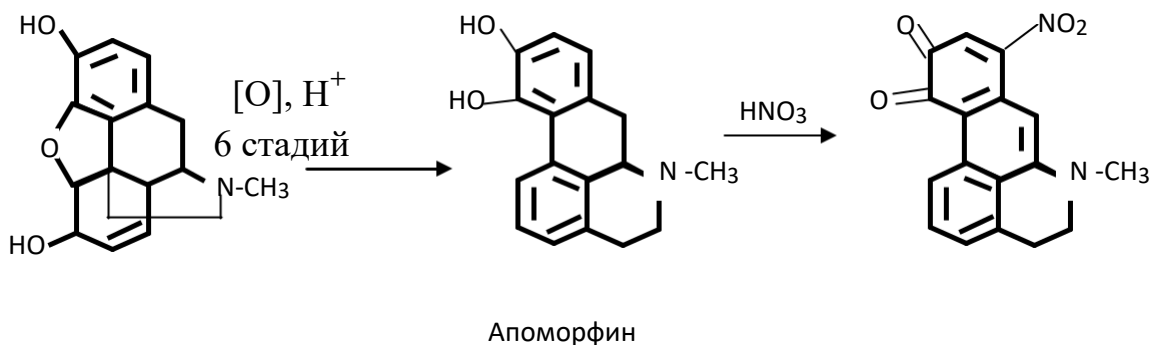
МФ бойынша морфин гидрохлоридінің өзі екендігін анықтау үшін Марки реактивімен және концентрлі H_2SO_4 қатысындағы молибдат аммоний

ерітіндісімен (реактив Фреде) реакцияларын ұсынады. Морфин с Марки реактивімен реакцияға түскенде күлгін түске өтетін пурпур бояуын түзеді:



Препарат Фреде реактивімен реакцияға түскенде көк түске, одан соң жасыл түске өзгертін, күлгін түсті өнім береді.

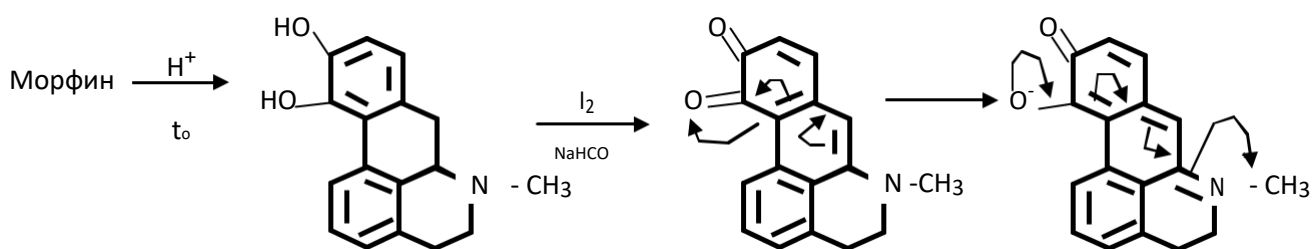
Морфин гидрохлоридіне тән (официалды емес) басқада тотықтырғыштармен реакциялары белгілі. Мысалы: Эрдман реактивімен (концентрлі күкірт және азот қышқылдарының қоспасы) қызыл түсті өнім береді:



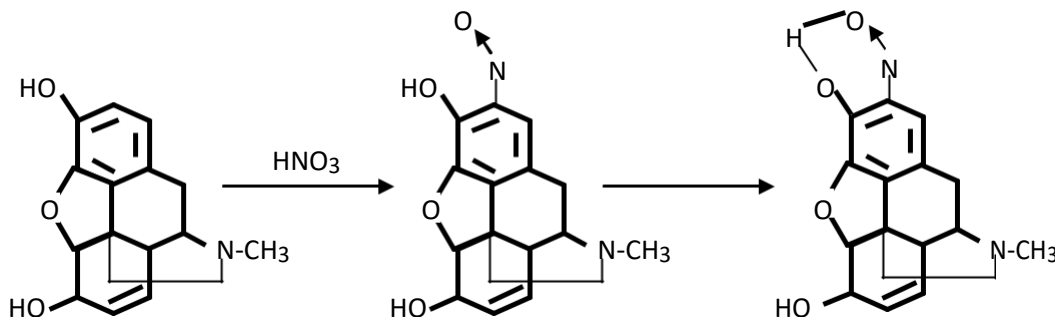
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 112 беті

Морфин Манделинреактивімен (ванадат аммонидің концентрлі H_2SO_4 ерітіндісі) тотыққанда күлгін түске боялған өнім береді.

Морфиннің йод ерітіндісімен (Пеллагри реакциясы) тотығуы 2 сатыда жүреді. 1-ші сатысында морфинді концентрлі H_2SO_4 пен қыздырып, апоморфинге айналдырады. Одан соң қышқылды нейтралдап, оған йод ерітіндісін және натрий гидрокарбонатын қосады. Реакция нәтижесінде қызыл түсті мезомерлі стабильді о-хинон түзіледі:



Морфиннің концентрлі азот қышқылымен реакциясы нәтижесінде қызғылт – сары түсті молекула аралық хелат түзіледі:



Препаратқа калий гексацианоферраты (III) қосқанда, псевдоморфин және калий гексацианоферрат (II) түзіледі:

4 Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

5. Әдебиет (қосымша 1):

6 Бақылау сұрақтары

1. Изохинолин туындыларының синтетикалық жартылай синтетикалық, табиғи дәрілік заттар.
2. Изохинолин туындыларының дәрілік препараттарының жіктелуі.
3. Изохинолин туындылары дәрілік препараттарының фармакологиялық әсерімен химиялық құрылыстарының арасындағы өзара байланыс.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		Сәйкест. нөмірі 175
«Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		174 беттің 113 беті

4. Бензилизохинолин туындыларының дәрілік препараты: папаверин гидрохлориді.
5. Бензилизохинолин туындыларының дәрілік заттарының сапасын бақылауды қолданылатын жалпы және жеке реакциялар.
6. Фенантренизохинолин туындыларының дәрілік препараттарының сандық мөлшерін өзі екендігін анықтауда қолданылатын жеке және жалпы химиялық реакциялар.
7. Морфиннің алыну көздері. Морфин тектес анальгетиктер – промедолды алу.
8. Фенантренизохинолин туындыларының дәрілік заттары: морфин, кодеин.
9. Апорфин туындыларының дәрілік препараттары – глауцин гидрохлориді.
10. Папаверин гидрохлоридінің сандық анықтау әдістерін анықтаңыз.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 114 беті

Дәріс №13

1 Тақырыбы: : Алкалоидтар, пурин туындылары

2 Мақсаты: Студенттерге пурин туындыларының дәрілік препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

3 Лекция тезисі

Жоспар:

- пурин туындыларының дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері
- фармакопоялық препараттары, алу жолдары, қышқылдық-негіздік қасиеттері
- идентификациялау
- сандық мөлшерін анықтау әдістері

Пурин туындыларының дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері

Табиғатта пурина туындыларының биологиялық маңызы зор. Пурина туындылары өсімдіктерде және жануар тканьдерінде бос күйінде және нуклеозидтер, нуклеотидтер және нуклеин қышқылының құрамында кездеседі.

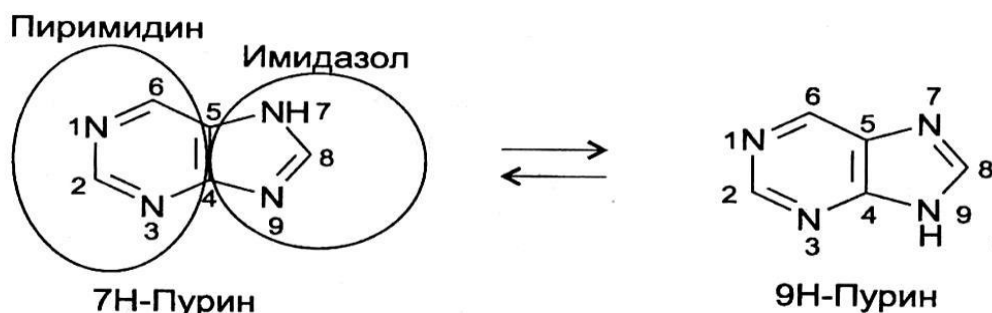
Кофеин шәй жапырағында (50% дейін) және дәнінде (1,5% дейін) кездеседі. Кофеинді алғаш зерттеген Ф. Рунге (1819ж); бұл алкалоидтың құрылысын 1882 ж. Э. Фишер анықтаған. Шәй жапырағында сонымен қатар теofilлинде кездеседі, ал какаода – теобромин кездеседі.

Нуклеин қышқылдары барлық тірі организмдерде кездесіп, генетикалық информацияны беруде және сақтауда, үлкен роль атқарады.

Пурин туындыларының дәрілік препараттары көптеген фармакологиялық активтілік көрсетеді – бронхолитикалық, диуретикалық, кардиотоникалық, қатерлі ісікке қарсы, орталық нерв жүйесіне әсер етеді.

Төменде көрсетілген дәрілік заттардың химиялық құрылысының негізінде 2 түрлі изомер түрінде кездесетін, пуриннің бициклды жүйесі жатады:

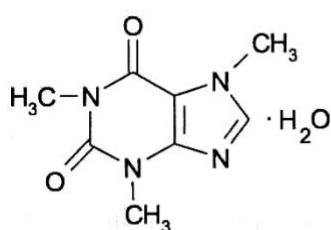
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 115 беті



Пуринтуындыларының дәрілік препараттары химиялық құрылысы бойынша төмендегі топтарға бөлінеді:

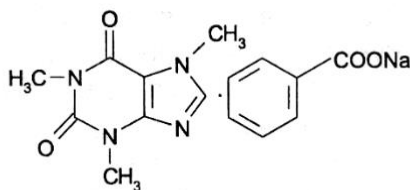
- ксантинтуындылары;
- пуриннің нуклеозидтері және нуклеотидтері (рибоксин, АТФ, аденозинтрифосфорқышқылының натрий тұзы);
- пуриннің құрылысы бойынша ұқсас синтетикалық туындылары.

Фармакопоялық препараттары

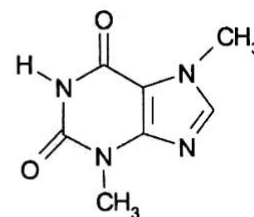


Кофеин-Coffeinum.

1,3,7-Триметилксантин.

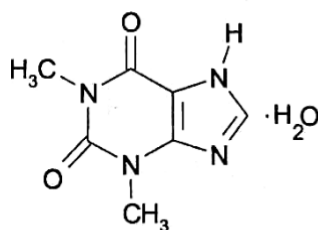


Кофеин-бензоат натрия – Coffeinum-natrii benzoas.



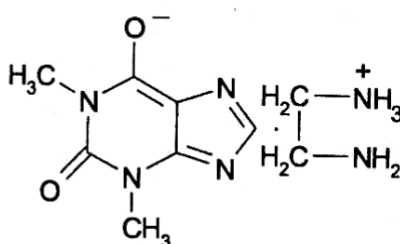
Теобромин-Theobrominum.

3,7-Диметилксантин.

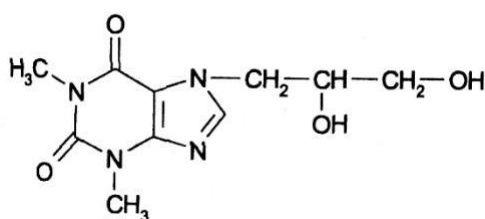


Теofilлин-Theophyllinum.

1,3-Диметилксантин.



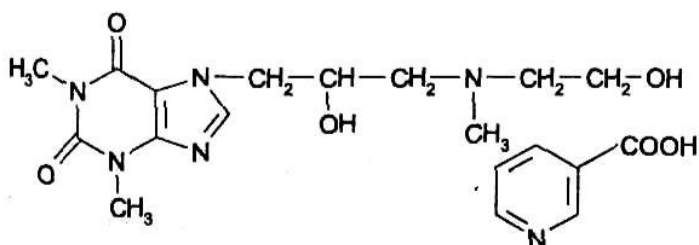
Эуфиллин – Euphillinum.



Дипрофиллин-Diprophyllinum.

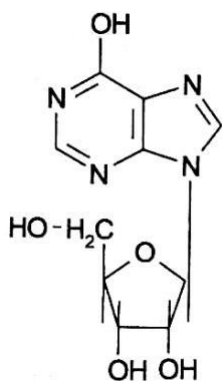
7-(2,3-Диоксипропил)-теофиллин.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 116 беті



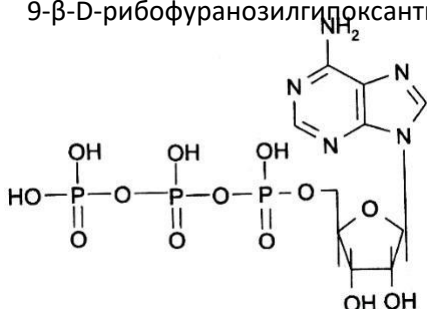
Ксантинола никотинат-Xantinoli nicotinas.

7-[2-Окси-3-(N-метил-β-оксиэтиламино)-пропил]-теофиллина никотинат.



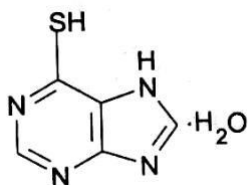
Рибоксин-Riboxinum.

9-β-D-рибофуранозилгипоксантин.



**Кислота аденозинтрифосфорная-
Acidum adenosintriphosphoricum.**

Аденозин-5'-трифосфорная кислота.



Меркаптопурин-Mercaptopurinum.

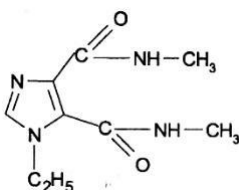
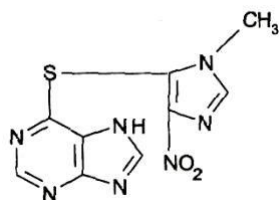
6-Меркаптопурин.

Азатиоприн-Azathioprinum.

6-(1-Метил-4-нитроимидазол-5)-

меркаптопурин.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 117 беті



Физикалық қасиеттері

Пурин туындыларының барлық препараттары – ақ кристалды ұнтақтар, өздеріне тән Т_{балқу} және УК- және ИҚ-аймақтағы спектрлері бойынша сипатталады.

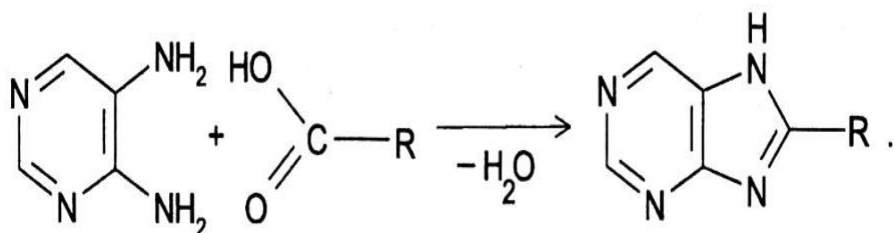
Алу жолдары

Пурин туындыларының препараттарын табиғи көздерінен және синтетикалық жолмен алуға болады. Пурин алкалоидтары (кофеин, теofilлин, теобромин) – өсімдіктерден алынады.

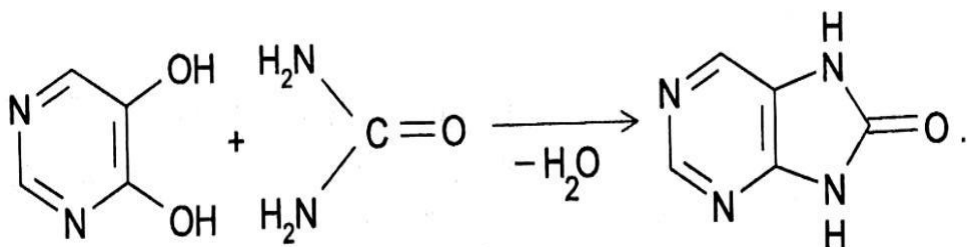
XIX ғ. Аяғынан бастап пурин және оның туындыларының әртүрлі алу әдістері зерттелген. Алғаш рет 1899 ж. Э. Фишер 2,6,8-трихлорпуринді тотықсыздандыру арқылы пурин туындыларын алды. Қазіргі кезде практикалық мәні бар пурин туындыларының алу жолының 4 әдісі бар:

1. 4,5-диаминопиримидин туындыларының карбон қышқылдармен конденсациясы (Траубе, 1910 ж. синтезі). Бұл әдіс бірнеше мәрте модификацияланып, қазіргі кезге дейін қолданылады:

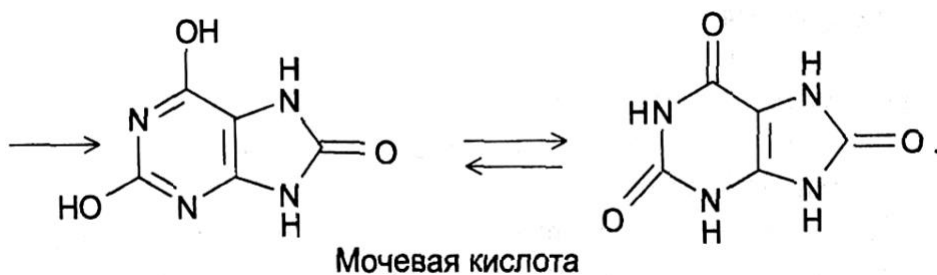
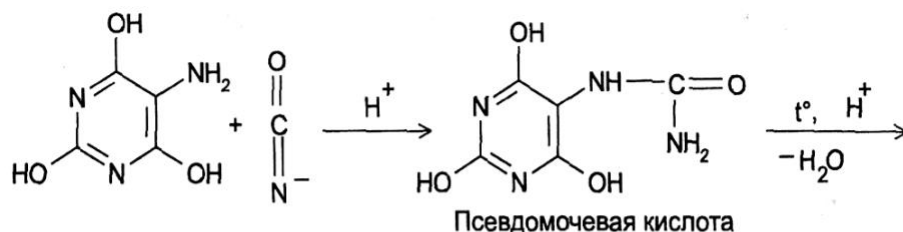
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 118 беті



2. 4,5-диоксипиримидиннің мочевиіамен конденсациясы (Беренд, Розен, 1888ж.).

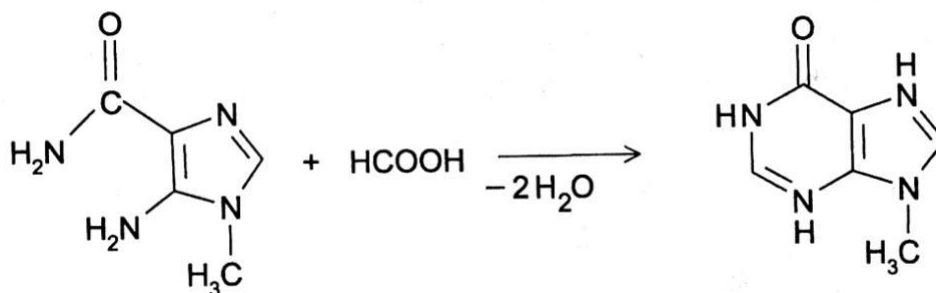


3. Цианат немесе изотиоцианаттардың 5-амино-2,4,6-триоксиоксипиримидин мен қосылып, соңынан қышқыл ортада қыздыру арқылы циклденген карбамидтің түзілуі (Э. Фишер, Аш, 1895ж.):



4. 5-амино-1-метилимидазол-4-карбон қышқылының амидінің құмырсқа қышқылымен конденсациясы:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 119 беті



Қышқылдық-негіздік қасиеттері

Пурин – молекулалық комплекстер түзуде үлкен роль атқаратын, π -электрондары делокализацияланған ароматтық жүйе. Ол электронодонорлық қасиет көрсетіп, қышқылдармен тұрақсыз тұз түзетін суда еритін, әлсіз негіз ($pK_a = 2,4$) ретінде қарастырылады. Сонымен қатар пурин NH-тобындағы жылжымалы сутегіге байланысты әлсіз қышқылдық қасиет көрсетіп ($pK_a = 8,9$), металдармен тұз түзеді.

Пурин туындыларының дәрілік препараттары – 9-жағдайдағы азот гетероатомын протондау бойынша, қышқылдармен тұрақсыз тұз түзетін әлсіз негіздер.

Ксантин туындылары суда қиын ериді (ыстық суда жақсы ериді). Олардың ерігіш дәрілік препараттарын алу үшін комплекс түзу қасиеттері қолданылады. Пурин туындыларының ерігіштігі төмендегі таблицада көрсетілген.

Пуриннің жақсы еру қасиеті оның су молекуласымен сутектік қосылыстар түзуінде. Ал ксантиннің ерігіштігі өте төмен. Азот атомдарын метилдеу арқылы ерігіштігін ұлғайтуға болады, мысалы; кофеин, теofilлин, теобромин. Ерігіштігінің айырмашылығы молекулааралық ассоциациясының әртүрлілігімен түсіндіріледі.

Кофеинде 3 азот гетероатомда метилденген. Бұл зат мономер ретінде қарастырылады (сутектік байланыс бойынша ассоциат түзбейді), сондықтан оның ерігіштігі жоғары, ал $T_{балқу}$ төмен. Кофеиннің ерігіштігі ыстық суда және органикалық қышқылдар тұздарының қатысында (комплекс түзуіне байланысты) жоғарылайды.

Теofilлинде бір ғана бос активсіз NH-топ бар, ол молекулааралық сутектік байланыспен әлсіз байланысқан. Құрғақ жағдайда және сулы ерітіндіде димеризация пайда болады. Сондықтан кофеинмен салыстырғанда ерігіштігі төмен, ал $T_{балқу}$ жоғары.

Теобромин қатты күйінде активті NH-тобына байланысты және карбонил тобының жазықтықта орналасуына байланысты оданда күшті молекулааралық агрегаттар түзеді. Аз ерігіштігін және жоғары

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 120 беті

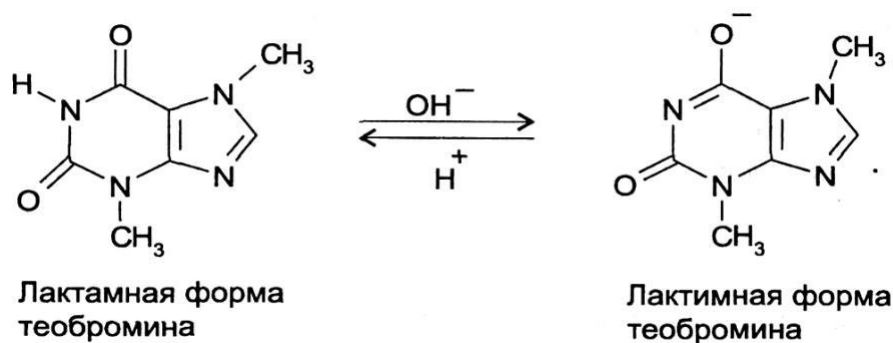
Тбалқу жоғарылығын ИҚ-аймақтағы спектрлері бойынша дәлелденген стабилді ассоциациясымен түсіндіруге болады.

Ксантиндердің «өзіндік комплекстүзуі» олардың органикалық қышқылдармен комплексті тұз түзуі қабілетіне қарсы тұрады (бензой, салицил, 4-аминобензой, ацетилсалицил қышқылдары және т.б.).

Кофеин – әлсіз органикалық негіз ($pK_a = 0,61$). Минералды қышқылдарда жақсы ериді, бірақ тұрақты тұздар түзбейді. Жалпы алкалоидтық тұндыру реактивтерімен реакцияға оңай түседі.

Йод ерітіндісімен тек қышқылдағаннан соң ғана реакцияға түсіп, периодид түзеді ($\text{Coff} \cdot \text{HI} \cdot \text{I}_4$). Танинмен кофеин артық реактив мөлшерінде еритін тұнба түзеді. Басқа негіздермен салыстырғанда кофеин Майер реактивімен тұнба түзбейді, осы қасиетін препараттың тазалығын анықтауда қолданады.

Теобромин және теofilлин амфотерлі қосылыстарға жатады. Олардың негіздік қасиеті 9-шы жағдайда орналасқан азот атомының бөлінбеген жұп электронына байланысты. Теоброминнің қышқылдық қасиеті имид тобындағы сутекке байланысты ($pK_a = 9,9$), теofilлиннің қышқылдық қасиеті 7-ші жағдайдағы азот атомындағы сутекке байланысты ($pK_a = 8,8$). Теофиллиннің қышқылдық қасиеті теоброминмен салыстырғанда күштірек. Бұл қасиеті теоброминнің сілтілермен лактим формасын түзуінде, ал теofilлин – мезомерлістабилді анион түзуінде:



Теофиллиннің теоброминмен салыстырғанда қышқылдық қасиеті басым болғандықтан ол сілтілерде ғана емес аммиак ерітіндісінде де ериді:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 121 беті



Теофиллин және теобромин сілтілермен және органикалық негіздермен ерігіш тұздар түзеді. Ауыр металл тұздарымен (Ag^+ , Co^{2+} , Cu^{2+}) ерімейтін қосылыстар түзеді.

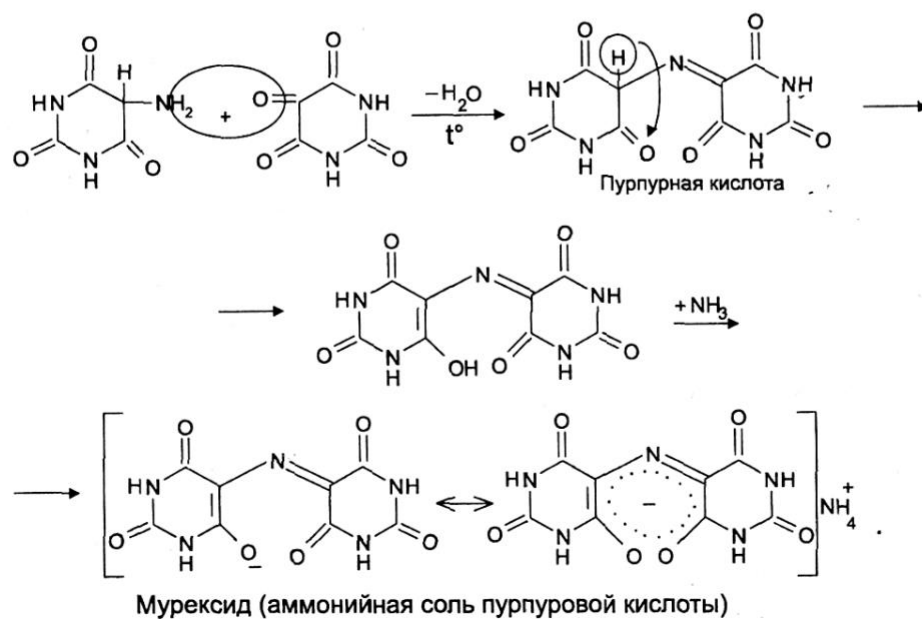
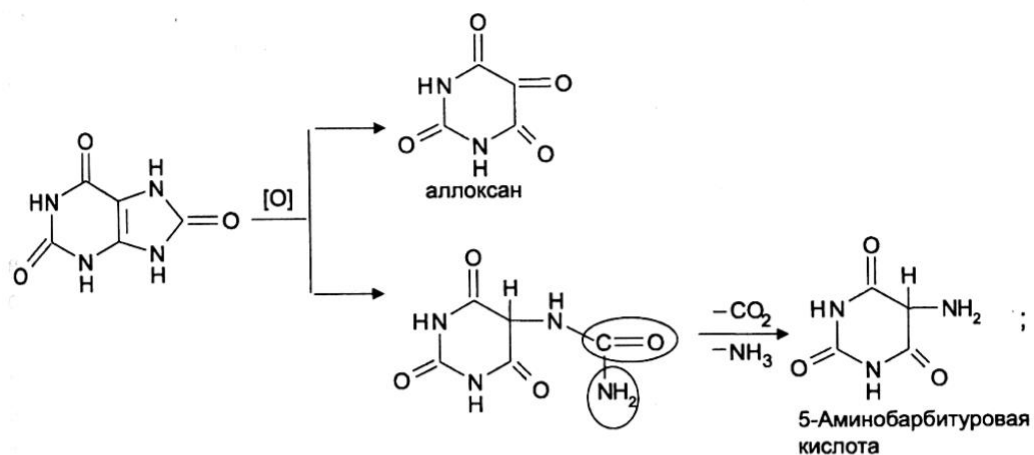
Идентификациялау

Мурексид сынағы (жалпы реакция). Реакция ксантин туындыларының тотықтырғыш гидролиздік ыдырауға ұшырауына негізделген, ксантин туындылары пиримидин туындыларына ыдырап, ондағы 1 және 2 аминотоптары бір-бірімен конденсацияланып, пурпур түске боялған қызыл-күлгін аммонилі тұз түзеді. Реакцияны жүргізу үшін препаратты су моншасында тотықтырғыштар қатысында (H_2O_2 , Br_2 , HNO_3) қышқыл ортада қыздырады, одан соң аммиак қосқанда пурпур қызыл түс пайда болады.

Несеп қышқылын концентрлі азот қышқылы қатысында қыздырғанда ол аллоксан және 5-аминобарбитур қышқылына ыдырайды. Одан соң тотыққан өнімді карбонильді негіз ретінде H_2O гидролиз өнімімен конденсациялағанда пурпур қышқылы пайда болады, ол аммиак қатысында мезостабильді анион мурексид түзеді.

Ксантиннің метилденген туындыларын тотықтыру үшін азот қышқылынан басқа сутек асқын тотығы ерітіндісін тұз қышқылы қатысында қосып, онан соң аммиак қосуға болады.

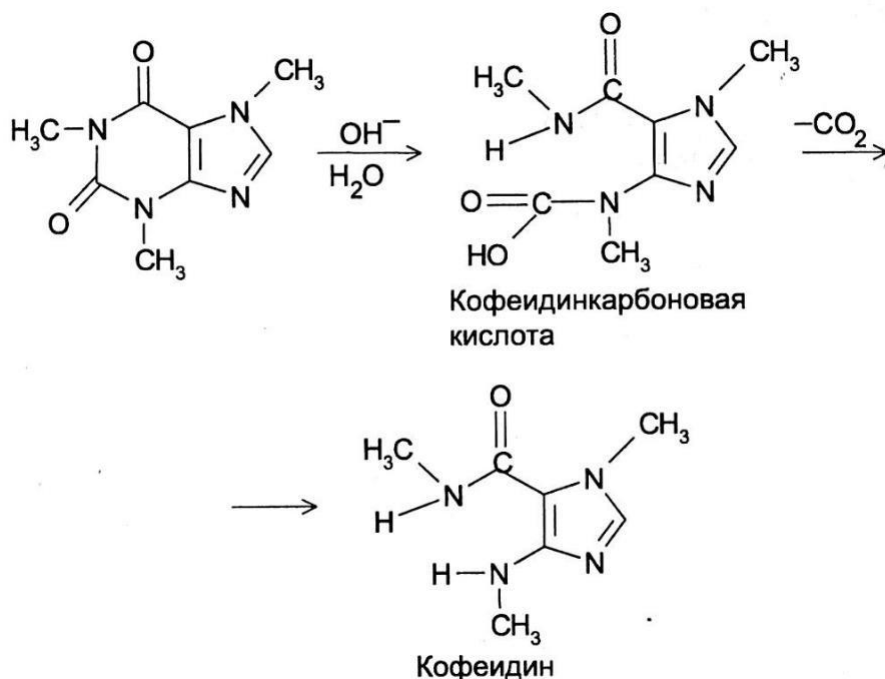
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 122 беті



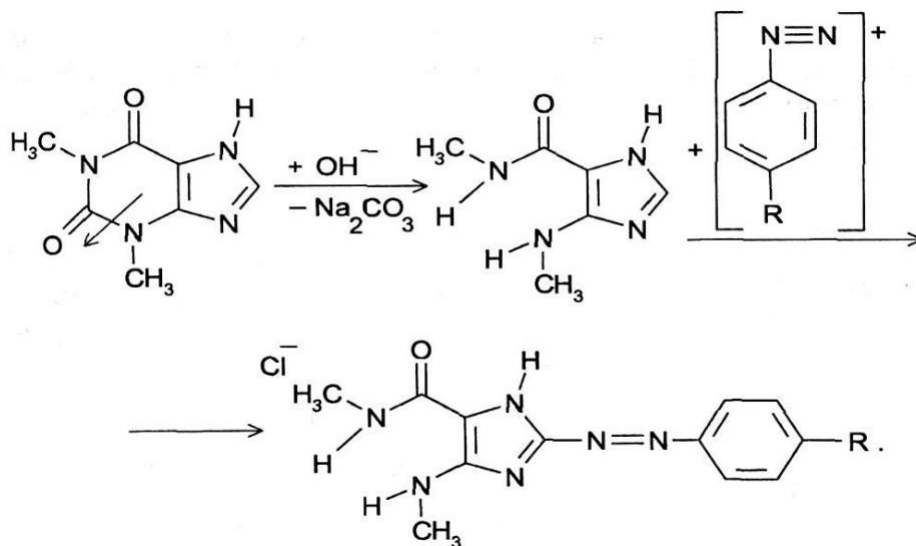
Сілтілі гидролизден соң қолданылатын электрофильді орынбасу реакциялары

Кофеин, әлсіз негіздік қасиет көрсететіндіктен, сілтілік ортада тұрақсыз. $pH > 9$ кезінде кофеин кофеидинкарбон қышқылына ыдырайды, ол ары қарай кофеидинге және өзіне тән карбонатқа ыдырайды. Кофеидин фармакологиялық әсері бойынша кофеиннің антагонисті.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 123 беті



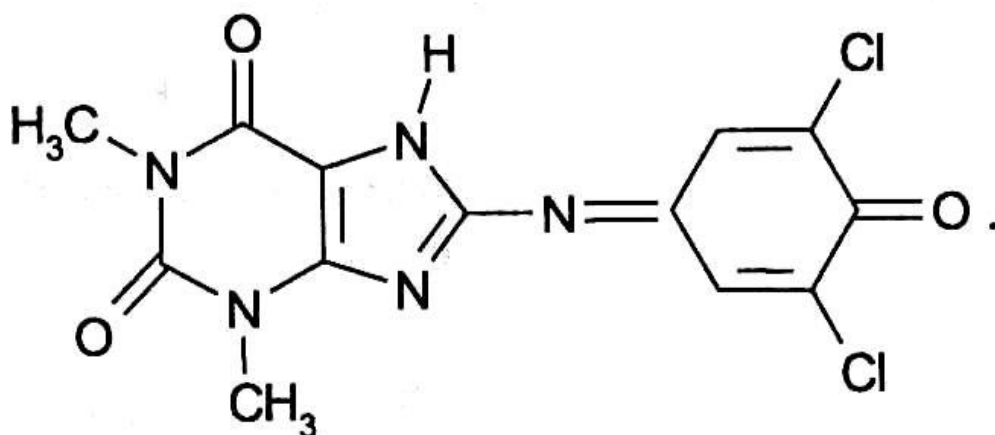
Күкірт қышқылы ортасында кофеин құмырсқа қышқылына дейін ыдырайды. Теофиллин және теофиллинде, осылай ыдырап, соңынан диазония тұзымен азобояу түзеді:



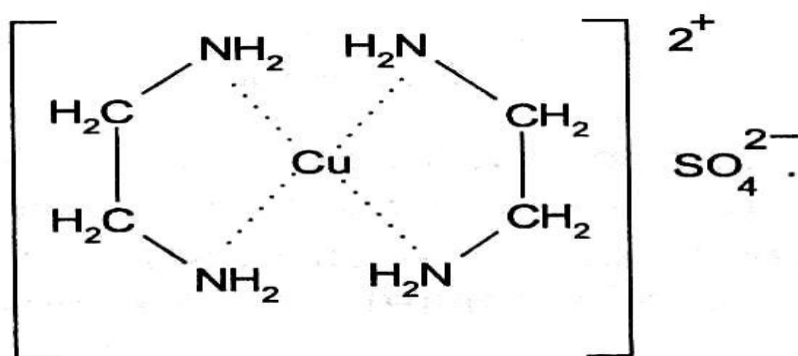
Басқа реакциялары

Теофиллин 2,6-дихлорхинонхлоримидпен боратты буфер қатысында (рН 8,5) ауа көк түске боялған мероцианин бояуын береді:

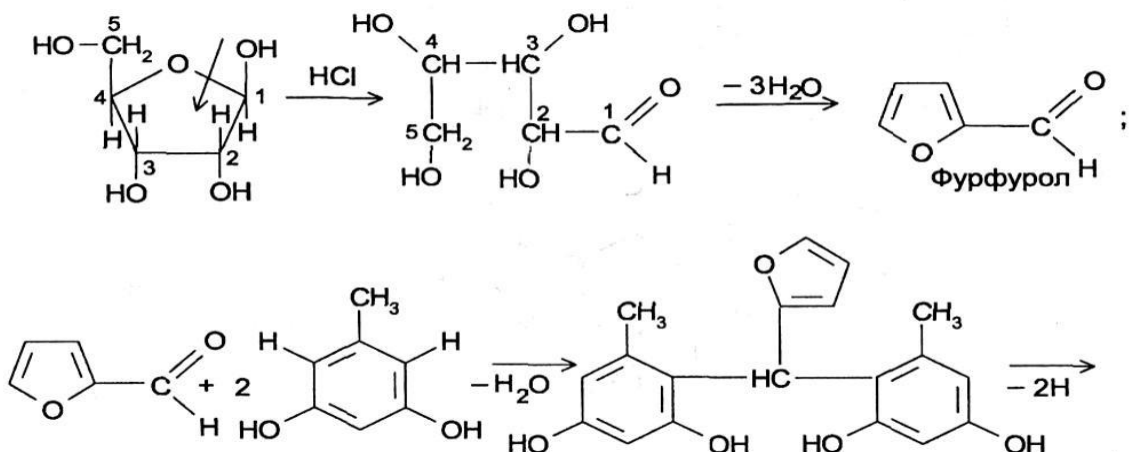
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 124 беті



Эуфиллин мыс сульфатымен көк күлгін түске боялған комплексті қосылыс береді (этилендиаминге тән реакция):



Аденозинтрифосфор қышқылы (және натрий тұзы) рибоза қалдығына байланысты орцинмен темір хлориді (III) қатысында көк-жасыл түске боялған конденсацияланған өнім береді:



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 125 беті

Азатиопринде нитро-топты біріншілік ароматты амин тобына дейін тотықсыздандырып, ары қарай диазоттап, фенолдармен азобояу реакциясынмен анықтайды (азобояу түзу реакциясы).



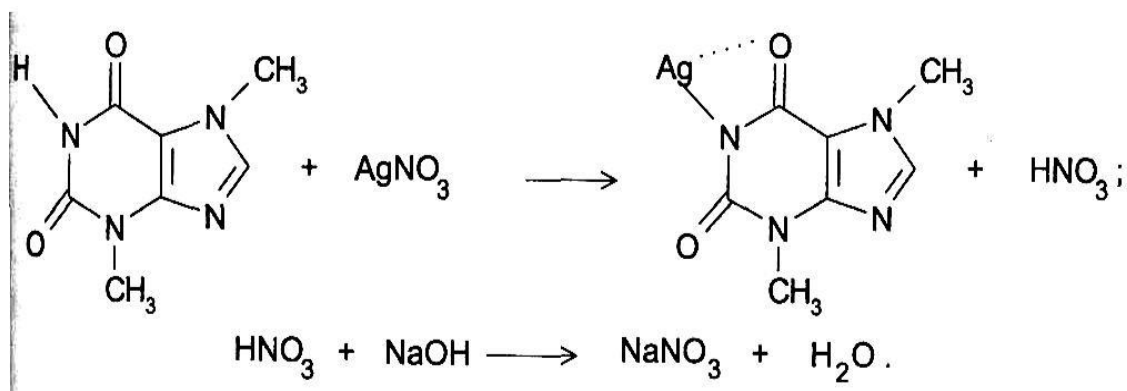
Кофеин-бензоатнатридегі бензойнойқышқылының қалдығын темір хлоридімен (III) – анықтайды, сарғыш түске боялған өнім пайда болады.

Сандық мөлшерін анықтау әдістері

1. Сусыз ортадағы қышқылдық-негіздік титрлеу. Негіздерді және негіздік тұздарды мұзды сірке қышқылы қатысында және сірке ангидриді қатысында (кофеин), (ксантинол никотинаты) анықтайды. Титрант – 0,1 М хлор қышқылы.

Қышқылдық қасиет көрсететін теобромин, теофиллинді протофильді еріткіштерде ерітіп, (диметилформаид, пиридин, бутиламин) және метилат натриімен немесе калиімен титрлейді.

2. Жанама нейтрализация әдісі. Теобромин және теофиллин күміс нитратымен реакциясы нәтижесінде препаратқа эквивалентті азот қышқылы түзіледі, оны стандартты натрий гидроксидімен титрлейді:



3. Суллы ортадағы қышқылдық-негіздік титрлеу. Кофеин-бензоат натрий препаратындағы натрий бензоатын эфир қатысында стандартты хлорсутек қышқылымен титрлейді.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 126 беті

Эуфиллиндегі этилендиамин қалдығын хлорсутек қышқылының стандартты ерітіндісімен титрлейді.

4. Аргентометрия (кері титрлеу). Теофиллин немесе теобромин ерітінділеріне аммиак ерітіндісін және артық мөлшерде күміс нитраты ерітіндісін қосады; ерімейтін күміс тұзының тұнбасы пайда болады. Тұнбаны сүзіп, фильтрата күміс нитратының артық мөлшерін аммоний радонидінің стандартты ерітіндісімен титрлейді, (индикатор – темір ашутасы).

5. Йодометрия. Бұл әдіс кофеин-бензоат натрийдегі кофеинді анықтауда қолданылады. Бұл әдіс қышқыл ортада йодпен кофеиннің перйодид түзуінде ($\text{coff} \cdot \text{HI} \cdot \text{I}_4$), оны фильтлеп, фильтратта иодтың артық мөлшерін анықтайды.

6. Кьельдаль әдісі (органикалық заттардағы азоты анықтайды).

Бұл әдіспен дипрофиллиннің сандық мөлшерін анықтайды.

7. Салмақ бойынша. Бұл әдіс заводта өндірілген кофеинді анықтауда қолданылады (кофеинді сілтілік ортада хлороформ қатысында бөліп алып, хлороформды айдап, қалған қалдықты кептіріп, салмағын өлшейді).

8. Физика-химиялық әдістер (УК-спектрофотометрия, ГСХ және ЖЭСХ) заводта дайындалған дәрілік түрлердің сандық мөлшерін анықтауда қолданылады. Кофеин-бензоат натрий ерітіндісінің сандық мөлшерін дәріхана жағдайында рефрактометриялық әдіспен анықтайды.

4 Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

5.Әдебиет (қосымша 1):

6 Бақылау сұрақтары

1. Пурин туындыларының биологиялық активті қосылыстарының табиғи алу көздері.
2. Пурин туындыларының дәрілік препараттарының қышқылдық-негіздік тотығу-тотықсыздану қасиеттері.
3. Пуриннің окси және амина туындылары олардың дәрілік препараттарының алу негізі.
4. Аденозинтрифосфор қышқылы оның организмдегі биосинтезі.
5. 7Н және 9Н пурин туындыларының дәрілік препараттарын атаңыз.
6. Пурин туындыларының қышқылдық және негіздік центрлерін көрсетіңіз.
7. Кофеин, теобромин, теофиллиннің зәр қышқылынан (мочевая) алу схемасын жазыңыз.
8. Пурин туындыларының препараттарында қандай қоспалар анықталады.
9. Пурин туындыларын судағы ерігіштігі бойынша ажыратуға болады ма?

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 127 беті

10.Пурин туындыларының сандық мөлшерін анықтайтын әдістерінің ерекшеліктері. Реакция теңдеуін жазыңыз.

Дәріс №14

1 Тақырыбы: Антибиотиктер: пенициллиндер және цефалоспориндер

2 Мақсаты: Студенттерге пенициллиндер және цефалоспориндер дәрілік препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету.

3 Лекция тезисі

Жоспар:

- кіріспе, антибиотиктердің ашылу тарихы
- **Антибиотиктерді алу жолдары**
- жіктелуі

- антибиотиктерді алу жолдары
- антибиотиктерді талдау әдістері
- гетероциклді құрылысты антибиотики - пенициллиндер
- бензилпенициллин және оның тұздары, феноксиметилпенициллин, жартылай синтетикалық пенициллиндер (алынуы, өзі екендігі, тазалығы, сандық мөлшері, қолданылуы, сақталуы, химиялық құрылысы мен фармакологиялық әсері арасындағы өзара байланысы)

- цефалоспориндер

Кіріспе, антибиотиктердің ашылу тарихы

Ең алғаш Л.Пастер іріңді микробтардың қатысында сібір жарасы таяқшаларының жойылатындығын анықтаған. Бірақ бактериотерапия идеясы И.И. Мечниковтың есімімен тікелей байланысты. Ол сүтқышқылды бактерияларды адамның тоқ ішегіндегі іріңді бактерияларды жоюға пайдаланған.

Осындай әсер көрсететін заттар тобын антибиотиктер деп атаған. Ең алғаш бұл терминді С. А. Ваксман (АҚШ) ұсынған. Осы термин арқылы микроорганизмдерден түзілген және өзі микробқа қарсы әсер көрсететін заттарды атаған. «Анти» — латынша қарсы, «биос» — өмір, яғни микробтардың өмір сүру қасиеттеріне қарсы әрекет етеді.

Микробтар антагонизмі табиғатта кең таралған құбылыс. Жасыл балдырлардың (*Pemcilhutn*) антагонистік қасиеті негізінде адамзатқа ең алғашқы антибиотик ұсынылған — пенициллин, бұл өте ерте заманнан

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 128 беті

белгілі. Белгілі тәжік оқымыстысы Ибн-сина (Авиценна) өзінің «Медициналық канон» кітабында балдырларды ірінді ауруларда қолдануға кеңес берген.

Микробтар антагонизмі топырақ микрофлорасында да кең орын алған. 1939 ж. француз ғалымы Дюбо топырақтан споралы аэробты таяқша бөліп алып, одан кристалды полипептид грамицидин алынған. 1942 ж. кеңес зерттеушілері Г. Ф Гаузе мен М. Г. Бражникова Москва түбіндегі бақша топырағынан алынған бактерия грамицидин С антибиотигінің продуценті болып табылды.

Кейінірек антибиотикалық белсенділік көрсететін заттар өсімдік ұлпаларынан да табылып, олар фитонцидтер деп аталды (В. П. Токин)

1946 ж. кеңес ғалымдары Л. А. Зильбер мен Л. М. Якобсон адам және жануарлар қанындағы эритроциттерден түзілетін эритрин антибиотигін зерттеді. Бұл антибиотик дифтерия қоздырғышы үшін өте күшті бактерияға қарсы зат болып табылды.

Соңғы он жылғы жетістіктердің бірі - синтетикалық және жартылай синтетикалық антибиотиктердің алынуы, микробтар биосинтезіне қатысатын жаңа өнімдердің ашылуы және олардың қатерлі ісік ауруларының химиотерапиясында қолданылуы.

Қазіргі кезде 2000 жуық антибиотикалық заттар болса, оның 60 жуығы ғана медицина практикасында қолданылып жүр.

Микробқа қарсы әсер спектрі бойынша грам-оң микроорганизмдер (пенициллиндер, макролидтер және т.б.); грам-оң, грам-теріс микроорганизмдер (стрептомициндер, неомициндер); кең спектрлі (левомецетин, тетрациклиндер); ісікке қарсы (оливомицин, хризомаллин, брунеомицин, рубомицин гидрохлориді) антибиотиктер болып бөлінеді. Антибиотиктер өте жоғары биологиялық белсенділік көрсетеді.

Антибиотиктерді алу жолдары

Антибиотиктердің медицина мен ветеринарияда дәрілік заттар ретінде, сонымен бірге әртүрлі ауылшаруашылық, тамақ және консерв өнеркәсібінде кең қолданылуына байланысты антибиотиктер өндірісі дамыды.

Белгілі антибиотиктердің жартысынан көбі сәулелі саңырауқұлақтардың *Streptomyces*— актиномицеттер (стрептомицеттер) түрінен алынады. Бұл топқа стрептомицин және басқа да антибиотик-гликозидтер (неомициндер, канамициндер), тетрациклиндер, левомецетин, антибиотик-макролидтер (эритромицин, олеандомицин) және анзамициндер (рифамицин), полиенді антибиотиктер (нистатин) және т.б. жатады.

Ең негізгі продуцент сәулелі (зеңді) саңырауқұлақтар — *Penicillium*. Олар пенициллиндер және кейбір қатерлі ісікке және вирусқа қарсы антибиотиктер биосинтезіне қатысады.

Антибиотиктердің алу жолдары үш негізгі топқа бөлінеді.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 129 беті

I. Зеңді немесе сәулелі саңырауқұлақтар негізінде микробиологиялық синтез жолымен; бұл әдіспен тетрациклиндер, табиғи пенициллиндер, антибиотик-гликозидтер, макролидтер және т.б. алынады.

II. Қарапайым органикалық заттардан химиялық синтез жолымен; бұл әдіс химиялық құрылысы қарапайым антибиотиктерді алуда қолданылады (левомицетин және оның туындылары).

III. Микробиологиялық және химиялық синтездің бірігуі нәтижесінде жүргізіледі. Табиғи антибиотиктер молекуласының трансформациясы негізінде жартылай синтетикалық антибиотиктер алынған. (жартылай синтетикалық пенициллиндер, цефалоспориндер, тетрациклиндер және т.б.).

Биосинтез негізінде табиғи антибиотиктерді алу микроорганизмдер клеткасында жүзеге асырылады. Микробты клетка күрделі химиялық зертхана қызметін атқарады, себебі онда органикалық синтезде мүмкін емес процестер іске асырылады және температура, жоғары қысым, катализатор талап етілмейді.

Микробиологиялық синтездің негізгі кезеңдері: продуцент штаммаларын

O'NTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 130 беті

өндіру, коректік ортаны таңдау, ферментация процесі, антибиотиктерді бөлу және тазалау.

.Антибиотиктердің жіктелуі

Антибиотиктер жіктелуінің бірнеше түрлері белгілі. Ең алғаш оларды микроорганизмдерге байланысты жіктеген. Кейінірек медико-биологиялық зерттеулер нәтижесінде микробқа қарсы әсер спектрі бойынша жіктеді. Олар грам-оң микроорганизмдерге (пенициллиндер, макролидтер, рифамициндер және т.б.), грам-оң, грам-теріс микроорганизмдерге (стрептомициндер, цефалоспориндер, неомициндер) әсер ететін және кең спектрлі антибиотиктер (тетрациклиндер, левомицетин тобы, антибиотик-аминогликозидтер және т.б.) болып бөлінеді.

Медицина практикасында фармакологиялық әсері бойынша жіктеледі.

Табиғи қосылыстар химиясы мен фармацевтикалық химия саласында жұмыс істейтін мамандар үшін химиялық жіктелу ғылыми түрде негізге алынған. Бұл жіктелу химиялық құрылысымен байланысын, физикалық, химиялық қасиеттері мен антибиотиктердің әсерін білуге мүмкіндік береді. Химиялық құрылысын біле отырып, антибиотиктер молекуласындағы функциональды топтарға байланысты заттардың сапасын талдау әдістерін жасауға болады.

Табиғи антибиотиктер және олардың жартылай синтетикалық аналогтары келесі топтарға бөлінеді:

1. Алициклді құрылысты антибиотиктер (тетрациклиндер тобы, олардың синтетикалық аналогтары және т.б.).
2. Ароматты қатардың антибиотиктері (Левомецетин топтары).
3. Гетероциклді құрылысты антибиотиктер (пенициллиндер, олардың жартылай синтетикалық аналогтары, цефалоспориндер және т.б.).
4. Антибиотик-гликозидтер: стрептомициндер; антибиотик-аминогликозидтер (канамициндер, неомициндер, гентамициндер, мономициндер); макролидтер (эритромициндер және олеандомицин); анзамициндер (рифамициндер және олардың синтетикалық аналогтары); құрылысы гликозидке ұқсас полиенді антибиотиктер (нистатин, амфотерицин, микогептин).
5. Қатерлі ісікке қарсы антибиотиктер ауреол қышқылы туындылары, антрациклиндер, хинолин-5,8-дион туындылары және актиномициндер.
6. Антибиотик-полипептидтер (грамицидиндер, полимиксиндер және т.б.).

Антибиотиктерді биологиялық талдау әдістері

Көптеген антибиотиктердің сандық мөлшерін анықтау тест-

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 131 беті

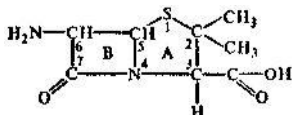
микроорганизмдердің өсуінің тежелуіне салыстырмалы баға беретін биологиялық әдістерге негізделген. МФ Х ағардағы диффузия әдісін ұсынады. Онда концентрациясы белгілі антибиотик пен олардың стандартты үлгілерінің тест-микроорганизмге әсерін салыстырады.

Халықаралық стандартқа жауап беретін жұмысшы ерітінділер Л.А. Тарасевич атындағы медициналық биологиялық препараттардың Мемлекеттік бақылау институтында дайындалады, оларды бейтарап шыныдан жасалған арнайы ампулада босатып, 0° С жоғары емес температурада сақтайды.

Әсер ету бірлігі (ӘБ) — антибиотиктердің биологиялық белсенділігін анықтайтын шама. ӘБ дегеніміз – белгілі көлемдегі қоректік ортада тест-микроорганизмдердің өсуін тежейтін антибиотиктердің ең аз мөлшері. 1 ӘБ әр антибиотиктерде әртүрлі болады, мысалы, 1ӘБ бензилпенициллин натрий тұзында 0,5988 мкг таза химиялық затқа, стрептомицин мен тетрациклин үшін 1мкг сәйкес келеді.

Пенициллиндер

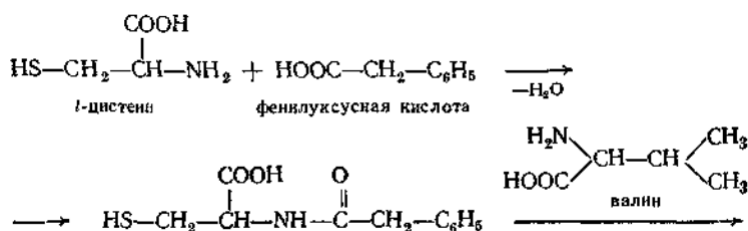
Табиғи және жартылай синтетикалық пенициллиндердің дәрілік препараттарының құрылымдық негізін 6-аминопенициллан қышқылы құрайды, ол конденсирленген тиазолидин (А) және лактам (В) циклынан тұрады:



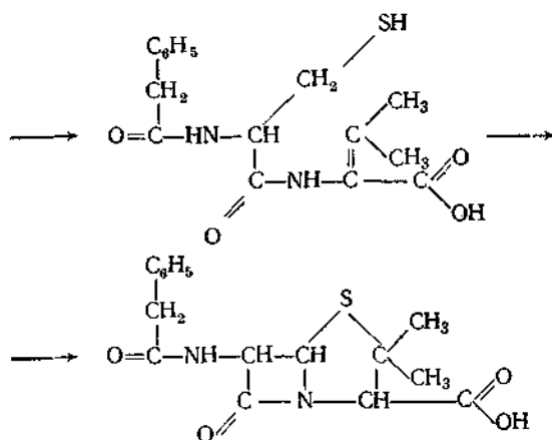
Лактам циклі ең алғаш табиғи пенициллиндерде анықталған және әртүрлі факторлар әсеріне төзімсіз.

Пенициллиндердің биологиялық белсенділігі олардың молекуласында тиазолидин және β-лактам циклінің болуымен ерекшеленеді. Екі топтың біреуінің ыдырауы олардың белсенділігін толық жояды. 2,3 жағдайға басқа топтар енгізу биологиялық белсенділігіне онша әсерін тигізбейді. Лактам циклінің 6 жағдайындағы аминотоптағы бір сутегі атомының орнына радикалдар енгізу нәтижесінде табиғи пенициллиндерге қарағанда тұрақты, жоғары эффективті жартылай синтетикалық аналогтар алынған.

Биосинтез схемасы:



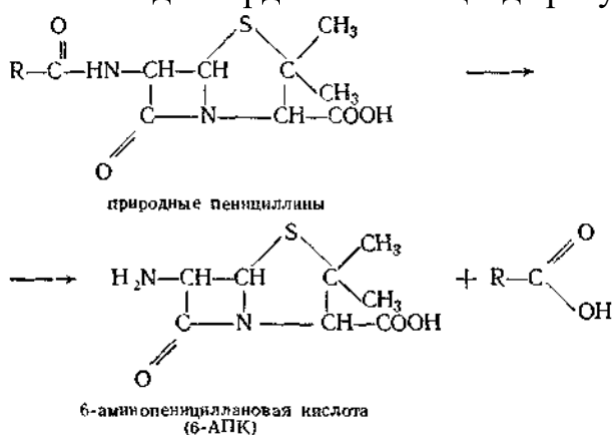
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 132 беті



бензилпенициллин

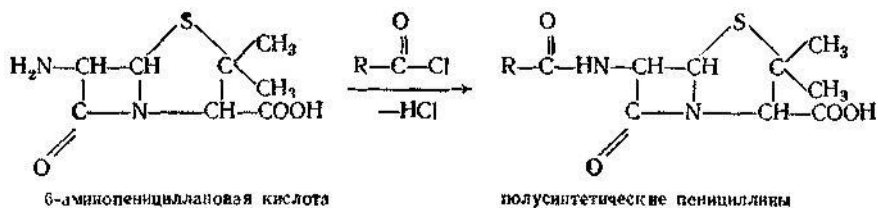
Пенициллиндер биосинтезі процесі асептикалық жағдайда, үздіксіз ауа аэрациясында, 24° С температурада, рН 6,0—6,5 және үнемі араластыру арқылы жүргізіледі.

Бензилпенициллин және олардың негізінде жасалған дәрілік түрлер өзінің жоғары химиотерапевтикалық эффективтілігімен, улылығының төмендігімен ерекшеленеді. Бірақ β-лактама циклі пенициллиназа (β-лактамаза) ферментінің әсерінен бұзылады, бұл жағдай жартылай синтетикалық препараттар алудың алғы шарты болып табылды. Бұл күрделі мәселенің шешу 1957ж пенициллин «ядросы» болып табылатын 6 - аминопенициллан қышқылын бөліп алғаннан кейін ғана мүмкін болды. Бензилпенициллиннен 6-АПҚ пенициллинацилаза ферментімен әсер ету немесе кей жағдайларда химиялық ыдырату жолымен алған:

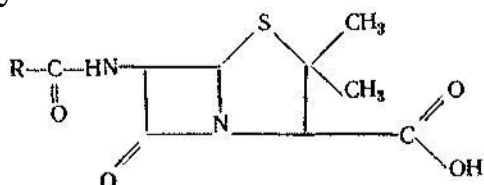


6-АПҚ ацил туындылары медицинада кең қолданылады. Ацилдеуші реагент ретінде карбон қышқылының хлорангидриды қолданылады:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		Сәйкест. нөмірі 175
«Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		174 беттің 133 беті

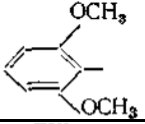
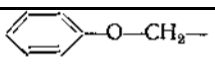
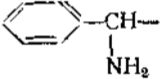
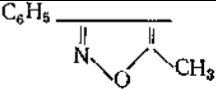


Табиғи және жартылай синтетикалық пенициллиндердің жалпы формуласы:



Медицинада қолданылатын табиғи пенициллиндерге бензилпенициллин натрий, калий, новокаин тұздары және феноксиметилпенициллин жатады. Жартылай синтетикалық пенициллиндер молекуласында ароматты немесе гетероциклді радикалдар кездеседі, олардың ішінде жиі қолданылатын - метициллин, ампициллин және оксациллин

Пенициллиндердің химиялық құрылысы

Радикал R	Пенициллин	Радикал R	Пенициллин
Табиғи:		Жартылай синтетикалық :	
	Бензилпенициллин		Метициллин
	Феноксиметилпенициллин		Ампициллин
	Бензилпенициллин		Оксациллин

Табиғи пенициллиндер және олардың синтетикалық аналогтарының препараттары физикалық қасиеті бойынша ақ кристалды ұнтақтар, иссіз, ащы немесе қышқылды-ащы дәмді (феноксиметилпенициллин). Бензилпенициллин натрий және калий тұздары әлсіз ылғал тартқыш, фенокси-метилпенициллин ол қасиетті көрсетпейді.

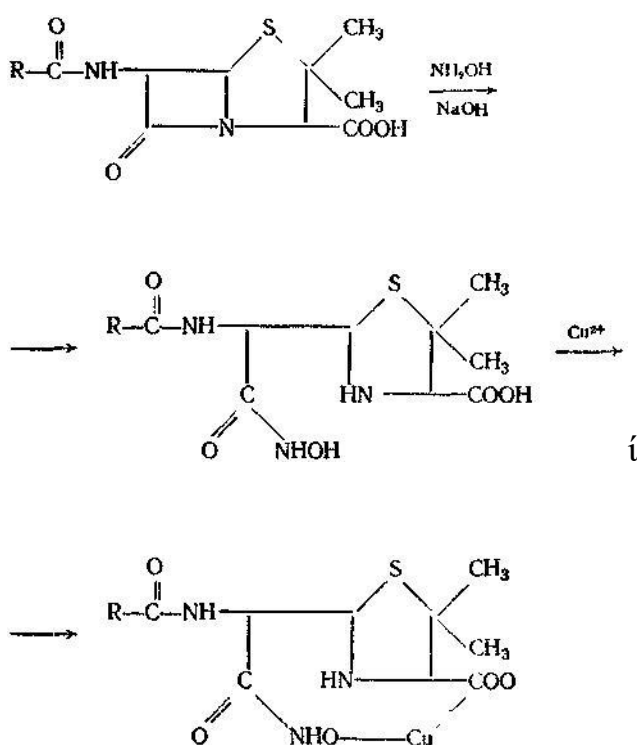
Бнзилпенициллин натрий және калий тұздары, метациллин, оксациллин суда өте жеңіл немесе жеңіл ериді. Бензилпенициллин новокаин тұзы, феноксиметилпенициллин және ампициллин суда аз немесе өте аз ериді. Бензилпенициллин натрий, калий тұздары этил, метил спиртінде ериді, ал метициллин және оксациллин натрий тұздары спиртте қиын ериді, эфирде іс

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 134 беті

жүзінде ерімейді. Ампициллин органикалық еріткіштерде іс жүзінде ерімейді.

Пенициллин препараттарының негізгі физикалық константасы – олардың сулы немесе спиртті ерітінділерінің меншікті айналу бұрышы.

Табиғи пенициллиндер және олардың синтетикалық аналогтарының препараттарының (метициллин натрий тұзынан басқасы) өзі екендігін анықтау үшін гидроксам сынағы қолданылады, бұл реакция β -лактам циклінің ыдырауына және гидроксам қышқылының мыс тұзының түзілуіне негізделген (жасыл тұнба):



Темір (III) тұздарымен кешенішілік қызыл түсті өнім түзеді.

Пенициллин препараттарындағы органикалық байланысқан күкіртті күйдіргіш сілтімен сульфид-ионға дейін балқыту арқылы анықтайды.

Бензилпенициллин, метициллин және оксациллинде натрий-ионына, бензилпенициллин калий тұзы препаратында (минерализациядан кейін) — калий-ионға тән реакция жүргізеді. Бензилпенициллин новокаин тұзы біріншілік ароматты амин тобына оң реакция беруі қажет.

Пенициллиннің фармакопоялық препараттарының өзі екендігін сонымен бірге, УК- және ИҚ-спектрофотометрия әдісімен де анықтайды. УФС бензилпенициллин тұздары ерітінділеріне 280 және 263 нм толқын ұзындығында оптикалық тығыздығын анықтайды; метициллин — 280 және 264 нм; феноксиметилпенициллин — 268 және 274 нм. Ампициллин ерітінділері үшін максимум (256, 261, 267 нм) және минимум (255, 260, 266 нм) жұтылу

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 135 беті

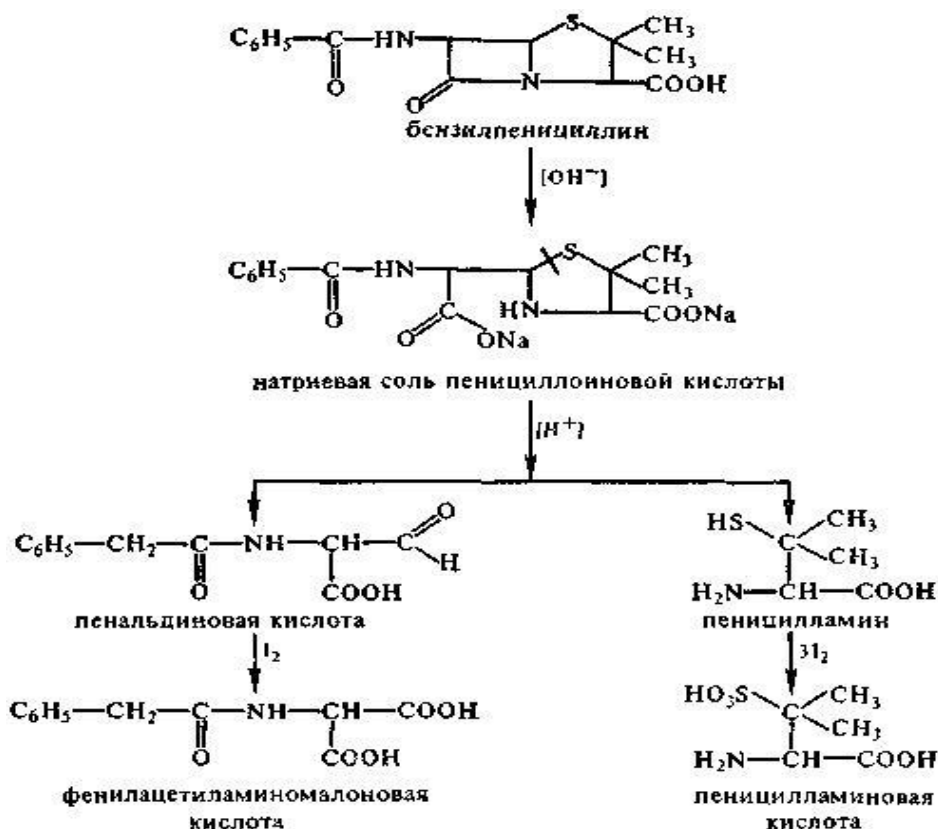
аймақтары тән. Ампициллин, метициллин және оксациллин натрий тұздарының ИК-спектрлері стандартты үлгілердің максимумдарына сәйкес келуі бойынша анықталады.

Табиғи пенициллиндердің препараттарын бір-бірінен концентрлі күкірт қышқылды ортада хромотроп қышқылымен әртүрлі өнімдер беруі бойынша ажыратады. Ампициллин Фелингреактивімен күлгін түс береді.

Сандық мөлшерін анықтау екі кезеңнен тұрады: пенициллиндерсуммасын анықтау және препараттың мөлшерін анықтау.

Табиғи пенициллиндер препараттарындағы пенициллиндер суммасын анықтау иодометрия әдісімен жүргізіледі. Әдіс пенициллиннің инактивация өнімі (1 н натрий гидроксиді ерітіндісімен бөлме температурасында) — пенициллоин қышқылының натрий тұзыныңиодпен тотығуына негізделген. Тотығу процесін рН 4,5 (ацетатты буфер) жағдайында жүргізу қажет.

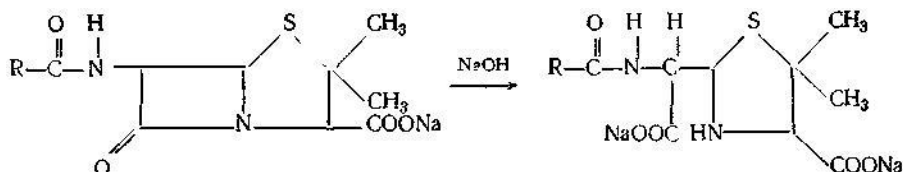
бензилпенициллин мысалында инактивация және тотығу схемасы:



Метициллин және оксациллин натрий тұздары препараттарындағы жартылай синтетикалық пенициллиндер суммасын анықтау инактивация процесін 0,1н натрий гидроксиді ерітіндісімен су моншасында қыздыру арқылы жүргізіп, пенициллоин қышқылы туындыларының түзілуіне

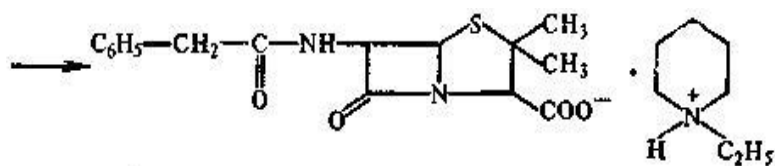
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 136 беті

негізделген:



Натрий гидроксидінің артық мөлшерін 0,1М хлорсутек қышқылымен титрлейді (индикатор фенолфталеин).

Екінші кезең – бензилпенициллин натрий, калий және новокаин тұздарын гравиметрия әдісімен анықтауға негізделген. Бензил-пенициллинді амилацетатпен бөліп алып, *N*-этилпиперидин тұзы түрінде тұнбаға түсіреді:



N-этилпиперидиновая соль бензилпенициллина

Тұнбаны жуып, тұрақты салмаққа дейін кептіріп, салмағын өлшейді. Одан кейін сәйкес тұзға есептеу жүргізеді (МФ Х, б. 979).

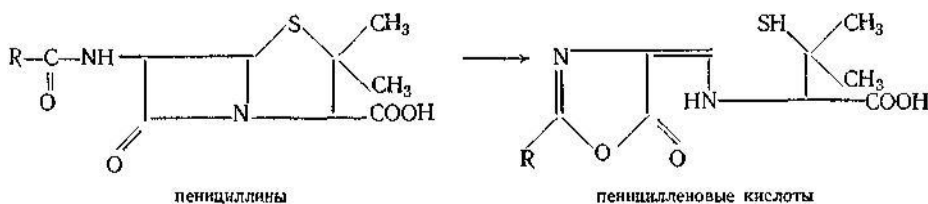
Пенициллиндер суммасын алкаиметрия әдісімен анықтауда қателіктер кездеседі, себебі бір мезгілде сілтімен әрекеттесетін қоспалар да титрленуі мүмкін.

Әдістердің ішінде дәл нәтиже беретін - спектрофотометрия әдісі, бұл әдіс қышқылды буферлі ерітінділер қатысында гидролиз жүргізгенде, бензилпенициллин қышқылын түзуге негізделген. Жарықтың жұтылу максимумы 322,5 нм. Мыс (II) тұзы қатысында реакцияның сезімталдығы және анықтау нәтижесінің қайталанушылығы артады.

Бұл әдіс жартылай синтетикалық пенициллиндердің (метициллин, ампициллин, оксациллин, карбенициллин, диклоксациллин), синтездің жартылай және инактивацияөнімдері кедергі жасамайды.

Пенициллиндердің қышқылды гидролиз кезінде пенициллин қышқылын түзуінің жалпы схемасы:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		Сәйкест. нөмірі 175
«Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		174 беттің 137 беті

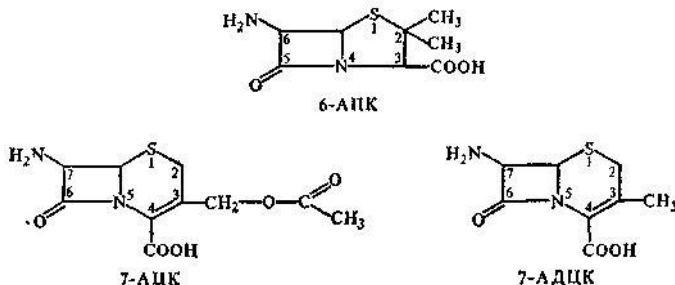


Пенициллин препараттары Б тізіміне жатады. Құрғақ жерде, бөлме температурасында сақтау қажет. Тұздары арнайы флакондарда, резеңке тығындармен жабылып, алюминий қақпақтармен қапталынып, сақталады.

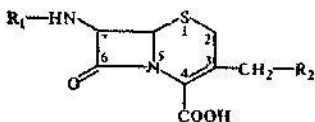
Медицинада пневмония, гонорея, сифилис, іріңді жұқпалы ауруларды емдеуде қолданылады.

Цефалоспориндер

Химиялық құрылысы бойынша цефалоспориндер пенициллиндерге ұқсас. Пенициллиндер 6-аминопенициллан қышқылының туындылары (6-АПК), ал цефалоспориндер — 7-аминоцефалоспоран қышқылының (7-АЦК) және 7-аминодезацетоксицефалоспоран қышқылының (7-АДЦК):



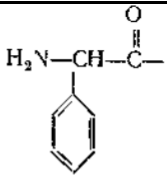
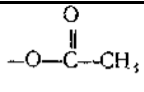
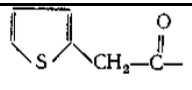
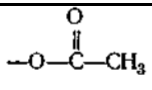
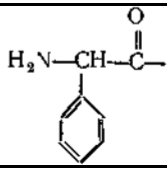
Цефалоспориндердің құрылысының негізін - конденсирленген жүйесінен тұратын: дигидротиазин мен β -лактам сақинасы құрайды.



3 және 7 жағдайындағы радикалдарды модификациялау нәтижесінде жартылай синтетикалық цефалоспориндер алынған.

цефалоспориндердің химиялық құрылысы

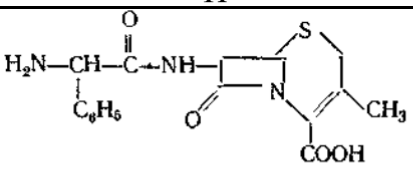
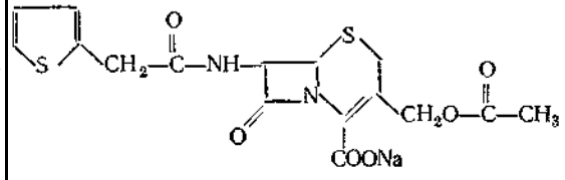
Препарат	Радикал R ₁	Радикал R ₂	Препарат	Радикал R ₁	Радикал R ₂

Цефалоридин (цепорин)			Цефалоглицин		
Цефалотин			Цефалексин		H

Жартылай синтетикалық цефалоспорииндердің алыну көзі - цефалоспорин С.

1945 ж цефалоспорин С саңырауқұлақтың *Cephalosponumsalmosynnematu* тіршілігінен алады. өнімінен

Цефалоспорин препараттарының қасиеттері

Препараттары	Химиялық құрылысы	сипаттамасы
Cefalexinum — цефалексин		Ақ немесе сарғыш реңі бар ұнтақ, өзіне тән иісі бар
Cefalotinumna trium — цефалотиннің натрий тұзы		Ақ қиыршықты ұнтақ. Жарықтың әсеріне сезімтал. Меншікті айналымы +124 +134° дейін (5%-сулы ерітіндісі)

Физикалық қасиеттері бойынша препараттар - ақ қиыршықты ұнтақтар.

Олар іс жүзінде хлороформда және эфирде ерімейді. Цефалотиннің натрий тұзы суда жеңіл ериді және спирте ериді, цефалексин суда қиын ериді және іс жүзінде спирте ерімейді.

Цефалоспорииндер препараттарының өзі екендігін 80 % күкірт қышқылының және 1% азот қышқылы ерітінділерінің қоспаларымен әсер ету арқылы анықтауға болады.

Цефалексин сары түске боялады, ал цефалотиннің натрий тұзы – жасыл түске боялып, ол қызыл түске өтеді. Цефалотиннің натрий тұзындағы натрий де анықталады.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 139 беті

Препараттардың өзі екендігі ИҚ -спектрінің (400—4000 см⁻¹ аймағында) нақтыланып, стандартты үлгілерімен салыстырылады.

Сулы ерітіндінің УК – аймағында толқын ұзындығы 237 нм оптикалық тығыздығын көрсетсе, онда ол цефалотиннің натрий тұзының өзі екендігін көрсетеді.

Цефалексин мен цефалотиннің натрий тұзының сандық мөлшерін анықтау оларға алдын-ала сілтілік гидролиздер жүргізе отырып, нәтижесінде цефалоспорин қышқылы туындыларының (7-АДЦК және 7-АЦК) түзілуіне дейін негізделген.

Гидролиз өнімдерін йод ерітіндісімен тотықтырады.

Параллельно осы жағдайда препараттардың стандарты үлгілерін талдайды.

Цефалоспориндердің препараттарын иодометриялық әдіспен анықтау негізіндегі химиялық процесс, табиғи пенициллиндерді тотықтыру және инактивациялау химизміне ұқсас.

Цефалоспориндер препараттарын Б тізімімен сақтайды, бөлме температурасында құрғақ, жарық түспейтін жерде сақтау қажет.

Сақталу мерзімі 1 жыл. Цефалексинді капсула түрінде 0,25 шығарады.

Цефалоспориндер пенициллиндерге қарағанда кең спектрлі, грам оң және грам теріс микроорганизмдерге, спирохеттерге, лептоспираларға, сібір язвалық таяқшаларына қарсы антибактериальды әсер көрсетеді.

Цефалоспориндердің пенициллиндерге қарағанда аллергиялық жанама әсерлері сиректеу, улылығы төмен.

Цефалоспориндердің натрий тұздарын тыныс алу, несеп, жыныс органдарының жедел және созылмалы ауруларында бұлшық етке, күре тамырға, плевральдың ішіне енгізу арқылы қолданылады.

4 Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

5.Әдебиет (қосымша 1):

6 Бақылау сұрақтары

1. Пенициллиндердің сандық анықтау әдістерін анықтау.
2. Бензилпенициллин натрий тұзын идентификациялау.
3. Пенициллиндерді гидроксам сынағымен анықтау.
4. Бензилпенициллиндегі натрийді анықтау.
5. Бензилпенициллиндегі калийді анықтау.
6. Пенициллиндердің негізін қалайтын 6-АПК химиялық құрылысын жазыңыз.
7. Пенициллиндердің химиялық құрылысымен фармакологиялық әсері арасындағы байланыс.
8. Цефалоспориндердің негізін қалайтын 7-АДЦК химиялық құрылысын жазыңыз.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 140 беті

9. Цефалоспориндердің сандық анықтау әдістері.

10. Цефалоспориндердің химиялық құрылысымен фармакологиялық әсері арасындағы байланыс.

Дәріс №15

1 Тақырыбы: Антибиотиктер: тетрациклиндер

2 Мақсаты: Студенттерге тетрациклендер дәрілік препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

3 Лекция тезисі

Жоспар:

- Химиялық құрылысы мен биологиялық белсенділігі арасындағы байланыс
- Физика-химиялық қасиеттері
- Тетрациклиндерді идентификациялау
- Дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтау

Табиғи тетрациклиндерді *Streptomyces aureofaciens* (тетрациклин) және *streptomyces rimosus* (окситетрациклин) микроорганизмдерден биосинтез жолымен алады.

Табиғи тетрациклиндер: тетрациклин гидрохлориді, окситетрациклин дигидраты.

Жартылай синтетикалық: метациклин гидрохлориді (рондомицин), доксициклин гидрохлориді (вибрамицин).

Химиялық құрылысы мен биологиялық белсенділігі арасындағы байланыс

Ішке және жағар май түрінде сыртқа қолданылады. Пневмония, бронхит, іріңді плеврит, бактериялы және амебалы дизентерия, көк жөтел, ангина, скалолатина, гонорея және басқа да инфекциялық ауруларда қолданылады. Құрамына ОН тобын енгізу сіңу жылдамдығын және әсер ету ұзақтығын жақсартады. Жартылай синтетикалық препараттар кең спектрлі, метациклинді ішке қолданғанда, өте жақсы сіңіріледі, улылығы аз.

Доксициклин гидрохлориді белсенді антибиотик, микроорганизмдерге тұрақты, қандағы концентрациясы 24 сағат және одан да көп сақталады. Қайта енгізу кезінде **кумуляция** болуы мүмкін. Оларды ұзақ қолданған жағдайда асқынып, кандидаминоз пайда болады (тері зақымдануы, кілегей қабат зақымдануы).

Тетрациклин Са, Fe және басқа ауыр метал иондарымен қиын еритін комплекс түзеді, сондықтан сүтпен, антацидті препараттармен, құрамында Са, Mg, Al, Bi, Fe бар препараттармен бірге ішуге болмайды. Қолданған жағдайда тетрациклин +С ерімейтін комплексі сүйек қаңқасында, тіс

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 141 беті

эмальында, түбірінде жиналады. Осы қасиетіне байланысты 8 жасқа дейінгі балаларға және жүкті әйелдерге қолдануға болмайды.

Физико-химиялық қасиеттері

Сары кристалды заттар, иіссіз, ащы дәмді. Суда және әртүрлі негіздерде ериді (тетрациклин, окситетрациклин · 2H₂O), органикалық еріткіште ериді. Гидрохлориді суда жақсы ериді, барлық препараттар қышқылда, сілтіде жақсы ериді.

Реакция орталықтары:

C₁₀ – OH – фенол гидроксилі

C₃ – C₁₂ - OH – енол гидроксилі

C₆– C_{12a} , C₅ – спирт OH

Қышқылдық орталық: фенолдық, енольдық OH, Атом сілтіде ериді. Осы қасиетіне байланысты негіздік идентификация реакциясы – натрий гидроксиді қатысында изомеризация (сілті гидролиз).

Изотетрациклин. Анық сары түсті, қыздырғаннан кейін УК жарықта көк флуоресценция береді.

Негіздік орталық: қышқылдарда еріп, тұрақсыз тұз түзіледі.

Идентификация реакциясы

1. Фенолдық және енолдық гидроксидке тән:

а) азобояу;

б) Fe⁺³ пен феноляттар, еноляттар тұзу.

2. Көп валентті Me⁻ хелатты комплекс

тұзу: а) әртүрлі түс береді.

3. Үш-ей, бір-ей алифатты аминдер:

а) натрий нитропруссидімен;

б) Несслер реактивімен;

в) диметабензальдегид;

г) жалпы алкалоидтар реактивімен (әртүрлі түстер).

4. H₂SO₄ (конц.) - әртүрлі түсті ангидро туындылары түзіледі. H₂O – C₆OH және C_{5a}H есебінен бөлінеді. Түстері арқылы ажыратылады.

5. Оптикалық белсенділігі C_{4,6,12a} λ=437nm.

Эпиангидротетрациклиннің түзілуі

Тетрациклиннің тұрақсыздығы құрылысының күрделілігіне байланысты. ABC – алициклді, Д-ароматты сақиналары жарық, ылғал, күшті қышқыл (pH<2,0), сілті және т.б. әсерінен тез өзгеріске ұшырайды. Нәтижесінде белсенділігі жоқ, улы қосылыс түзіледі: ангидро, 4-ангидротетрациклин, 4-эпитетрациклин.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		Сәйкест. нөмірі 175
«Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		174 беттің 142 беті

4-эпиангидротетрациклин қоспа. ЖҚХ әдісімен анықтауы $\lambda=437\text{nm}$ ангидротетрациклин.

Сандық мөлшері

УК

Агарда тест – микробпен бірге биологиялық

1мкг – 1ЕД

1г – 1000000ЕД

4 Иллюстративті материал:

- кестелер;

- презентация Microsoft Power Point.

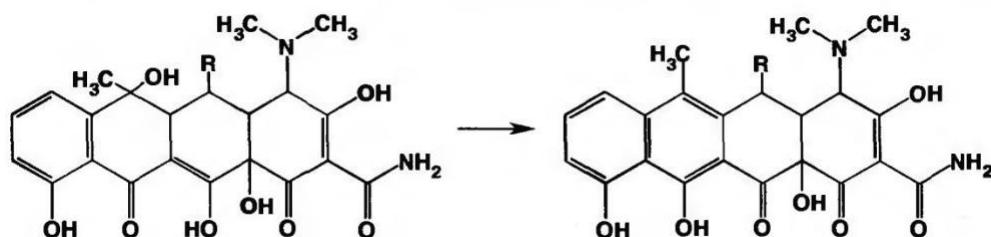
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы	Сәйкест.нөмірі175
«Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені	174 беттің 143 беті

5 Әдебиет (қосымша 1):

6 Бақылау сұрақтары

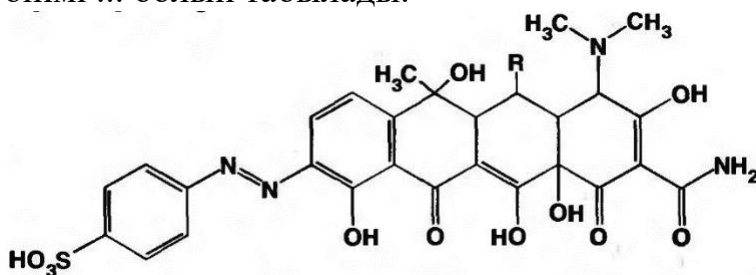
1. Тетрациклин-антибиотиктерінің химиялық құрылысы ... негізінде жатыр.
 - A. ішінара гидрленген тетрацен циклінің
 - B. ішінара гидрленген фенантрен циклінің
 - C. қаныққан тетрацен циклінің
 - D. қаныққан тетратерпен циклінің
 - E. циклопентанпергидрофенантреннің
2. Окситетрациклин тетрациклиннен ... бойынша ажыратылады.
 - A. 5-жағдайдағы спирттік гидроксил
 - B. 5-жағдайдағы фенолдық гидроксил
 - C. 3-жағдайдағы енолдық гидроксил
 - D. 12-жағдайдағы енолдық гидроксил
 - E. 10-жағдайдағы фенолдық гидроксил
- 3 Төменде көрсетілген химиялық реакция тетрациклиндерді ... түзілуі бойынша идентификациялау негізінде жатыр.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 144 беті



- A. ангидротуындысының боялған - дегитратация өнімінің
- B. ангидротуындысының тұнбасы - тотығу өнімінің
- C. ангидротуындысының боялған - тотықсызану өнімінің
- D. ангидротуындысының тұнбасы - гидролиз өнімінің
- E. ангидротуындысының тұнбасы - электрофилдік орын алмасу өнімінің

4 Келтірілген қосылыс - тетрациклиндерді идентификациялау реакциясының өнімі ... болып табылады.

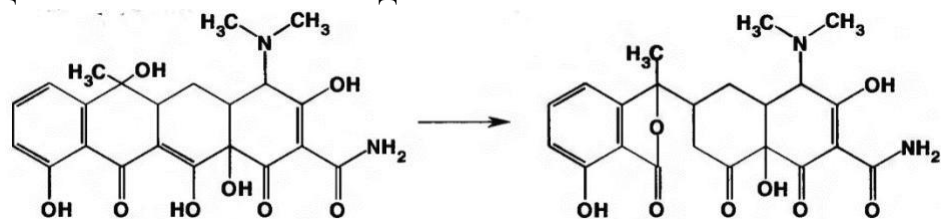


- A. азобояумен
 - B. диазоний тұзымен
 - C. тетразоль тұзымен
 - D. гидразонмен
 - E. фенилгидразонмен
5. Окситетрациклиннің сандық анықтауы химиялық қасиеті негізінде ... химиялық әдісімен жүргізіледі.
- A. сусыз ацидиметрия
 - B. кері ацидиметрия
 - C. сусыз алкалиметрия
 - D. тура алкалиметрия
 - E. нитритометрия
6. Табиғи тетрациклиндердің биологиялық белсенділігін бағалауды *Staphylococcus aureus* 209 P тест-ортасында кері турбидиметрия әдісімен жүргізуді ұсынады, нәтижесін ... бойынша есептейді.
- A. лайылық дәрежесі
 - B. сыну көрсеткіші

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 145 беті

- C. меншікті айналуы
- D. микроағзалардың өсу дәрежесі
- E. ерітіндінің тығыздығы

7 Келтірілген ... құрылысы тетрациклиннің сілтілі ерітіндісінің инактивация өнімі болып табылады.



- A. изотетрациклиннің
- B. ангидротетрациклиннің
- C. эптитетрациклиннің
- D. неотетрациклиннің
- E. ангидроэпитетрациклиннің

8 Доксидиклин гидрохлоридінің синонимін атаңыз.

- A. вибрамицин
- B. рондамицин
- C. окситетрациклин дигидраты
- D. неомицин
- E. стрептомицин сульфаты

9 Тетрациклиндер дәрілік препараттарының тазалығын талдауда ... әдісімен жарықты жұтатын қоспаларды анықтайды.

- A. спектрофотометрия
- B. турбидиметрия
- C. нефелометрия
- D. поляриметрия
- E. рефрактометрия

10 4-диметиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,5,10,12,12а-пентаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксамид гидрохлориді рационалдық атауы ... дәрілік препаратына сәйкес келеді.

- A. метациклин
- B. доксициклин
- C. окситетрациклин
- D. тетрациклин
- E. нафтацен

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 146 беті

Қосымша 1

Электрондық оқулықтар

1. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия: Учебник. Том I/ Алматы, Эверо, 2020. - 640с., https://www.elib.kz/ru/search/read_book/191/
2. Арыстанова Т.А., Фармацевтическая химия: Учебник. Том II/ Алматы, Эверо, 2020. - 572 с., https://elib.kz/ru/search/read_book/193/
3. Арыстанова Т.А., Общая фармацевтическая химия: Учебник/ Алматы, Эверо, 2020-296 с. https://elib.kz/ru/search/read_book/196/
4. Арыстанова Т.А., Фармацевтикалық химия: Оқулық. I том/Алматы, Эверо, 2020. - 604 б https://elib.kz/ru/search/read_book/194/
5. Арыстанова Т.А., Фармацевтикалық химия: Оқулық. II том/Алматы, Эверо, 2020. - 544 б https://elib.kz/ru/search/read_book/195/
6. Арыстанова Т.А. Жалпы фармацевтикалық химия: Оқулық/ Алматы, Эверо, 2020-296 б. https://elib.kz/ru/search/read_book/197/
7. Ордабаева С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений. учебное пособие.- Шымкент: «Әлем», 2012. – Электрон. текств. дан. (4,75Мб).
8. Ordabaeva S.K. Pharmaceutical chemistry. Aromatic compounds. - Shymkent: "Alem", 2018.-Electron. text data.(4.75Mb).2021.-271 p.
9. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.; М: ИМГМУ; - Шымкент: ЮКГФА.-Электрон. текстовые дан. (4.91Мб). 2015. – 285 с.
10. Ордабаева, С. К. Фармацевтикалық химия. Ароматты қосылыстар [Электронный ресурс] : оқулық / С. К. Ордабаева ; ауд. А. Ш. Қарақұлова. - Электрон. текстовые дан. (6,815 КБ). - Шымкент : [б. и.], 2016. - 301б. эл. опт. диск (CD-ROM).
11. Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических [Электронный ресурс] : учебное пособие / С. К. Ордабаева ; пер. Е. К. Орынбасаров. - Электрон. текстовые дан. (6,631 КБ). - Шымкент : [б. и.], 2012. - 300 б. эл. опт. диск (CD-ROM)

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 147 беті

12. Ордабаева, С. К. Промышленные методы получения лекарственных средств [Электронный ресурс] : лабораторный практикум / С. К. Ордабаева, А. Д. Асильбекова. - Электрон. текстовые дан. (4,699 КБ). - Шымкент : [б. и.], 2016. - 200 б. эл. опт. диск (CD-ROM).

13. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. (50,6Мб). - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2017

14. Практическое руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии для студентов V курса фармацевтического факультета. Контроль качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках. Часть I / С. И. Красиков, И. В. Михайлова, С. В. Морозова [и др.] ; под редакцией С. И. Красиков. — Оренбург : Оренбургская государственная медицинская академия, 2008. — 100 с. <https://www.iprbookshop.ru/31832>

15. Руководство к лабораторно-практическим занятиям по фармацевтической химии для студентов III курса фармацевтического факультета. Часть 1 / С. И. Красиков, И. В. Михайлова, Л. А. Чеснокова [и др.] ; под редакцией С. И. Красиков. — Оренбург : Оренбургская государственная медицинская академия, 2007. — 97 с. — Текст : электронный // Цифровой образовательный ресурс IPR SMART : [сайт]. — URL: <https://www.iprbookshop.ru/31833>

Электрондық ресурстары

- Электронная библиотека ЮКМА - <https://e-lib.skma.edu.kz/genres>
- Республиканская межвузовская электронная библиотека (РМЭБ) – <http://rmebrk.kz/>
- Цифровая библиотека «Aknurpress» - <https://www.aknurpress.kz/>
- Электронная библиотека «Эпиграф» - <http://www.elib.kz/>
- Эпиграф - портал мультимедийных учебников <https://mbook.kz/ru/index/>
- информационно-правовая система «Зан» - <https://zan.kz/ru>
- Cochrane Library - <https://www.cochranelibrary.com/>

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 148 беті

Әдебиет

негізгі:

қазақ тілінде:

- 1) Арыстанова, Т. Ә. Фармацевтикалық химия. 1-том оқулық. - Алматы :Эверо, 2015. - 604 б
- 2) Арыстанова, Т. Ә. Фармацевтикалық химия. 2-том :оқулық - 1-бас. - Алматы :Эверо, 2015. - 544 б
- 3) Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопеясы. Т. 1: монография / ред. А.О. Төлегенова ; ҚР денсаулық сақтау министрлігі. - 1-ші бас. - Алматы :Жібек жолы, 2008. - 592 бет
- 4) Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопеясы. 2 т.: монография / ҚР Республикасының денсаулық сақтау министрлігі; ред. А.О. Төлегенова. - 1-ші бас. - Алматы: Жібек жолы, 2009. - 804 бет
- 5) Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопеясы. 3 т. :монография / ҚР денсаулық сақтау министрлігі; ред. А.О. Төлегенова. - 1-ші бас. - Алматы :Жібек жолы, 2014. – 709 бет

Орыс тілінде:

1. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия: учебник, том I. (2-ое издание). «Sky Systems», 2021. -640 с.
2. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия: учебник, том II. (2-ое издание). «Sky Systems», 2021. -572 с.
3. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, том I: - Алматы, изд. «Эверо», 2015.-572 с.
4. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, том II:- Алматы, изд. «Эверо», 2015.-640с

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 149 беті

5. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы».-2008.-Том 1.-592с.
6. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804с.
7. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы».-2014.-Том 3.-729с.
8. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: учебно-методическое пособие по производственной практике / под ред. Г. В. Раменской, С.К. Ордабаевой. - Москва : ГЭОТАР - Медиа, 2023. - 352
9. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-2012.-250 с.
10. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2017. - 160 с
11. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418
12. Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textboor for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p.

ҚОСЫМША:

- 6) Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент.-2012.- 175с.
- 7) Краснов, Е. А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие / - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
- 8) Краснов, Е. А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде :оқу құралы = Фармацевтическая химия в вопросах и ответах : учебное пособие / - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2016.-704 с.

ОҢТҮСТІК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Табиғи биологиялық белсенді қосылыстарды талдау» пәнінің дәрістер кешені		Сәйкест. нөмірі 175 174 беттің 150 беті

- 9) Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.; М:ИМГМУ; - Шымкент: ЮКГФА, 2015. - 285 с.
- 10) Турсубекова, Б. И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы / - Алматы: Эверо, 2016. - 120 бет. С
- 11) Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: учебное пособие / под ред. Раменской Г. В. М. : ГЭОТАР - Медиа, 2018. - 352
- 12) English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
- 13) Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
- 14) Ордабаева С.К., Қарақұлова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент, 2013.-92 б.
- 15) Ордабаева С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.-Шымкент: «Әлем». 2015. – 84 с.
- 16)