

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		044-55/
«Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 1 беті



ДӘРІСТЕР ЖИЫНТЫҒЫ

Пән	Фармацевтикалық химия-2
Пән коды	FN 4303-2
Білім беру бағдарламасы	6B10106 - «Фармация»
Оқу сағатының/кредитінің көлемі	150 сағат/5 кредит
Курсы	4
Оқу семестрі	VIII
Дәрістер көлемі	15

Шымкент
2023

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		044-55/
«Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 2 беті

Дәріс кешені «Фармацевтикалық химия-2» пәнінің жұмыс бағдарламасына (силлабусқа) сәйкес жасалынды және кафедра мәжілісінде талқыланды.

Хаттама №19, 12.06.2023 ж

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		044-55/
«Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 3 беті

М А З М Ұ Н Ы

№ п/п	Темы лекций	Стр.
1	Азотсодержащие гетероциклы.	
	Производные пиррола.....	4
2	Производные индола.....	11
3	Производные пиразола и имидазола.....	20
4	Производные пиридинметанола и пиридин-3-карбоновой кислоты.....	32
5	Производные пиридин-4-карбоновой кислоты.....	40
6	Производные тропана.....	48
7	Производные хинолина	55
8	Производные изохинолина.....	63
9-10	Производные пиримидина.....	71
11	Производные пиримидино-тиазола.....	85
12	Производные пурина.....	93
13	Производные птеридина и изоаллоксазина.....	102
14	Производные фенотиазина.....	113
15	Производные 1,4-бензодиазепина.....	122

O'NTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 4 беті

Лекция №1

Тақырыбы: Құрамында азоты бар гетероциклдер. Пиррол туындылары.

Мақсаты: Студенттерге құрамында азоты бар гетероциклдер. Пиррол туындылары және олардың конденсирленген жүйесі туындылары дәрілік препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

Лекция тезисі

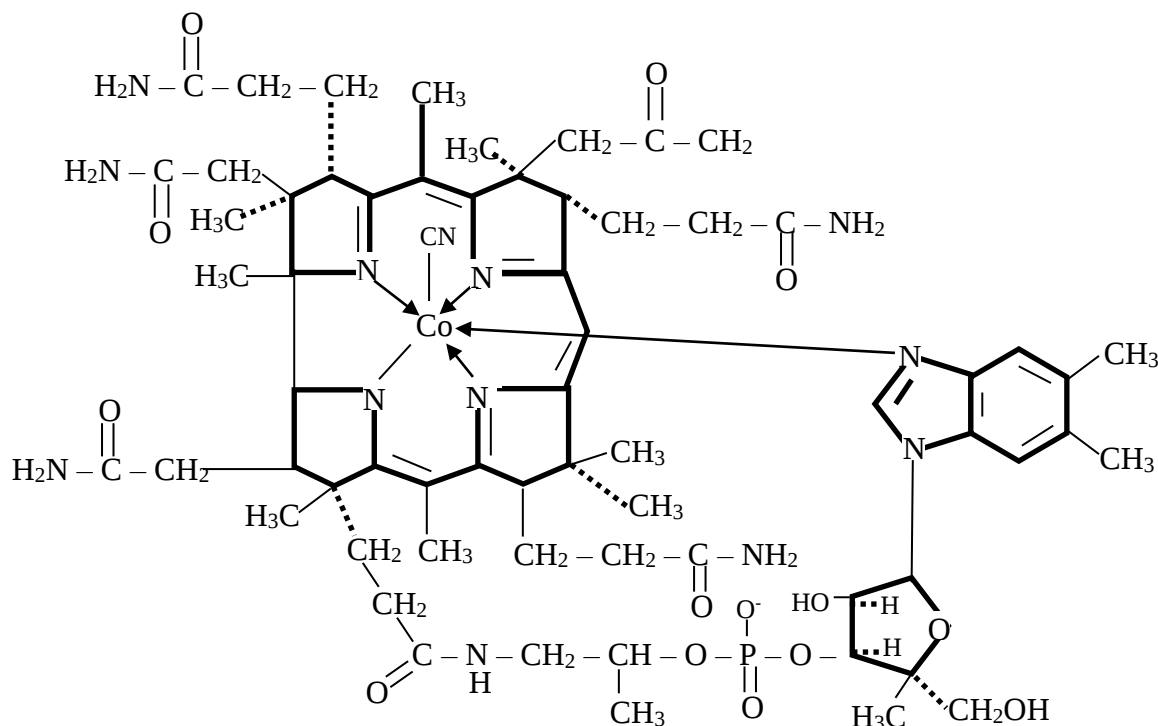
Жоспар:

- 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

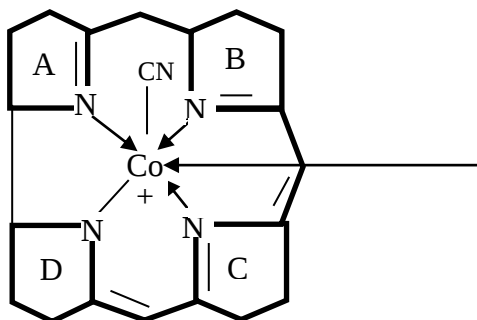
Пиррол құрамында бір атом азоты бар бес мүшелді гетероциклді жүйе. Пиррол құрылысы табиғи және синтетикалық дәрілік заттардың құрамында әртүрлі фармакологиялық қасиет көрсететін В₁₂ витамині, алкалоид платифиллин, антибактериалды препараттар: клиндамицин, линкомицин, пирацетам, гемодезде кездеседі.

В₁₂ витаминінің құрылысы

Бұл топтағы дәрілік заттар тобына цианокобаламин, гидрсокобаламин, кобамид жатады. Құрылысы бойынша В₁₂ витамині нуклеотид бензимидазол және макроциклді корринді жүйе кобальпен байланысқан комплекс



Молекуланың нуклеотидті бөлімі нуклеозидті негіз (5,6-диметилбензимидазол) және көміртекті фрагменті (рибоза) және фосфор қышқылының қалдығынан тұрады. Корринді система 3-пирролды цикл (A, B, C) және 1-пирролидинді циклден (D) тұрады:



Осы циклдің ортасында кобальт орналасқан, ол 3-пирролды цикл арқылы және бір пирролидин цикліндегі азоттар арқылы координациялық байланыстар мен байланысқан. Сонымен қатар кобальт циан тобымен ковалентті байланыс арқылы және нуклеотидті бөлімдегі 5,6-

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 6 беті

диметилбензимидазолдағы азот гетероатомымен де байланысқан. Кобальттің фосфор қышқылымен қалдығымен байланысы электровалентті яғни кобальттің оң заряды фосфор қышқылының теріс заряды мен нейтралданған. Сонымен цианокобаламин құрысы бойынша әрі хелат, әрі ішкі тұз корринді фрагменті катион нуклеотидті фрагменті анион болып табылады.

Корринді бөлімінде 3-ацетамидті топ бар (2, 7, 18 жағдайда), және 4-пропионамидті (3, 8, 13, 17 жағдайда) және 8-метилді топтан тұрады. 17 жағдайдағы амид тобы амин спиртінің қалдығымен байланысқан. Сонымен молекуланың нуклеотидті және корринді бөлімдері бір-бірімен байланысқан:

1)пептиді және күрделі эфир тобымен (1-аминопропанол-2 фосфор қышқылымен этерификацияланған). Сонымен қатар ол рибозамен де этерификацияланған, яғни витамин В₁₂-ні диэфир түрінде қарастыруға болады.

2)Кобальт атомы бензимидазолдағы азот гетероатомымен координациялық байланыс бойынша.

3)фосфор қышқылы мен кобальт атомының электровалентті байланысы бойынша.

Цианокобаламин молекуласында бірнеше ассиметриялық көміртекті атомдары кездеседі, сондықтан дәрілік зат оптикалық активті (солға бұратын).

Оксикобаламиннің цианокобаламиннен айырмашылығы кобальт атомы циан тобымен емес окси топпен байланысқан. Сонымен қатар ол гидрохлорид тұзы түрінде кездеседі.

Кобамидте кобальт атомы циан тобымен ковалентті 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.

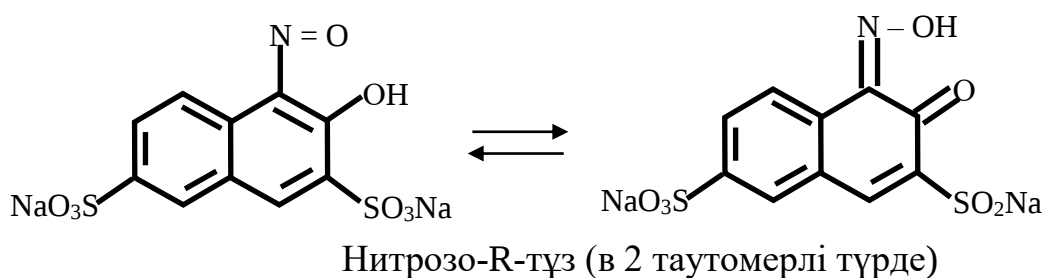
Цианокобаламиннің жұтылу спектрлері 3-максимумда жүреді 278 нм, 361 нм, 550 нм. 278 нм аймақтағы жұтылуы 5,6-диметилбензимидазол сақинасына байланысты, 361 нм аймақта коррин системасындағы 6 қабысқан қос байланыстарға байланысты, ал 550 нм аймақта кобальт атомына байланысты жұтылады.

Талдау әдістері

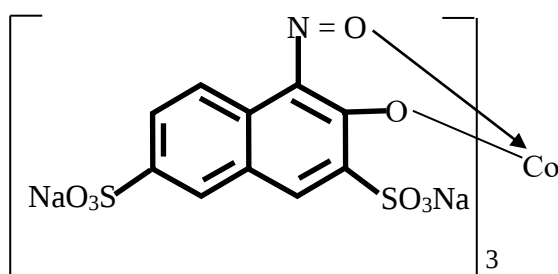
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		044-55/
«Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 7 беті

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):



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



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

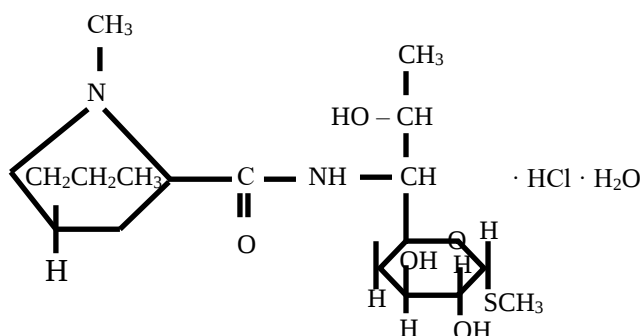
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 8 беті

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.

Цианокобаламинді құрғақ, жарық түспейтін жерде, бөлме температурасында сақтайды; кобамидті 5⁰С температурада, оксикобаламинді 10⁰С аспайтын жерде сақтайды (екі дәрілік затта термолабильді).

Lincomycini hydrochloridum



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

Streptomyces lincolnensis 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.

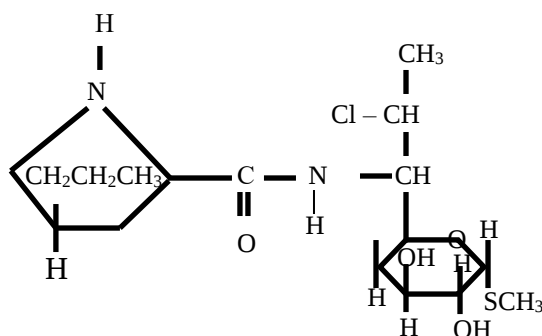
Терапевтикалық дозада препарата бактериостатикалық әсер көрсетеді. Бұл әсері микроорганизм белоктарының синтезін тежеуімен түсіндіріледі.

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

Clindamycin

7-Хлордезокси линкомицин туындысы:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 9 беті



Препараты гидрохлорид тұзы түрінде ішуге және фосфаты тұзы түрінде шаншуға қолданылады.

Химиялық құрылысы және әсер етуі бойынша линкомицинге ұқсас. Микроорганизмдерге әсері бойынша линкомицинге қарағанда 2 – 10 есе артық.

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.

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Әдебиеттер:

1. А.П. Арзамасцев. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.-640с.
- 2.Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. И доп. –М.: МЕДпресс-информ. 2007. -624с.
- 3.Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др. –М.: Медицина, 2001.-384с.
- 4.Государственная фармакопея Республики Казахстан
- 5.Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К. Стандартизация лекарственных средств. Учебное пособие. –Алматы, 2002.-98с.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 10 беті

1. Бейсенбеков А.С. Фармацевтикалық химия оқулығы. Алматы, 1999.-440б.

Бақылау сұрақтары

1. Пиррол және пирролидин қандай қасиеттерге ие?
2. Пирролидин және пирролизидин туындыларын атаңыздар.
3. Пирацетамның платифиллин гидротартратын құрылыстық формулаларын жазыңыздар.
4. Витамин В₁₂ препаратының түсінің қызыл болу неге байланысты?
5. Витамин В₁₂ жіктеу үшін қандай оптикалық қасиеті қолданылады?
6. Пиррол туындыларының препараттары үшін қандай химиялық реакциялар топтық реакциялар бола алады?
7. Витамин В₁₂-нің құрылысындағы кобальттың бар екендігін дәлелдеңіздер.
8. Витамин В₁₂-нің құрылысы қандай бөліктерден тұрады?
9. Витамин В₁₂ ериді:
 - а) хлороформда;
 - б) бензолда

Дұрыс жауабын табыңыздар
10. В₁₂-нің өзі екендігін анықтау әдістері.
11. Витамин В₁₂ активтігі және құрылысы жағынан, псевдокобаламин мен этикобаламиннен қандай ерекшеліктері бойынша ажыратады.
12. Витамин В₁₂ өзіне тән қоспаларын атаңыздар және олардың анықтау әдістері.
13. Витамин В₁₂ сандық құрамын анықтайтын әдістер.
14. Витамин В₁₂ синтезде әдістері.
15. Витамин В₁₂ қолданылуы және сақтау жағдайлары.
16. Платифиллин – циклдік эфир екендігін дәлелдеңіздер.
17. Платифиллинге концентрлі күкірт қышқылындағы шарап қышқылы мен α-нафтолдың арасындағы реакцияның теңдеуін жазыңыздар.
18. Темір гидроксаматының түзелу реакциясын платифиллиннің өзі екендігін анықтау үшін қолданды. Бұл реакция қандай құрылыстық бөлігіне тән екендігін атаңыздар.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 11 беті

Лекция №2

Тақырыбы: Пиразол және имидазол туындылары

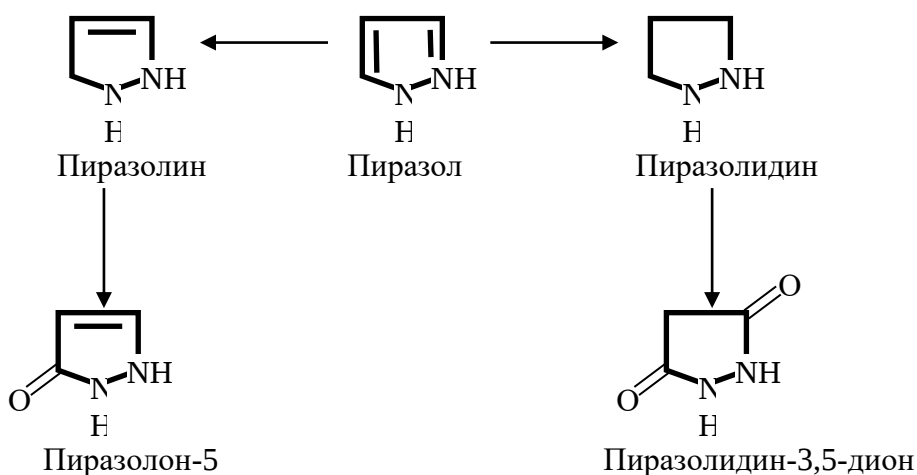
Мақсаты: Студенттерге пиразол және имидазол туындыларының дәрілік препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

Лекция тезісі

Жоспар:

- Пиразол туындыларының дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері
- Пиразол туындыларының дәрілік препараттарының фармакопоялық препараттары
- Пиразол туындыларының дәрілік препараттарының сапалық реакциялары
- Пиразол туындыларының дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтау
- Имидазол және имидазолин туындылары дәрілік препараттарының латынша, рационалды аттары және химиялық формулалары.
- 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.

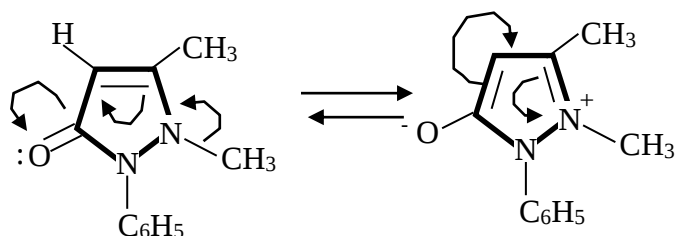
Пиразол құрамында 1 және 2 жағдайда орналасқан 2-гетероатом азоты бар 5-мүшелді гетероциклді жүйе. Медицинада пиразолдың жартылай гидрленген туындылары және тотыққан өнімдері (пиразолон 5) қолданылады:



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 12 беті

Бұл топқа антипирин, анальгин және пропифеназин жатады, ал бутадиион пиразолидин 3,5-дион туындысына жатады. Бұл топтағы препараттар анальгетик – антипиретик қасиеттерін көрсетеді.

Антипирин және анальгин суда жеңіл ериді. Бұл қасиеті олардың құрылысының ерекшелігімен түсіндіріледі. Анальгин күкірт қышқылының орын басқан туындысы ретінде қарастырылады. Антипириннің суда еруі, оның ішкі тұз (Цвиттер-ион) немесе бетаинді құрылыс түзуімен түсіндіріледі:



Цвиттер-ион (бетаин)

Пиразол туындылары ультра-күлгін және инфра-қызыл аймақтағы спектрлерді жұтады. УК спектрлері екі максимумда; 243-245 нм және 265-275 нм аралықта жұтылады. Бұл қасиеті олардың өзі екендігін анықтауда және сандық мөлшерін анықтауда қолданылады.

Химиялық қасиеттері, талдау әдістері

Пиразол туындылары 2 жағдайдағы азотқа байланысты әлсіз негіздік қасиет көрсетеді. 1 жағдайдағы азот атомы жанындағы карбонил тобының оттегі атомына және фенил радикалына байланысты негіздік қасиет көрсетпейді. Сонымен антипирин бір қышқылды негіз ретінде қарастырылады. Судағы ерітіндісі бейтарап (рН 6,0-7,5).

Анальгин – күкірт қышқылының натрийлі тұзы болғандықтан судағы ерітіндісі негіздік қасиет көрсетеді (рН 6,0-7,5).

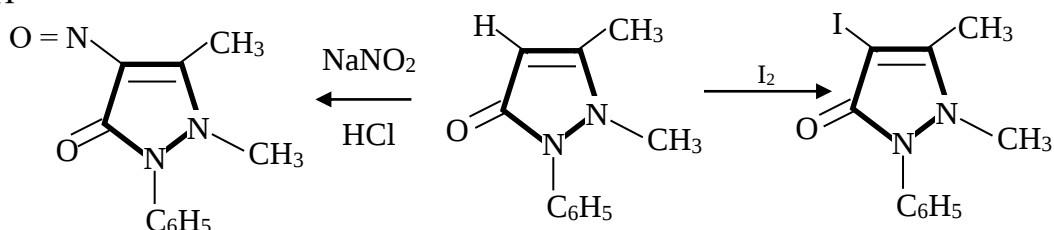
Пиразол туындылары құрамында азоты бар органикалық негіздер ретінде жалпы алкалоидтық реактивтермен комплекс тұздардың тұнбаларын береді. Әсіресе Люголь реактивімен (йодтың калий иодидтегі ерітіндісі) жүретін реакцияның ерекшелігін анықтау керек. Антипирин йодпен түссіз йодопирин түзеді, яғни йодтың алғашқы тамшыларын тамызған кезде түссізденіп, реактив көбейген кезде бұрыл тұнба – периодид береді. Анальгинге йодтың йод тамшысын тамызған кезде тотығу процесі жүреді, ал артық мөлшерде қосса периодид түзіледі.

Өзіндік реакциялар

Антипирин

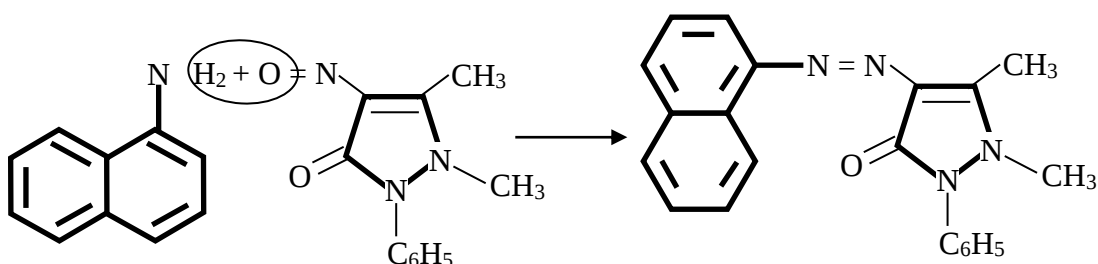
1) Комплекс түзу реакциясы. Суда Цвиттер-ион түзуіне байланысты темірдің (III) хлоридімен қызыл түсті комплексті тұз түзеді, ол минералды қышқылмен әсер еткенде түссізденеді.

2) Электрофильді орын басу реакциясы. Антипириннің бетаин түзуіне және ароматтық қасиетіне байланысты 4 және 6 жағдайда электрофильді орын басу реакциясы жүреді. Электрофиль ретінде нитрозотуындылар және галогендер алынады, антипириннің анальгиннен ерекшелігі йодпен және натрий нитритімен қышқыл ортада тотықпайды, тек орын басу реакциялары жүреді:

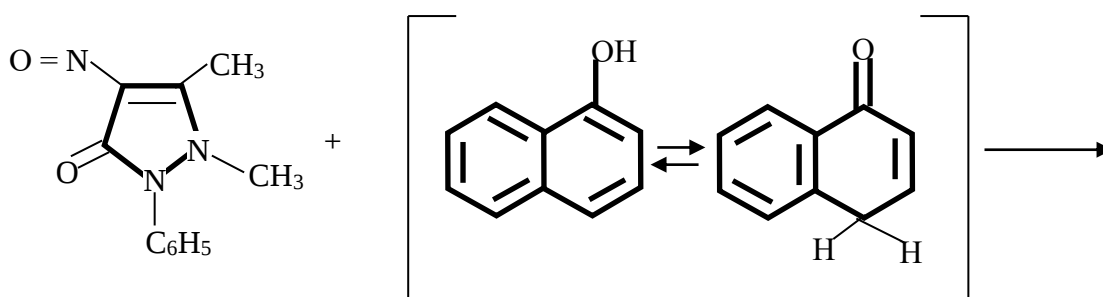


Бұл реакция өзі екендігін және сандық мөлшерін ФЭК әдісімен анықтауда қолданылады. Сонымен қатар бұл реакция нитрит ионды анықтауда да қолданылады.

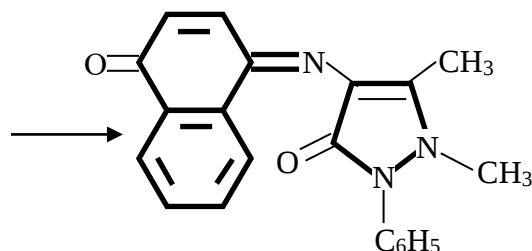
Осы нитрозоантипирин реакциясы нәтижесінде 1-нафтиламинмен азобояу түзілу реакциясын жүргізуге болады:



Нитрозоантипирин реакциясы бойынша 1-нафтолмен (кетон түрі) индофенол бояуын да алуға болады:



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 14 беті



Антипириннің сандық мөлшерін де иодометриялық әдіспен анықтауға болады. Антипиринге артық мөлшерде йод ерітіндісімен әсер еткенде иодопирин және йодты сутек түзіледі. Оны натрий ацетатымен байланыстырып реакцияның кері жүруінен сақтайды. Йодопирин йодты адсорбциялауына байланысты оны болдырмау үшін хлороформ қосылады. Йодтың артық мөлшерін натрий тиосульфатымен хлороформ беті түссізденгенше титрлейді. Параллель жағдайда бақылау тәжірибесі жүргізіледі.

Анальгин

1) Тотығу реакциясы. Анальгин құрамындағы жартылай гидрленген пиразилин сақинасына және гидразин тобына байланысты тотықсыздандырғыш қасиет көрсетеді. Сонымен қатар анальгиннің реакция бейімділігі 4 жағдайдағы көміртек атомының радикалына да байланысты жүреді. Анальгиннің тотығу процесіне бейімділігі оны идентификациялау және сандық мөлшерін анықтауда және сақтау ерекшеліктерін де қолданылады. Тотықтырғыш ретінде темірдің (III) хлориді, күміс нитраты, натрий нитриті, калий йодаты қолданылады.

Анальгин күміс нитратымен, алдымен ақ тұнба береді, дан соң тотыққан өнім металдық күмісті жеке түрінде бөліп шығарады.

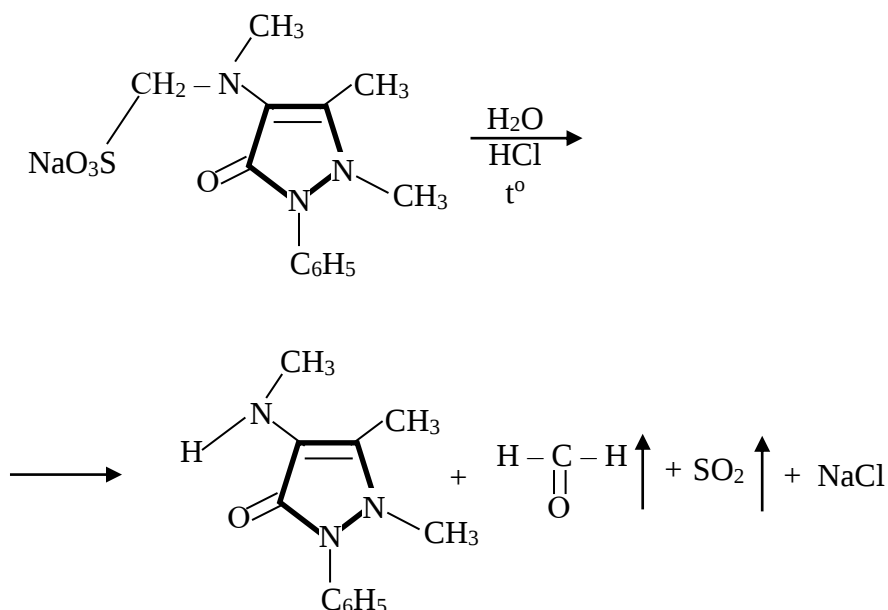
Анальгиннің калий йодаты мен қышқыл ортадағы реакциясында малина түске боялған өнім түзіледі. Одан соң калий йодтың йодқа дейін тотықсыздану нәтижесінде бұрыл түсті периодид түзіледі.

Анальгин сонымен қатар берлин көгі реакциясында береді.

2) Гидролиздік ыдырау реакциясы.

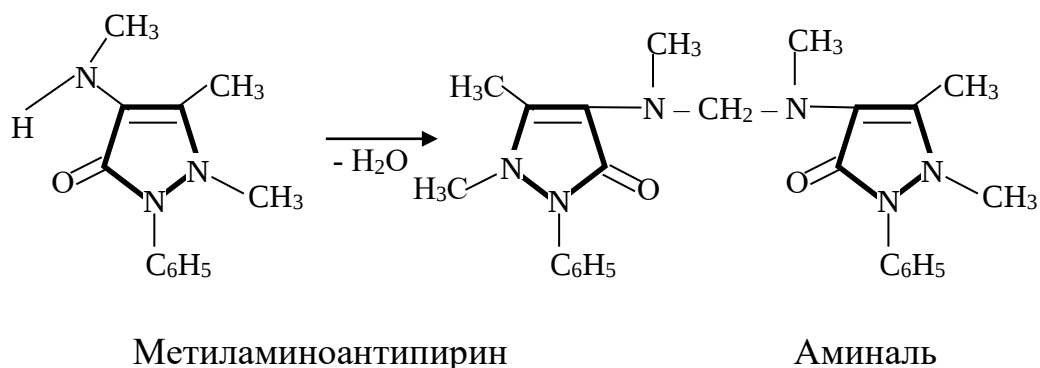
Анальгин қышқыл, бейтарап және негіздік ортада әсіресе қыздыру кезінде гидролиздік ыдырауға ұшырайды. Қышқылдық гидролиз реакциясы анальгинді идентификациялауда қолданылады. Реакция нәтижесінде күкірттің (IV) оксиді және формальдегидті иісінен байқауға болады. Сонымен қатар бөлінген формальдегидті хромотроп қышқылымен немесе салицил қышқылымен аурын бояуы бойынша анықтауға болады:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 15 беті



3) Анальгиннің тұрақтылығы оның гидролиздік ыдырауға ұшырауымен тығыз байланысты.

Анальгин сулы ерітіндіде оксиметил туындыға, натрий гидросульфатына, формальдегидке, метиламиноантипиринге ыдырайды. Соңғы екеуі бір-бірімен реакцияға түсіп аминаль түзеді:



Анальгин жарықтың және ауадағы оттегінің әсерінен оңай тотығады. Сондықтан мемлекеттік фармакопея бойынша сапасын анықтауда мөлдірлігі анықталады және гидролизге ұшырауына байланысты қышқылдылығы және негізділігі анықталады.

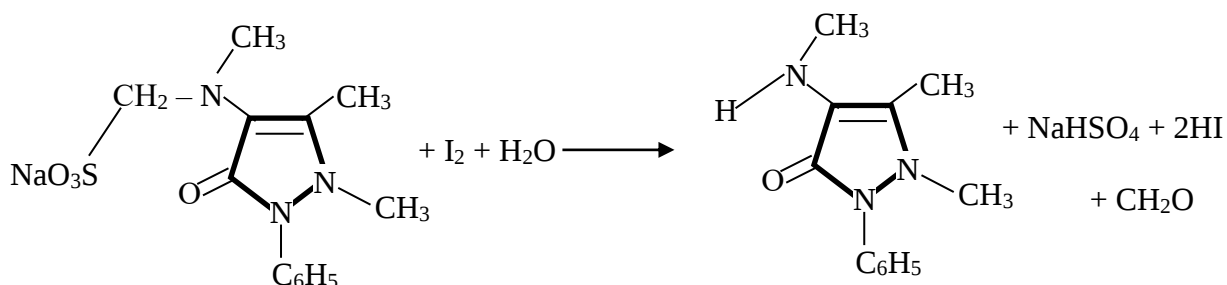
Анальгин кристаллогидрат болғандықтан тазалығын анықтауда кептіру кезіндегі салмағын жоғалтуы анықталады.

4) Сандық мөлшерін анықтау. Анальгиннің сандық мөлшерін анықтау оның тотығу қасиетіне байланысты йодометриялық әдіспен анықтайды, яғни тотығу кезінде сульфитті күкірт сульфаты күкіртке дейін тотығады. Дәрілік заттың алдын-ала гидролизге ұшырамауы үшін анальгинді спиртке ерітіп (колба құрғақ болуы тиіс), анальгинді ыдырату үшін оған 0,01 н хлорсутек

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 16 беті

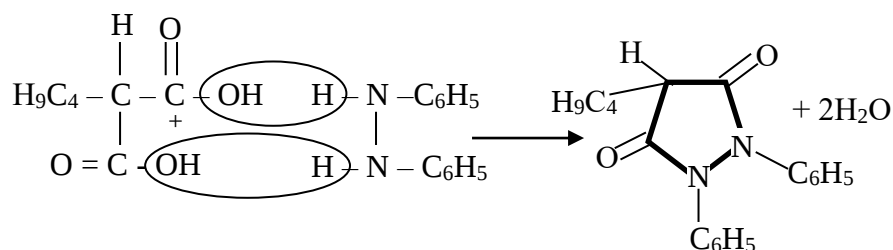
қышқылын қосып 0,1 н йод ерітіндісімен сары түске дейін титрлейді. Қышқыл натрий метиленсульфонатын гидролиздеу үшін және бөлінген формальдегидтің ары қарай тотықпауы үшін (альдегидтер негіздік ортада тотығады) қосылады.

Бұл реакцияның химизмі төмендегідей жүреді:



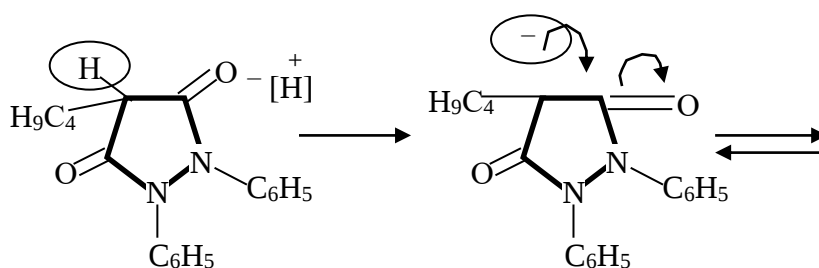
Фенилбутазон-Бутадион

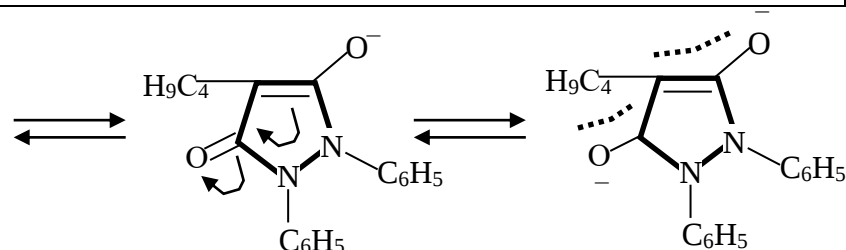
Химиялық құрылысы бойынша бутилмалон қышқылы және 1,2-дифенилгидразиннен тұратын циклді гидразид:



Фенилбутазон УК және ИҚ аймағында жарықты жұтады, бұл қасиеті өзі екендігін анықтауда қолданылады. УК спектрлері нейтралды және қышқыл ортада максимумы 240 нм, қышқыл ортада 264 нм анықталады.

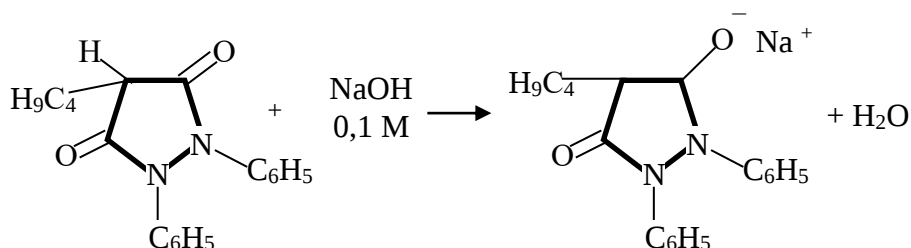
1) Қышқылдық-негіздік қасиеті. Фенилбутазонның қышқылдық қасиеті (СН-қышқыл) электро теріс карбонилді топпен қатар тұрған С4 атомындағы жылжымалы сутекке байланысты және оның кетосенольды таутомерияға бейімділігімен түсіндіріледі. Негіздік ортада СН қышқылдың депротондануы және мезомерлі тұрақты ионының пайда болуы жүреді:





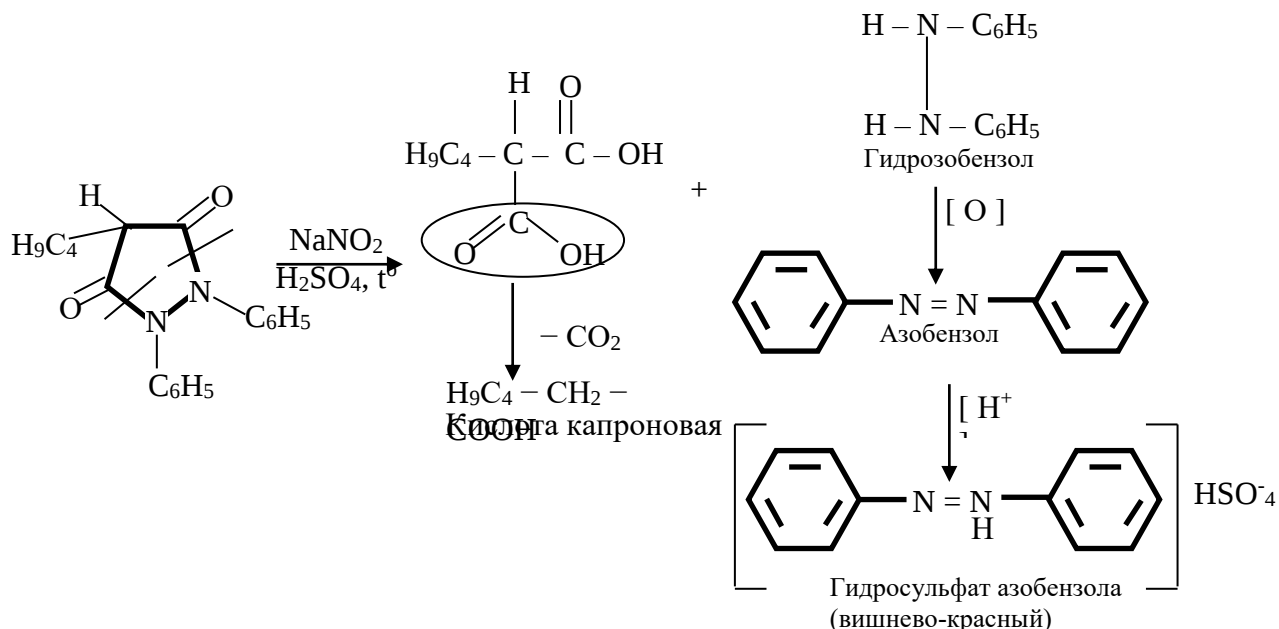
Сонымен негіздік ортада фенилбутазон амбиденті ион түрінде кездеседі.

Фенилбутазонның қышқылдық қасиетіне байланысты ол ауыр метал тұздарымен комплексті боялған иондар түзеді. Мысалы, мы сульфатымен (II) сұр-көгілдір түске боялған комплекс түзеді. Бұл реакция өзі екендігін анықтауда қолданылады. Фенилбутазонның қышқылдық қасиеті оның сандық мөлшерін алкаиметрия әдісімен анықтауда да қолданылады. Фенилбутазонды ацетон қатысында (ол пайда болған натрийлі тұздың гидролизін тежейді) 0,1 М стандарты натрий гидроксидімен титрлейді:



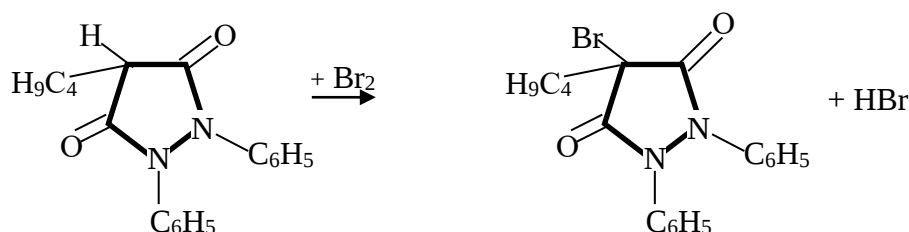
2) Тотығу реакциясы.

Фенилбутазон толық гидрленген туынды болғандықтан тотығуға бейім емес. Сондықтан оны тотықтыру үшін қатаң жағдай қажет. Мысалы кристалды натрий нитритімен концентрлі H_2SO_4 қатысында қыздыру арқылы тотықтыруға болады. Бұл реакция нәтижесінде фенилбутазон циклді гидразид ретінде гидролиздік ыдырауға ұшырап, бутилмалон қышқылына және гидрабензолға ыдырайды. Бутилмалон қышқылы декарбоксилденеді (CO_2 көпіршіктері бөлінеді), ал гидрабензол қызыл-шие түске боялған азобензолға дейін тотығады:



3) Электрофильді орын басу реакциясы.

С₄ жағдайдағы сутек атомы электрофиль (бром+) броммен орын басу реакциясына ұшырайды, яғни бром суымен әсер еткенде өзіне тән балқу температурасы бар бром туынды түзіледі:

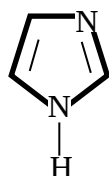


Бұл реакция фенилбутазонның сандық мөлшерін броматометриялық әдіспен анықтауға қолданылады (титрант ретінде қышқыл ортадағы калий брмиді қатысындағы 0,1 н калий броматы).

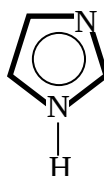
Имидазол туындылары

Имидазол туындысы немесе 1,3-диазол, 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.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 19 беті



или



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

Пилокарпин гидрохлориді атропиннің антогонисті, 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.

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.

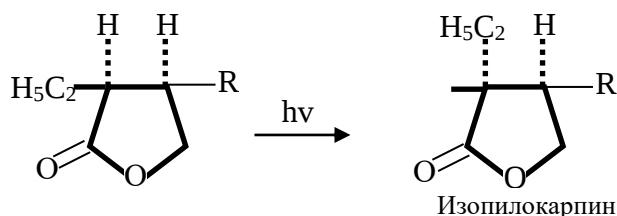
Метронидазол құрамындағы нитротопқа байланысты микробқа қарсы және паразиттерге қарсы амебиоз, лямблиоз, трихомоноз ауруларын емдеуде қолданылады. *Trichomonas vaginalis* және басқа да қарапайымдыларды емдеуде қолданылады. Ішке қолданғанда оңай сіңіріледі, бауырда көптеп жиналады. Зәрмен 1-2 тәулік аралығында 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 айналуды бұрышымен сипатталады. Пилокарпин және метронидазол фотолабильді. Пилокарпин

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 20 беті

жарықта изомерленіп, изопилокарпинге айналады, сонымен фармакологиялық активтігі төмендейді:



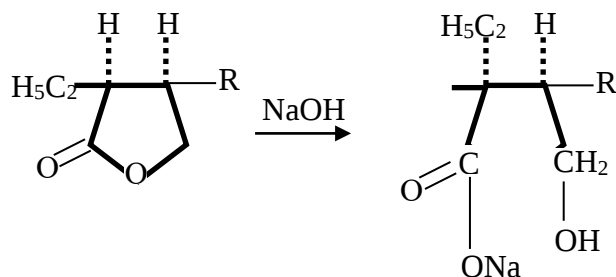
Қышқылдық-негіздік қасиеттері

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 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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 21 беті

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 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 ангидридімен 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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		044-55/
«Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 22 беті

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Әдебиеттер:

1. А.П. Арзамасцев. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.-640с.
- 2.Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. И доп. –М.: МЕДпресс-информ. 2007. -624с.
- 3.Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др. –М.: Медицина, 2001.-384с.
- 4.Государственная фармакопея Республики Казахстан
- 5.Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К. Стандартизация лекарственных средств. Учебное пособие. –Алматы, 2002.-98с.

Қазақ тілінде

1. Бейсенбеков А.С. Фармацевтикалық химия оқулығы. Алматы, 1999.-440 б.

Бақылау сұрақтары

1. Пиразол туындыларының қандай препараттары МФ Х басылымына енгізілген. Латынша аттарын және химиялық формулаларын жазыңыздар.
2. Пиразол туындылары, препаратының жалпы алу схемасын жазыңыздар.
3. Пиразол туындылары, препараттарын өзі екендігін анықтайтын, оларға тән реакцияларын жазыңыздар.
4. Пиразол препараттарын бір-бірінен қандай сапалық реакциясымен ажыратуға болады. Реакцияның теңдеуін жазыңыздар.
5. Анальгинді және антипиринді йодометриялық анықтау негізінде қандай химиялық реакциялар жатыр.
6. Амидопириннің және бутадиионның сандық мөлшерін нейтрализация әдісімен анықтаудағы ерекшеліктер.
7. Пиразол туындыларының препараттары қандай ауыруларды емдеу үшін, қандай дәрілер түрінде қолданылады?
8. Пиразолон 5-тің таутомерлі түрлерін жазыңыздар. Атомдарын нөмірлеңіздер.
9. Пиразол – туындылары, препараттарының латынша, рациональды аттарын жазыңыздар жалпы және жеке функциональдық топтар көрсетіңіздер.
- 10.Этилсірке эфирінен амидопиринді және анальгинді қалай синтездеп алуға болады. Синтез жағдайларын көрсетіңіздер.

O'NTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 23 беті

11. Пиразол туындыларының препараттары темір (III) хлоридімен әрекеттескен кезде қандай химиялық ғаламиялар жүреді. Бұл реакцияларды бір-біріне ажырату үшін қолдануға бола ма?
12. Антипириннің және бутадиионның натрий нитритпен әрекеттесуі қандай жағдайларда жүреді. Реакцияның химизмін және реакциялардың өнімдерін жазыңыздар.
13. Анальгинде және бутадиионда қандай қоспалар бар. Олардың препаратта болу себептерін түсіндіріңіздер. Оларды анықтаудағы реакциялардың қандай көлемі жұмсалады?
14. Құрамына амидопирин кіретін жеке дайындалатын дәрі түрлеріне мысал келтіріңіздер.
15. Егер пиразол препараттарын жарық жерде сақтаса қандай өзгерістер ұшырайды. Реакция химизмін жазыңыздар.
16. Пиразол туындылары, препараттарының қышқыл-негіздік қасиетерін сипаттаңыздар. Реакция теңдеулерін жазыңыздар.
17. Пиразол тобының препараттарының тотықсыздандырғыш қасиетін қандай реакцияның көмегімен анықтауға болады. Реакция химизмін жазыңыздар.
18. Анальгин препаратындағы хлороформда еритін заттардың анықтау әдістемесін жазыңыздар.
19. Пиразол топтары препараттарының сандық мөлшерін қандай әдістермен анықтайды? Реакция теңдеуін жазыңыздар.
20. Пиразол туындылары препараттарының фармакологиялық қасиетімен химиялық құрылысы арасындағы өзара байланыс.
21. Пиразол туындылары препараттарының физика-химиялық қасиеттерін сипаттаңыздар. Реакция теңдеулерін жазыңыздар.
22. Антипиринді, амидопиринді, бутадиионды бір-бірінен ажырату реакцияларын жазыңыздар. Реакция өнімдерін атаңыздар.
23. Пиразол тобының препараттарын бір-бірінен ерігіштігі, сыртқы түрі бойынша ажыратуға бола ма?
24. Анальгиндегі болуы мүмкін қоспаларды анықтау әдістемесін жазыңыздар. Реакция химизмін жазыңыздар.
25. Мына препараттардың: пилокарпин гидрохлоридінің, клофелиннің, дибазолдың, метронидазолдың латынша, рационалдық аттарын, формулаларын жазыңыздар.
26. Имидазол және имидазолин қатарының химиялық құрылысымен фармакологиялық әсерінің өзара байланыстылығы.
27. Пилокарпин гидрохлоридінің алу жолдарын жазыңыздар.
28. Алу жолдарына байланысты пилокарпин гидрохлоридіне қандай қоспалар болуы мүмкін және оларды қалай анықтайды?
29. Метронидазолдың, клофелиннің, дибазолдың синтезі. Реакция теңдеулерін жазыңыздар.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 24 беті

30. Метронидазолдың және дибазолдың дәрілік препараттарының сапалылығын қалай анықтайды?
31. Имидазол және имидазолин туындыларының дәрілік препараттарын сыртқы түрі және ерігіштігі бойынша ажырату мүмкін бе?
32. Клотримазол, нафтизин, галазолин, мотилюм дәрілік препараттарының физикалық және химиялық қасиеттері. Сапасына қойылатын талаптар. Талдау әдістері.
33. Гистаминнің дәрілік зат ретінде қолданылуы. Физикалық және химиялық қасиеттері. Сапасына қойылатын талаптар. Талдау әдістері.
34. Гистамин туындыларының дәрілік препараттарын талдау: супрастин, ранитидин, фамотидин.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 25 беті

Лекция №3

Тақырыбы: Индол туындылары.

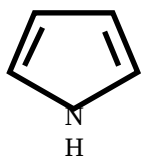
Мақсаты: Студенттерге индол туындыларының дәрілік препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

Лекция тезісі

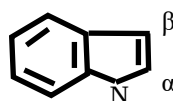
Жоспар:

- 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

Индол (бензпиррол) пирролдан және бензолдан тұратын конденсацияланған жүйе:

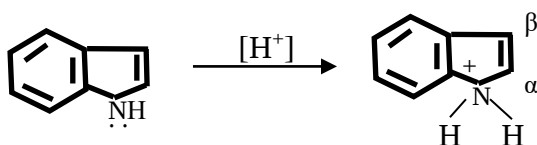


пиррол



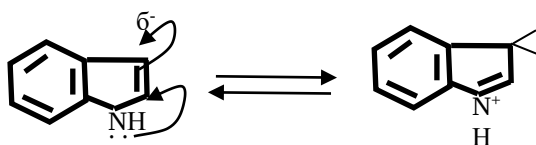
индол

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:



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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 26 беті

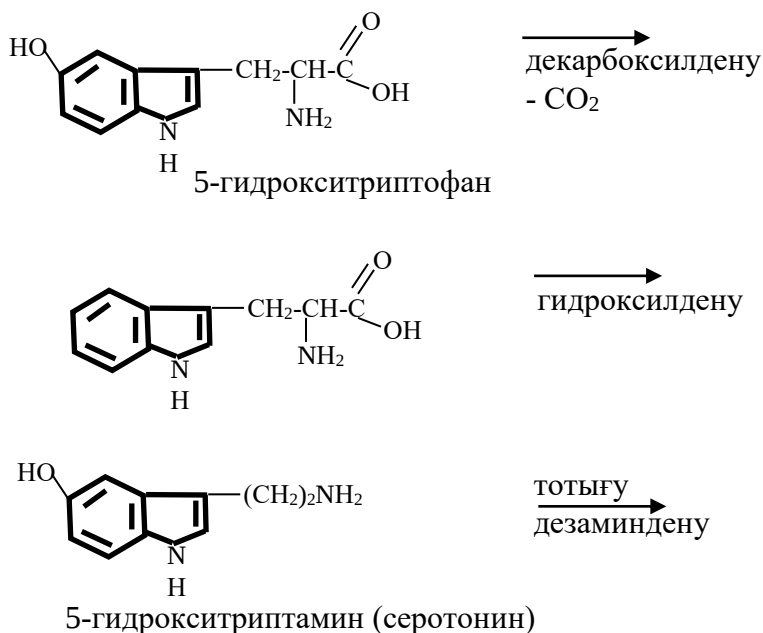


Индол туындыларына әртүрлі фармакологиялық әсері бар табиғи және синтетикалық дәрілік заттар жатады:

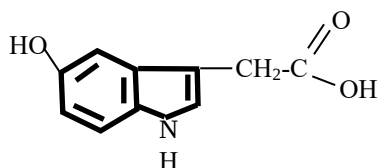
- резерпин (жылан раувольфия алкалоиды – гипотензивті және нейролептикалық әсер көрсетеді);
- индометацин (синтетикалық жолмен алынған қабынуға қарсы, ыстықты басатын және анальгетикалық қасиеті бар дәрілік заттар);
- триптофан (табиғи амин қышқылы, метаболит);
- серотонин адипинаты (медиатор);
- суматриптин 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).

Серотонин туындылары

Серотонин немесе 5-оксикриптамин биогенді амин, организмде триптофан амин қышқылының гидроксилденуі нәтижесінде түзіледі:



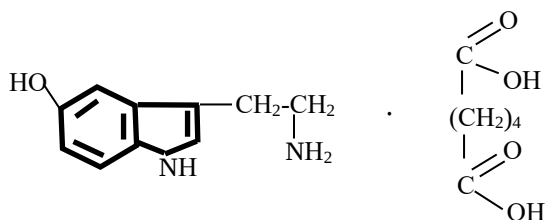
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 27 беті



Серотонин адам тірілігінің маңызды роль атқарады. Серотониннің бас миының нейромедиаторы ретінде қолданылатыны дәлелденген. Оның организмде алмасуының бұзылуы шизофрения ауруына әкеліп соғады. Қалыпты жағдайда серотонин 5-гидрокси-β-индолил сірке қышқылына дейін тотығып, бүйрек арқылы шығарылады. Серотониннің физиологиялық ролі толық зерттелмеген. Орталық нерв жүйесінде ол медиатор ролін атқарады. Серотониннің перифериялық әсері жатырдың бұлшық еттерін жиыруымен ішектің, бронхының, қан тамырларының жиырылуымен түсіндіріледі. Серотонин тромбоциттер санын көбейтеді. Медицинада қолдану үшін серотониннің синтетикалық жолмен алынған адипин қышқылымен тұзы қолданылады.

Серотониннің организмде 5-гидрокси-β-индолил сірке қышқылына дейін тотығып, биохимиялық өзгерістерге ұшырауы жаңа дәрілік зат – индометацинді алуға жол ашты.

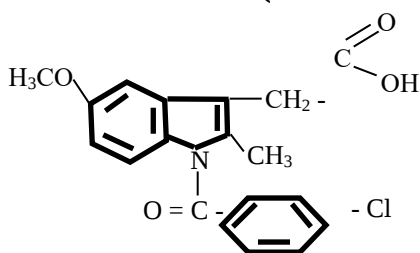
Serotonini adipinas



5-окситриптамин адипин қышқылы

Серотонин алифатты амин қышқылына байланысты әлсіз негіздік қасиет көрсетіп, әлсіз адипин қышқылымен тұрақты тұз түзеді. Күшті қышқылдармен полимеризацияға ұшырайды.

Indometacinum (Метиндол)



1 – (п-хлорбензол) – 5 – метокси-2 метилиндол 3- сірке қышқылы.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 28 беті

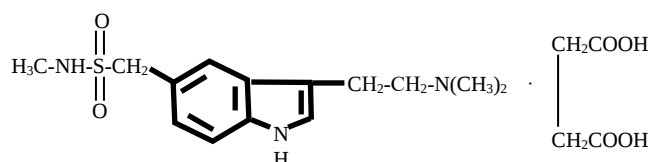
Индометацин – қабынуға қарсы және ревматизмге қарсы қолданылатын стероидты емес дәрілік зат.

1 жағдайға п-хлорбензол қышқылы қалдығын енгізу қабынуға қарсы қасиет көрсетеді.

Индометацин құрамындағы сірке қышқылының қалдығына байланысты қышқылдық қасиет көрсетеді.

Sumatriptan (Имигран)

3-[2-(Диметиламино)этил]-N-метилиндол-5-метансульфонамид сукцинаты:



Триптаминнің синтетикалық туындысы, құрылысы бойынша серотонинге ұқсас. 1989 жылы мигреньге қарсы қолданылатын дәрілік заттарды іздеу барысында табылған. Бұл препаратты зерттеуде серотониннің әсіресе (5-HT₁) рецепторларының бас миы тамырларының тонусын реттеудегі ролі негіз болған, яғни препарат (5HT_{1D}) – рецепторларының селективті антогонисті ретінде бас ауруының немесе бас миының тамырларының пульсациясын азайтуымен түсіндіріледі. Препарат нейропептидтердің және басқа да медиаторлардың қабынуын азайтады.

Препарат мигрень приступтарын басу үшін қолданылады. Суматриптан бас ауруын тез қойдырады, құсу, лоқсуды азайтады және де басқа келеңсіз жағдайларды азайтады.

Физикалық және химиялық қасиеттері

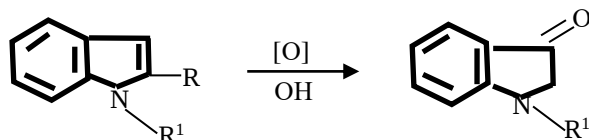
Серотонин адипинаты ақ немесе сұрғылт түсті, индометацин ақ немесе ақ-сарғыш түсті кристалды ұнтақтар, иіссіз, дәмсіз. Серотонин адипинаты және суматриптан суда жеңіл ериді, органикалық еріткіштерде аз ериді, ал индометацин керісінше суда аз ериді, органикалық еріткіштерде ериді.

Өзі екендігін анықтау

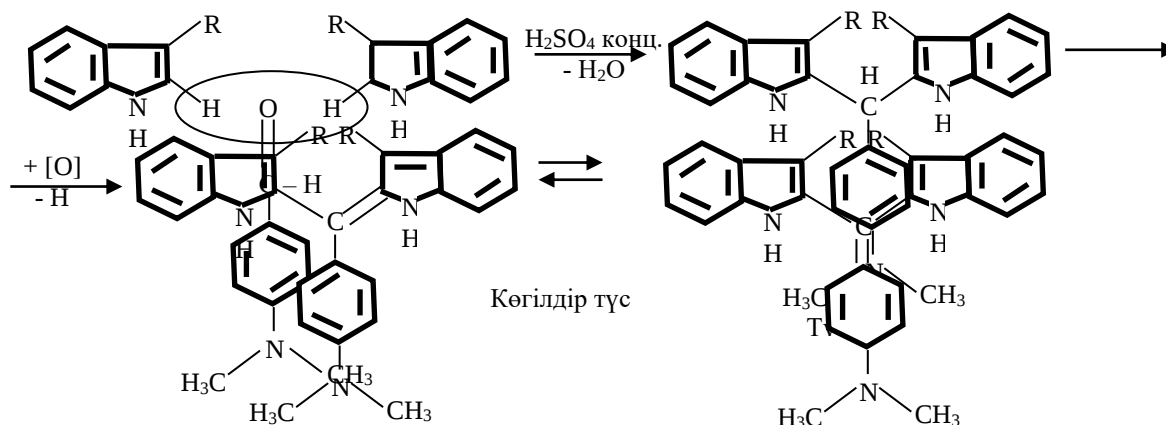
Стандартпен салыстыра отырып, УК және ИҚ аймақтағы спектрофотометрия әдісімен анықтайды.

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.

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).

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 30 беті

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.

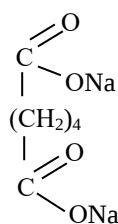
Марки реактивімен 5 жағдайдағы метокси топқа байланысты арилметан бояуын түзеді.

Индометациннің қышқылдық қасиеті оның сандық мөлшерін алкаиметрия 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.

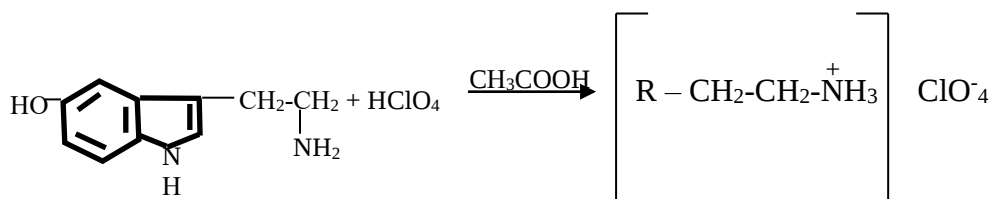
Сандық мөлшерін анықтау

Серотонин адипинаты

1) адипил қышқылы қалдығы бойынша екі рет алмасқан тұз түзіледі



2) сусыз ортада әлсіз негіз ретінде нейтрализация әдісімен анықтау



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 31 беті

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

Индометацин

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

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Әдебиеттер:

1. А.П. Арзамасцев. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.-640с.
- 2.Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. И доп. –М.: МЕДпресс-информ. 2007. -624с.
- 3.Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др. –М.: Медицина, 2001.-384с.
- 4.Государственная фармакопея Республики Казахстан
- 5.Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К. Стандартизация лекарственных средств. Учебное пособие. –Алматы, 2002.-98с.

Қазақ тілінде

1. Бейсенбеков А.С. Фармацевтикалық химия оқулығы. Алматы, 1999.-440б.

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.
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?

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 32 беті

8. Индол туындыларының препараттарын қолдану және оны сақтау.
9. Индол препараттары үшін қандай химиялық реакциялар топтың реакциялар болып саналады?
10. Серотонин адипинатындағы біріншілік алифаттық аминге тән барлық реакцияларды жазыңыздар.
11. Серотонин туындыларының қатарының химиялық құрылысы мен фармакологиялық активтігінің арасындағы өзара байланысы.
12. Индометациндегі сірке қышқылының қалдығын химиялық реакцияның көмегімен дәлелдер беріңіз.
13. Индометациндегі ковалентті-байланысқан хлорды анықтау әдістері. Реакция теңдеулерін жазыңыздар.
14. Индометациндегі үшіншілік аминді қандай химиялық реакциялардың көмегімен анықтауға 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 «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 33 беті

Лекция №4

Тақырыбы: Пиридинметанол және пиридин-3- карбон қышқылы туындылары

Мақсаты: Студенттерге пиридин туындылары, пиридинметанол туындылары және пиридин-3- карбон қышқылы туындыларының дәрілік препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

Лекция тезисі

Жоспар:

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

Пиридин туындыларына табиғи және синтетикалық жолмен алынған әртүрлі фармакологиялық қасиет көрсететін дәрілік заттар жатады. Химиялық құрылысы бойынша оларды үлкен 4 топқа бөлуге болады: **пиридинметанол және оксипиридин** туындылары; **дигидропиридин** туындылары; **пиридин-3-карбон (никотин қышқылы)** туындылары; **пиридин-4-карбон (изоникотин қышқылы)** туындылары.

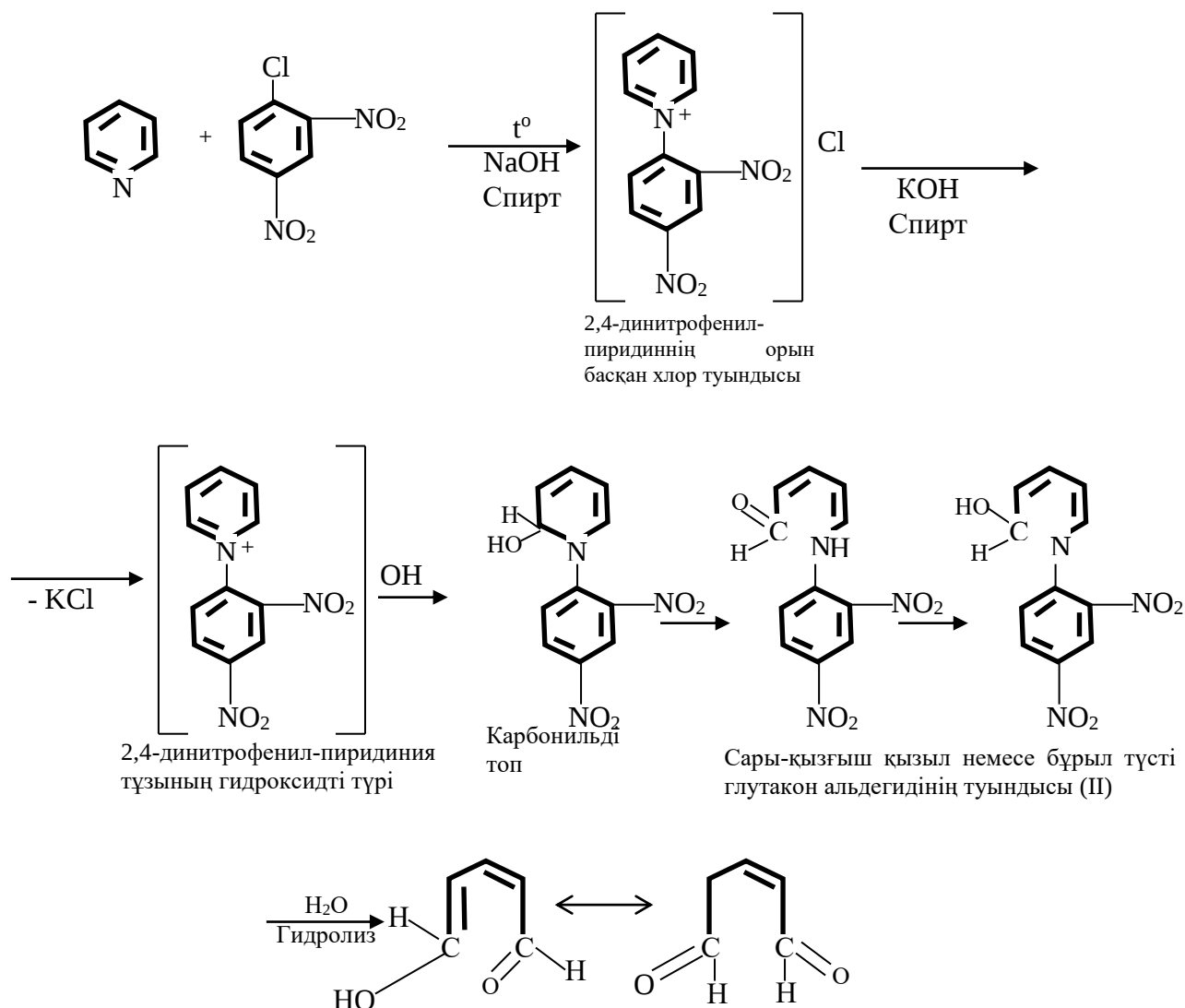
Химиялық қасиеттері және сапасын талдау әдістері

Пиридин тобының жалпы реакциялары:

1. Пиролиз. Пиридин туындыларының кристалдық затын натрий карбонатымен қыздырған кезде жағымсыз иісі бар пиридин бөлінеді.

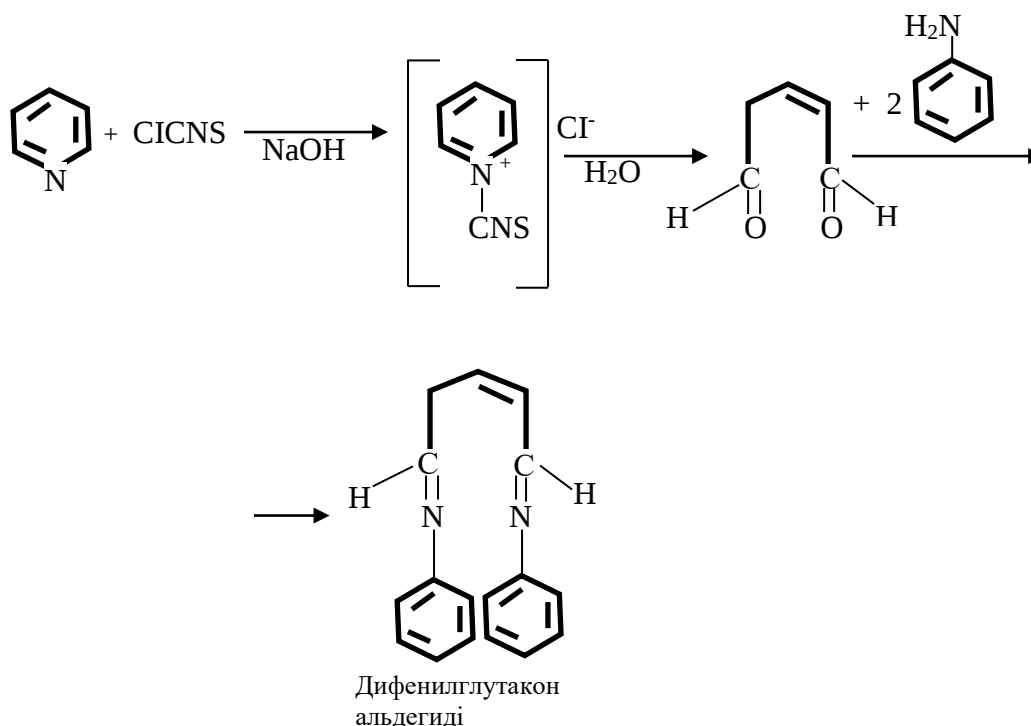
2. Лимон қышқылымен сірке ангидридiмен жүретiн түрлi түстi реакция. Препаратты кристалды лимон қышқылымен сірке ангидридiмен қыздырғанда шие түсті түс пайда болады.

3. Полиметин бояуы немесе глутакон альдегидінің туындысының пайда болуы (Цинке реакциясы). Бұл реакция пиридин туындыларының азот атомына қарағандағы 2 және 6 жағдайы бос препараттарға тән. Бұл реакция негізінде 2,4-динитробензолмен негіздік ортада пиридин цикліне әсер еткенде глутакон альдегиді түзіледі. Алдымен пиридиния тұзы (I) түзіледі, оған натрий гидроксидімен әсер еткенде пиридин циклі ашылып бұрыл немесе қызыл түске боялған глутакон альдегидінің туындысы (II) түзіледі. Глутакон альдегидінің туындысы тұрақсыз қосылыс, гидролиз нәтижесінде екі түрлі таутомерлі формада болатын глутакон альдегидіне (III) ыдырайды:



Глутакон альдегидінің таутомерлі формасы (III)

Ыдыратқыш агент ретінде 2,4-динитрохлорбензолдың орнына басқа да қосылыстар, мысалы хлорродан (аммоний роданиді және хлорамин Б алынатын) немесе бромродан алынады. Бұл жағдайда да глутакон альдегиді түзіледі, ол анилинмен немесе басқа да ароматты аминдермен конденсацияланып, боялған полиметин бояуын түзеді:



4. Қышқылдық-негіздік реакциялар. Пиридин тобындағы дәрілік препараттар амфотерлік қасиет көрсетеді.

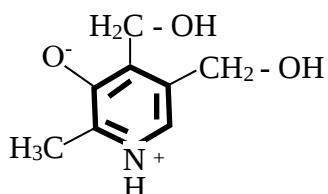
Азоты органикалық негіздер ретінде бұл топтың препараттары жалпы алкалоидтық тұндыру реактивтерімен комплексті тұнбалар түзеді (Люголь, Драгендорф, Майер реактивтері, фосфорлы-молибден, кремневольфрам қышқылы ерітінділері, танин және т.б.).

Бұл топтағы дәрілік заттар құрамындағы басқа да функционалдық топтарға байланысты (карбоксил, амид, фенолдық топтар және т.б.), ауыр металл тұздарымен боялған түсті комплекстер түзеді.

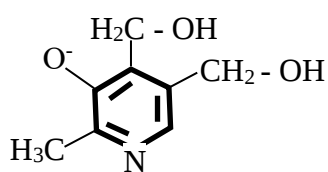
Өзіндік дәрілік заттардың сапасын талдау әдістері

Пиридоксин гидрохлориді, пиридоксальфосфаты және пиридитолға тән реакциялар

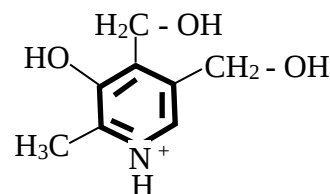
Бұл топтағы дәрілік заттар амфотерлі қосылыстар түзеді, УК аймақтағы спектрлерді жұтуы рН мәніне сәйкес өзгереді:



Цвиттер-ион



Фенолят



пиридиндік азот бойынша
түзілген тұз

рН бейтарап

max₁=252 нм

max₂=324 нм

рН > 7

max₁=245 нм

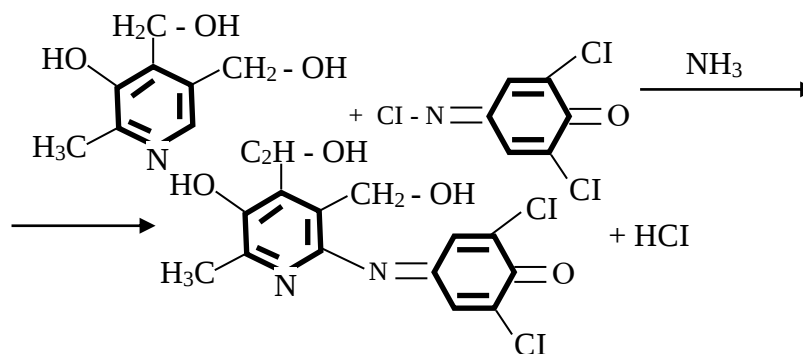
max₂=349 нм

рН < 7

max₁=232 нм

max₂=290 нм

Функционалдық топтарға тән реакциялар. Фенолдық гидроксилді темір хлориді (III), ерітіндісімен аурин бояуы арқылы және Марки реактивімен, азобояу және индофенол бояуын түзу реакциялары бойынша анықтайды. МФ бойынша пиридоксиннің өзі екендігін с 2,6-дихлорхинонхлоримидпен индофенол түзу реакциясы бойынша анықтайды:



Түзілген көгілдір түсті индофенол бояуын бутанол ерітіндісімен бөліп алады.

Альдегидтік топты анықтау пиридоксальфосфаттағы альдегид тобын фенилгидразинмен Шифф негізін түзу реакциясы бойынша анықтайды (сары түйршікті тұнба пайда болады).

Пиридитолдағы дисульфидті топты су моншасында цинк ұнтағының қатысында қыздыру арқылы сульфид ионына айналдырып оны форсфорлы-молибден қышқылымен концентрлі аммиак ерітіндісі қатысында анықтайды, көк түсті өнім пайда болады.

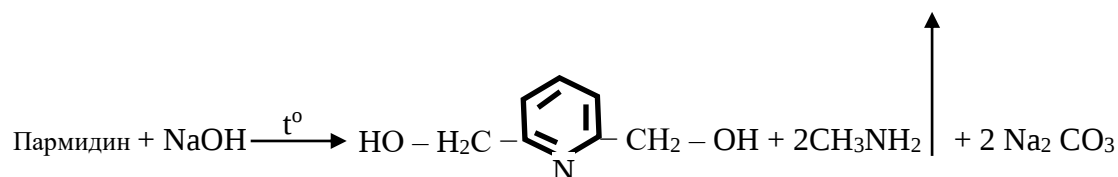
Сандық мөлшерін анықтау пиридоксин гидрохлориді, пиридоксальфосфат және пиридитолдың сандық мөлшерін сусыз ортадағы нейтрализация әдісімен анықтайды. Мұзды сірке қышқылында ерітіп, 0,1 М

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 37 беті

хлор қышқылымен титрлейді. Пиридоксин гидрохлоридін алкалиметрия әдісімен де анықтауға болады.

Пармидин

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



Пиридиндік циклді лимон қышқылы мен сірке ангидридi қатысында қыздыру арқылы анықтайды (кейін қызыл түске өзгертін сары түс пайда болады).

Сандық мөлшерін анықтау – сусыз ортадағы нейтрализация әдісімен анықтайды (мұзды сірке қышқылында ерітіп, 0,1 М хлор қышқымен титрлейді).

Нифедипин

Препараттың өзі екендігін физико-химиялық әдістермен анықтайды (ИК- и УК-спектроскопия).

Электроакцепторлы қасиеті бар нитротоп нифедипиннің диметилформамид ортасында 0,1 М калий гидроксидінің спирттік ерітіндісімен титрлегенде интенсивті көк түске бояйды.

Препарат күрделі эфир тобына тән гидроксам сынағын береді.

Сандық мөлшерін анықтау УК-спектрофотометрия әдісімен анықтайды.

Никотин қышқылы

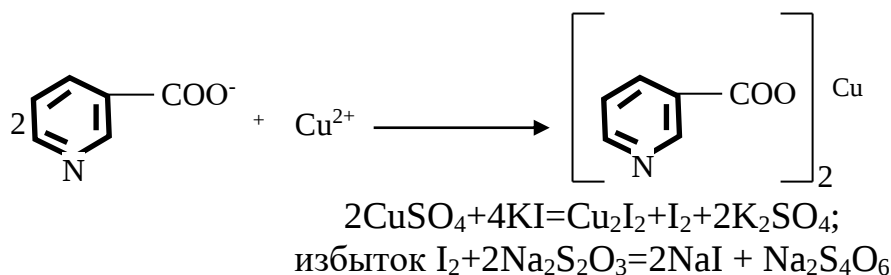
Құрамында пиридиндік азот атомы (негіздік орталық) және карбоксил тобына (қышқылдық орталық) байланысты **амфотерлі қасиет** көрсетеді. Өзі екендігін анықтау үшін УК және ИҚ аймақтағы спектроскопия әдісі қолданылады, сонымен қатар пиридин сақинасына тән реакциялар (препаратты сусыз натрий карбонатымен қыздыру кезінде пиридиннің жағымсыз иісі шығады), және карбоксил тобына тән реакцияларды (мыс ацетатымен ерімейтін көк түске боялған комплексті тұз тұзу) береді.

Препараттың қышқылдық қасиеті басым болғандықтан ол суда жақсы ериді, сондықтан оның сандық мөлшерін сулы ортадағы қышқылдық-негіздік титрлеу арқылы анықтайды (титрант - 0,1 М күйдіргіш натр ерітіндісі).

Никотин қышқылының дәрілік түрі (1% шаншуға арналған ерітіндісі) әсер етуші заттан басқа натрий гидрокарбонатынан тұрады. Сондықтан

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 38 беті

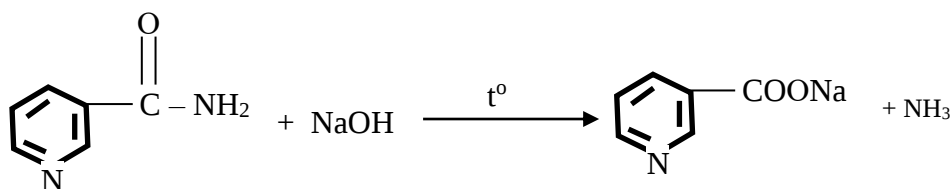
қышқылдық-негіздік титрлеу әдісін қолдануға болмайды. Бұл дәрілік түрдің сандық мөлшерін куприметриялық әдіспен анықтайды. Препаратқа мыс сульфатын қосып, бөлінген тұнбаны сүзіп алып, фильтратта реактивтің артық мөлшерін анықтайды:



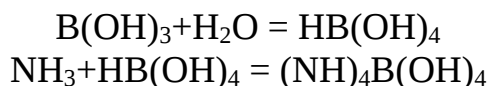
Мыс сульфаты бұл әдісте титрант болмағандықтан бақылау тәжірибесі жүргізілуі тиіс.

Никотинамид

Никотинамидтің және никотин қышқылының қасиеттері өте ұқсас. Никотинамидтің өзі екендігін анықтайтын реакция сілтілі гидролиз кезінде аммиактың бөлінуі. Осы реакция препараттың сандық мөлшерін Къельдаль әдісімен анықтауда да қолданылады. Препарат сынамасын Къельдаль аппаратында сілті қатысында қайнатып, бөлінген аммиакты су буымен айдап, бор қышқылымен араластырады:



Бор қышқылы сулы ерітінді де, гидратты түрде кездесіп, ол аммиакпен араласады.



Пайда болған аммоний боратын 0,1М хлорсутек қышқылымен титрлейді:



Параллельді жағдайда бақылау тәжірибесі жүргізіледі.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 39 беті

Никотинамидтің сандық мөлшерін МФ Х басылымы бойынша сусыз ортадағы қышқылдық-негіздік титрлеу әдісімен анықтайды (титрант – 0,1 М хлор қышқылы ерітіндісі).

Никотин қышқылының диэтиламиді

Алдыңғы препараттан өзгешелігі оның агрегаты күйі (майлы сұйықтық).

Өзі екендігін анықтау препаратты физика-химиялық әдістермен (ИК-және УФ- аймақтағы спектроскопия), сілтілік гидролиз реакциясы бойынша (өзіне тән иісі бар диэтиламиннің бөлінуі), комплекс түзу реакциясы (мыс сульфатымен көк комплекстің түзіліп, ары қарай аммоний радониді ерітіндісін қосқанда ерімейтін ашық - жасыл түсті қосарланған комплекстің түзілуі) жатады.

Сандық мөлшерін анықтау – сірке ангидридті қатысындағы сусыз ортадағы қышқыл-негіздік титрлеу (титрант – 0,1 М хлор қышқылы). Дәрілік түр (25% сулы ерітіндісінің) сандық мөлшерін рефрактометриялық әдіспен анықтайды.

Пикамилон

Өзі екендігін анықтау УК-аймақтағы спектроскопия әдісі бойынша және пиридин сақинасына, аминақышқыл фрагментіне тән реакциялар жүргізіледі. Пиридин сақинасына тән сірке ангидридмен және лимон қышқылымен реакция жүргізеді (қызыл-күлгін түске боялады). Амидоқышқыл бөлігіне тән амид тобын алдын-ала гидролизге ұшыратып, нингидрин сынағын жүргізеді.

Сандық мөлшерін анықтау. Сусыз ортадағы қышқылдық-негіздік титрлеу әдісімен анықтайды (титрант 0,1М хлор қышқылы).

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Әдебиеттер:

1. А.П. Арзамасцев. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.-640с.
- 2.Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. И доп. –М.: МЕДпресс-информ. 2007. -624с.
- 3.Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др. –М.: Медицина, 2001.-384с.
- 4.Государственная фармакопея Республики Казахстан

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 40 беті

5. Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К. Стандартизация лекарственных средств. Учебное пособие. – Алматы, 2002.-98с.

Қазақ тілінде

1. Бейсенбеков А.С. Фармацевтикалық химия оқулығы. Алматы, 1999.-440 б.

Бақылау сұрақтары

1. Пиридоксин гидрохлориді, пиридоксальфосфат, пиридитол, пармидиннің структуралық формуласын, латынша және рационалдық атауын жазыңыз.
2. Пиридинметанол тобының дәрілік препараттарының химиялық құрылысы мен фармакологиялық әсері арасындағы өзара байланыс.
3. Пиридоксин гидрохлоридінің азотты органикалық негіз екенін дәлелдейтін химиялық реакцияны атаңыз.
4. Пиридоксин гидрохлоридін пиридоксальфосфаттан ажырату реакциясын жазыңыз.
5. Пиридинметанол туындыларының жалпы және жеке идентификациялау реакциялары.
6. Пиридинметанол туындыларының қышқылдық негіздік қасиетін көрсететін реакцияларын атап, реакция химизмін жазыңыз.
7. Пиридинметанол туындыларының тотығу-тотықсыздану қасиетін көрсететін реакцияларын атап, реакция химизмін жазыңыз.
8. Пиридинметанол туындыларының сандық мөлшерін анықтайтын әдістер.
9. Пиридинметанол туындыларының сақтау жағдайлары, шығарылуы.
10. Пиролиз реакциясын жүргізген кезде күкіртті сутектің иісі шықты. Бұл қандай препарат.
11. Пиролиз реакциясын жүргізген кезде метиламиннің иісі шықты. Бұл қандай препарат.
12. Пиридоксин гидрохлоридіндегі спецификалық өзіне тән қоспа пиридоксиннің метил эфирін қалай анықтайды.
13. Фенолдық гидроксилға тән реакцияларды көрсетіңіз. Реакция теңдеуін жазыңыз.
14. Пиридоксин гидрохлоридіне тән бор қышқылы мен комплекс түзу реакциясын көрсетіңіз.
15. Пиперидин туындылары – циклодол, кетотифен, лоратидинге тән реакциялар. Сапасына қойылатын талаптар, талдау әдістері.
16. Пиперазин туындысы – циннаризин дәрілік зат ретінде. Физикалық және химиялық қасиеттері, талдау әдістері және сақтау жағдайлары.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 41 беті

17. Никотин қышқылы препаратын оның туындыларынан сілтілік ортада ыдырау реакциясы бойынша қалай ажыратуға болады?
18. Никотин қышқылының амфотерлік қасиетін сипаттаңыз. Реакция химизімін келтіріңіз.
19. Никотиннің хромотроп қышқылымен реакциясын көрсетіңіз.
20. Никотин қышқылындағы 2,6-пиридинкарбон қышқылы қоспасын қалай анықтайды? Реакция химизмін жазыңыз.
21. Пиридин-3-карбон қышқылының химиялық құрылысымен фармакологиялық активтігі арасындағы өз ара байланысты көрсетіңіз. Қышқылдық және негіздік орталарын көрсетіп, химиялық реакцияларды келтіріңіз.
22. Пиридин 3-карбон қышқылының қышқылдық-негіздік қасиеттерін сипаттаңыз.
23. Никотин қышқылының сандық мөлшерін анықтау әдісі оның қандай химиялық қасиетіне негізделген?
24. Никотинді сақтау кезінде неліктен температуралық режим 20⁰С-тан аспауы керек?

O'NTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 42 беті

Лекция №5

Тақырыбы: Пиридин-4- карбон қышқылы туындылары

Мақсаты: Студенттерге пиридин 4-карбон қышқылдарының дәрілік препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

Лекция тезісі

Жоспар:

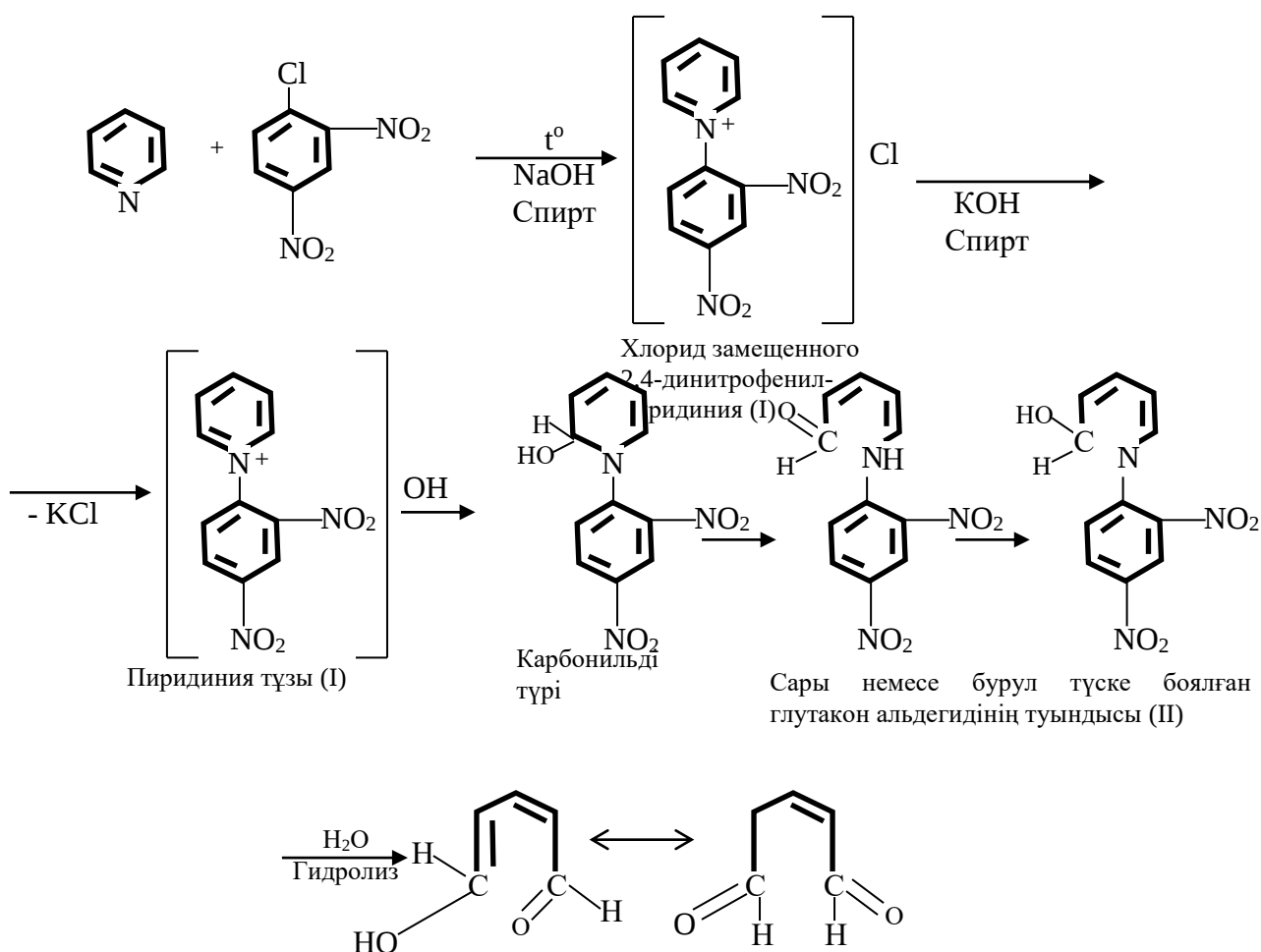
- Пиридин 4-карбон қышқылдарының дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері
- Пиридин 4-карбон қышқылдарының дәрілік препараттарының фармакопоялық препараттары
- Пиридин 4-карбон қышқылдарының дәрілік препараттарының сапалық реакциялары
- Пиридин 4-карбон қышқылдарының дәрілік препараттарының сандық мөлшерін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

Пиридин 4-карбон қышқылдары (изоникотин қышқылы) – туындылары. 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 тандап осы топтың дәрілік препараттарының сапасын анықтауда кәсіптік маңызы зор.

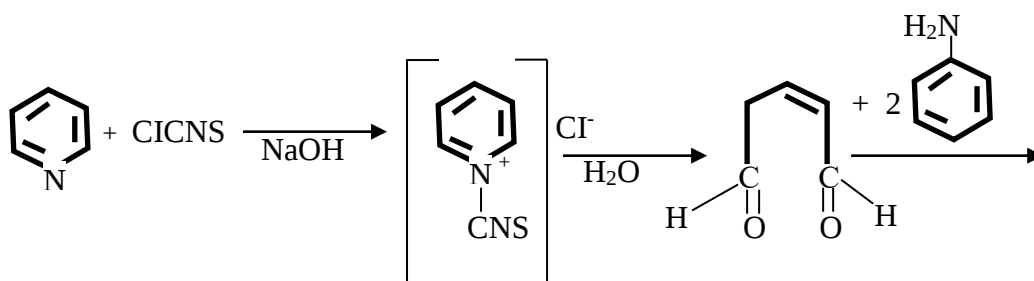
Химиялық қасиеттері және талдау әдістері

1. Пиролиз. 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

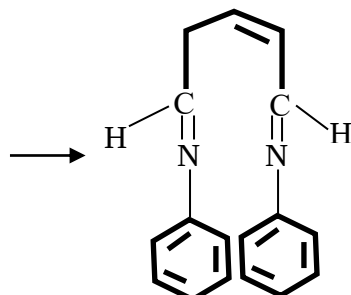
пиридиния тұзы (1) түзіліп, оған ары қарай натрий гидроксидімен әсер еткенде бурыл немесе қызыл түске боялған_глутакон альдегидінің туындысы (2) түзіледі. Глутакон альдегидінің туындысы тұрақсыз зат, ол гидролиз нәтижесінде екі түрлі таутомерлі формада кездесетін глутакон альдегидіне (3) айналады. Глутакон альдегидінің натрийлі тұзының енольды формасы Сары түске боялған:



Бдырату 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:



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 44 беті



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.

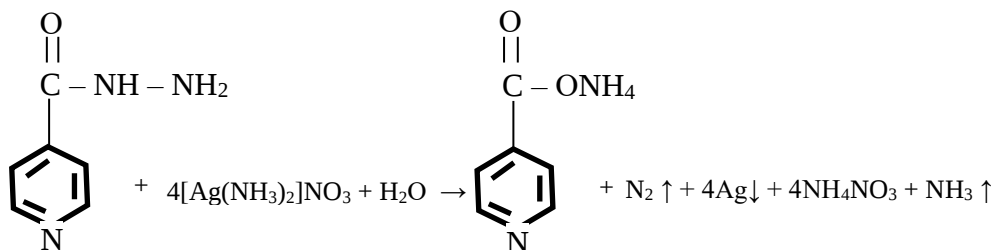
Бұл топтағы дәрілік препараттар құрамындағы карбоксил, амид, фенолдық топтары бойынша қышқылдық қасиет көрсетіп, ауыр металл тұздарымен боялған өнімдер береді.

Өзіндік дәрілік препараттарға талдау жасау

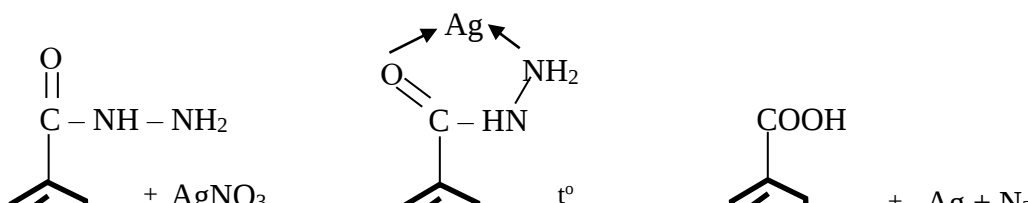
Изониазид

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

Тотықсыздандырғыш қасиеті. Тотықсыздандырғыш қасиеті изониазид препаратының құрамындағы гидразинге байланысты. МФ препараттың өзі екендігін анықтау үшін күміс нитратының аммиактағы ерітіндісімен мыс сульфаты мен тотығу реакциясын береді:

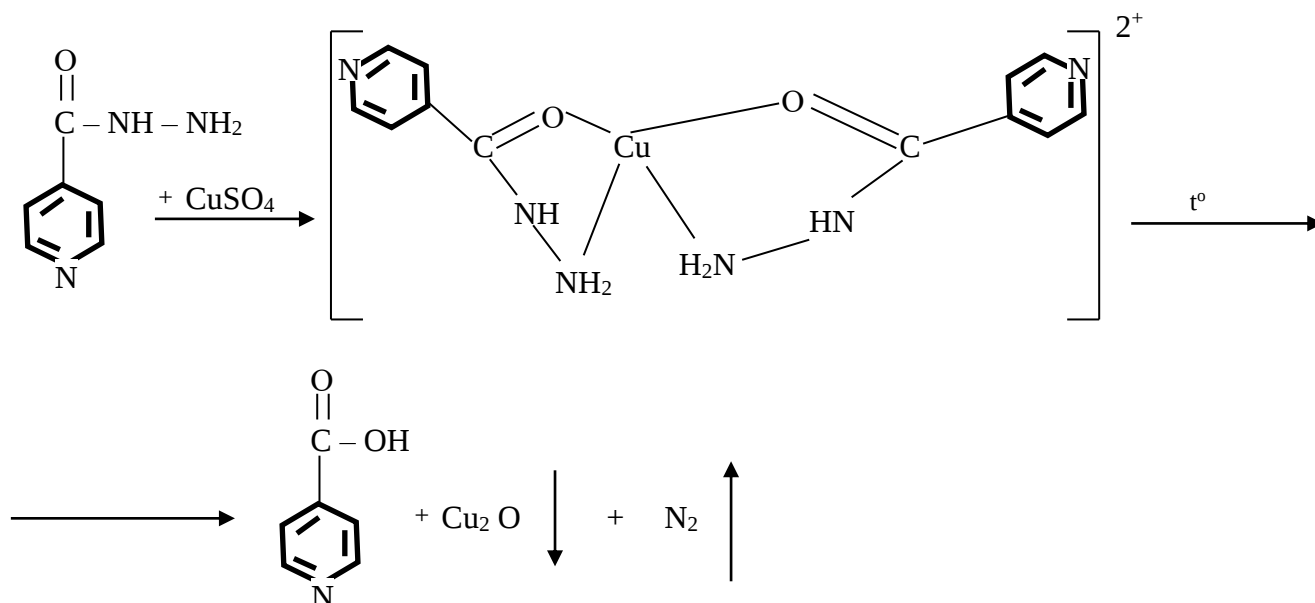


Егер реакцияны нейтральды ортада жүргізсе, алдымен комплексті тұз түзіліп, одан соң қыздыру кезінде тотығу-тотықсыздану процесіне ұшырап, бос күміс бөлінеді:

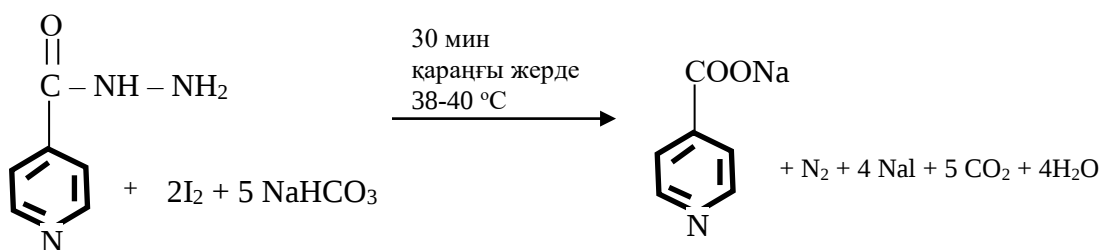


ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 45 беті

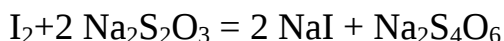
Мыс сульфатымен реакция екі сатыда жүреді. Изониазидтің қышқылдық қасиетіне байланысты алдымен көк түске боялған комплексті тұз түзіледі. Ары қарай қыздырған кезде препарат тотығып, сарғыш-жасыл одан соң лайлы сары түске боялған өнім және газ бөлінеді:



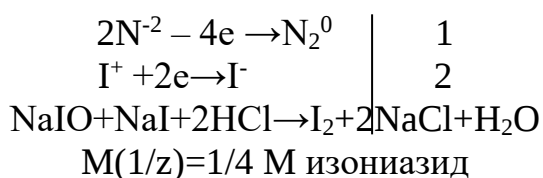
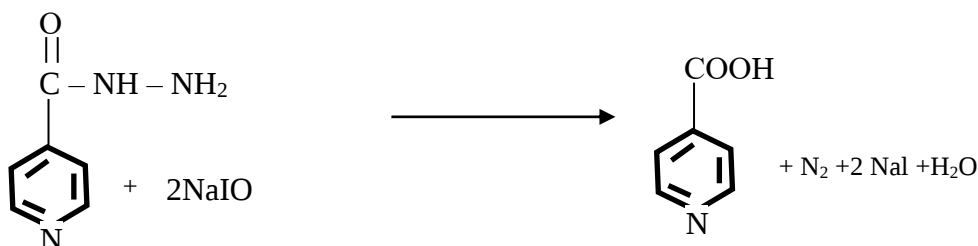
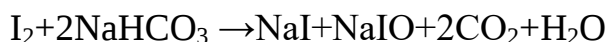
Сандық мөлшерін анықтау әдістері. МФ бойынша сілті және натрий гидрокарбонаты қатысында (бөлінген сутекті иодты нейтралдау үшін) кері иодометрия әдісі қолданылады:



Бөлінген иодтың стандарты ерітіндісін натрий тиосульфатымен титрлейді:

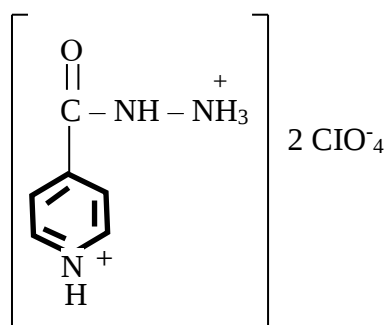


Процесті стадия бойынша келесі түрде көрсетуге болады:



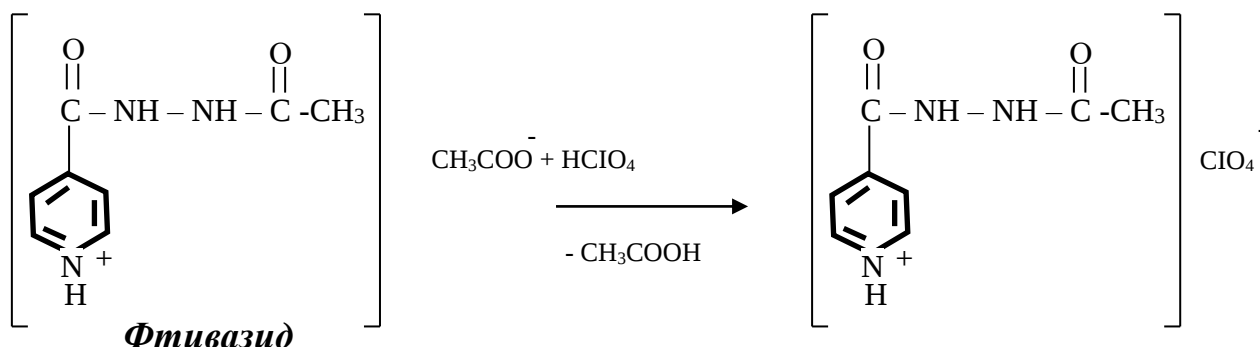
МФ бойынша изониазидтің сандық мөлшерін броматометриялық әдіспен анықтайды.

Изониазидті әлсіз негіз ретінде сусыз ортадағы қышқылдық – негіздік титрлеу әдісімен де анықтауға болады. Мұзды сірке қышқылы қатысында хлор қышқылымен изониазидтің диперхлораты түзіледі:

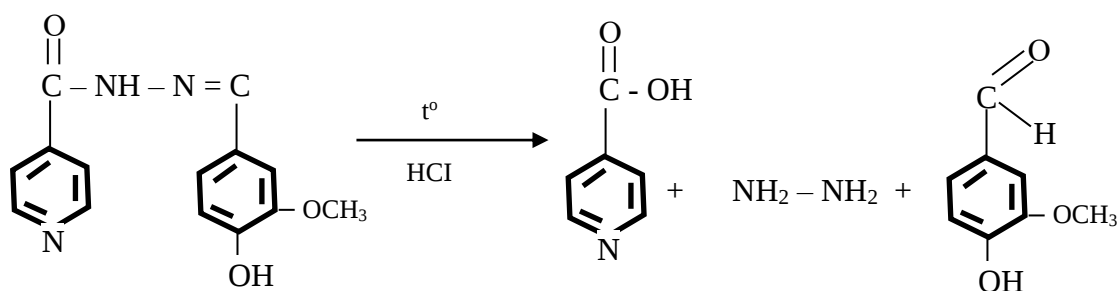


Изониазидтің
диперхлораты

Мұзды сірке қышқылының құрамында аздап сірке ангидридi болғандықтан изониазид гидразин фрагментіндегі амина топ бойынша аздап ацетилденеді. Сондықтан титрлеу колбасына мұзды сірке қышқылымен бірге 20-25% сірке ангидридін қосып, бөлінген ацетилизониазидті бір қышқылды негіз ретінде хлор қышқылымен титрлейді:



Қышқылдық-негіздік қасиеттері. Препарат амфотерлі қасиет көрсетеді. Осы қасиеті мемлекеттік фармакопеяда өзі екендігін анықтауда қолданылады. Фтивазидтің спиртті ерітіндісіне бірнеше тамша сілті ерітіндісін құйсақ ашық сарыдан сары түске боялатын фенолят түзеді. Ары қарай тұз қышқылы ерітіндісін құйса, сары түс әлсіреп, (молекулалық түрі) одан соң ашық Сары түс қайтадан күшейеді (негіздік орта бойынша тұзды түрі). Фтивазид гидразон болғандықтан амид және азометин тобы бойынша гидролиздік ыдырауға ұшырап, изоникотин қышқылын, гидразин және ванилин түзеді. Бұл реакция МФ бойынша өзі екендігін анықтауда қолданылады:

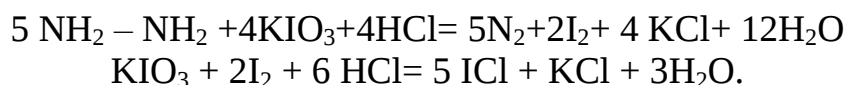


Фтивазидтің тотықсыздандырғаш қасиеті гидролизден соң жүреді.

Фтивазид құрамындағы басқа функциональдық топтарына байланысты басқада реакцияларды береді (Цинке реакциясы, гидролизден кейін гидразиннің Фелинг реактивімен тотығуы, фенолдық гидроксилге тән реакциялар).

Сандық мөлшерін анықтау. Фтивазидтің сандық мөлшерін мұзды сірке қышқылы қатысында қышқылдық – негіздік титрлеу әдісімен анықтайды (титрант – 0,1 н хлор қышқылының ерітіндісі), немесе тотығу-тотықсыздану қасиеті бойынша йодатометрия әдісімен анықтайды. Препараты алдымен тұз қышқылы ерітіндісімен қышқылды гидролизге ұшыратады. Гидролиз біткен соң хлороформ қосып, бөлінген бос гидразинді 0,1 н. KIO_3 ерітіндісімен хлороформ беті түссізденгенше титрлейді:

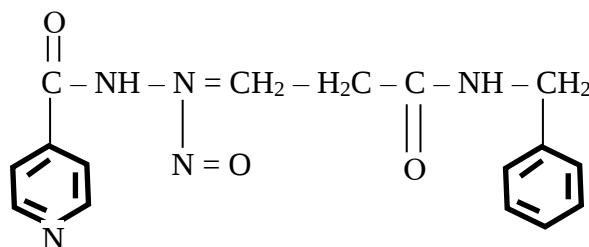
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		044-55/
«Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 48 беті



Ниаламид

Өзі екендігін құрамындағы пиридин фрагментіне байланысты сірке ангидридiмен және лимон қышқылымен қыздыру арқылы анықтайды (шие түс пайда болады), сонымен қатар гидразин қалдығына тән Фелинг реактивiмен реакция жүргізеді (алдымен газ көпіршіктері бөлініп, одан соң қызыл түсті тұнба Cu_2O) түзіледі.

Сандық мөлшерін анықтау. Нитритометрия әдісімен анықтайды. Препаратты хлорсутек қышқылы қатысында 0,1 М натрий нитритінің стандартты ерітіндісімен титрлегенде нитро туынды түзіледі:



Ішкі индикатор ретінде тропеолин 00-дің метилен көгімен қоспасы қолданылады. Кейбір кездерде сыртқы индикатор да қолданылады. (йод-крахмальды қағаз).

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Әдебиеттер:

1. А.П. Арзамасцев. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.-640с.
- 2.Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. И доп. –М.: МЕДпресс-информ. 2007. -624с.
- 3.Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др. –М.: Медицина, 2001.-384с.
- 4.Государственная фармакопея Республики Казахстан
- 5.Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К. Стандартизация лекарственных средств. Учебное пособие. –Алматы, 2002.-98с.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 49 беті

Қазақ тілінде

1. Бейсенбеков А.С. Фармацевтикалық химия оқулығы. Алматы, 1999.-440 б.

Бақылау сұрақтары

1. Изониазид және фтивазидті сыртқы көріенісі және ерігіштігі бойынша бір-бірінен ажыратуға болады ма?
2. Изониазид және фтивазидтің тотығу және тотықсыздану реакциясына қатысуын сандық және сапалық талдауда қалай қолданылатынын көрсетіңіз.
3. Изониазидтің сілтілі гидролиз кезінде пайда болған гидрозинді қалай анықтайды? Реакция химизмін жазыңыз.
4. Фтивазидтің қышқылдармен және сілтілермен реакциясын өзі екендігін анықтауда қолдануға бола ма? Реакция химизмін көрсетіңіз.
5. Фтивазид гидролиздік ыдырау реакциясына ұшырайды ма?
6. Никотинамид және фтивазидтің сандық мөлшерін анықтайтын жалпы әдісті көрсетіңіз және реакция химизмін жазып, түсіндіріңіз.
7. Никотин қышқылын мыс сульфатымен анықтау реакциясына калий иодиді кедергі жасай ма?
8. Изониазид және фтивазид фармакологиялық әсері бойынша бір-бірінен қандай айырмашылығы бар?
9. Фтивазидтегі изоникотин қышқылының гидразиді қоспасын қалай анықтайды? Йодокрахмалды қағаздың көгеруі неліктен 3 минут аралығында жүретінін түсіндіріңіз?
10. Фтивазидтің сандық мөлшерін йодатометриялық әдісі бойынша анықтаудың химизмін жазыңыз. Реакцияны түсіндіріңіз.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 50 беті

Лекция №6

Тақырыбы: Тропан туындылары

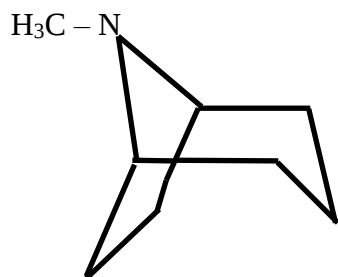
Мақсаты: Студенттерге тропан туындыларының дәрілік препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

Лекция тезісі

Жоспар:

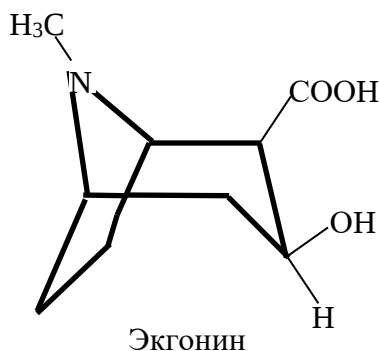
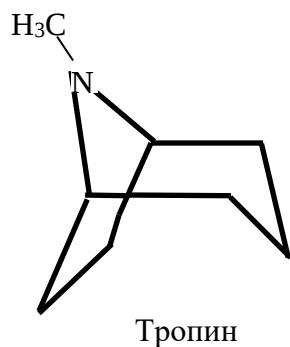
- тропан туындыларының дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері
- тропан туындыларының дәрілік препараттарының фармакопоялық препараттары
- тропан туындыларының дәрілік препараттарының сапалық реакциялары
- тропан туындыларының дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтау

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

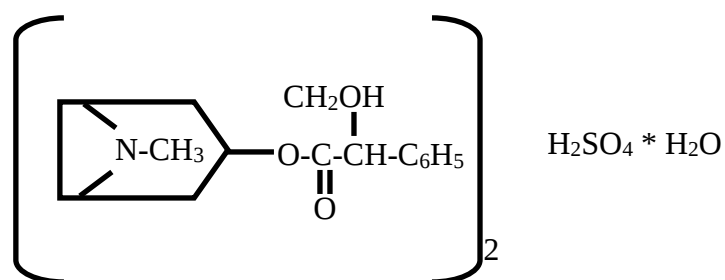
Тропан тобының алкалоидтары екі топқа бөлінеді: 1) аминоспирт - тропин туындылары (атропин, гиосциамин, скополамин); 2) оксиамино қышқыл - эггонин туындысы (кокаин):



Тропиндегі спирттік топ аксиальді жағдайда, ал эгонинде 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.

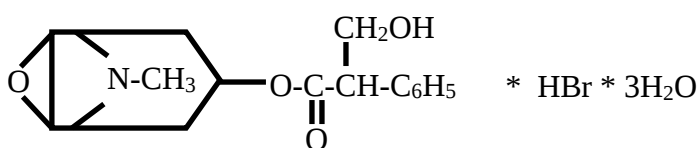
Тропан туындылары

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.



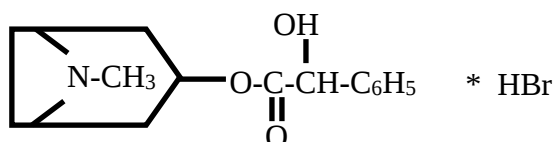
Atropini sulfas

– d,l-троп қышқылының тропин эфирінің сульфаты моногидрат



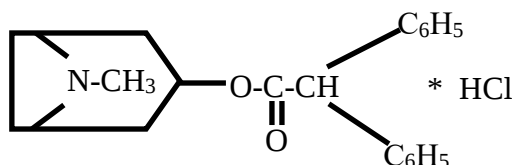
Scopolamini hydrobromidum

Троп қышқылының скопин эфирінің – l- гидробромиді 3-гидраты



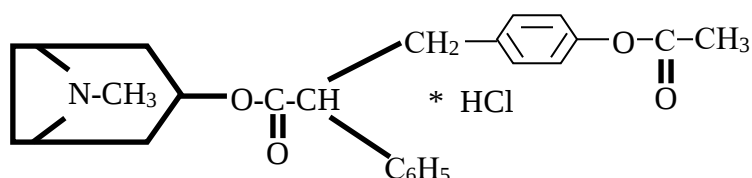
Homatropini hydrobromidum

– d,l-миндаль қышқылының тропин эфирінің гидробромиді



Tropacinum

Дифенил сірке қышқылының тропин эфирінің гидрохлориді

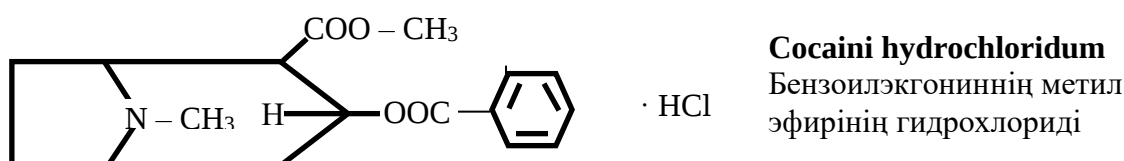


Tropafenum

α –фенил-β-(пара-ацетоксифенил)-пропион қышқылының тропин эфирінің гидрохлориді

Экгонин туындылары

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

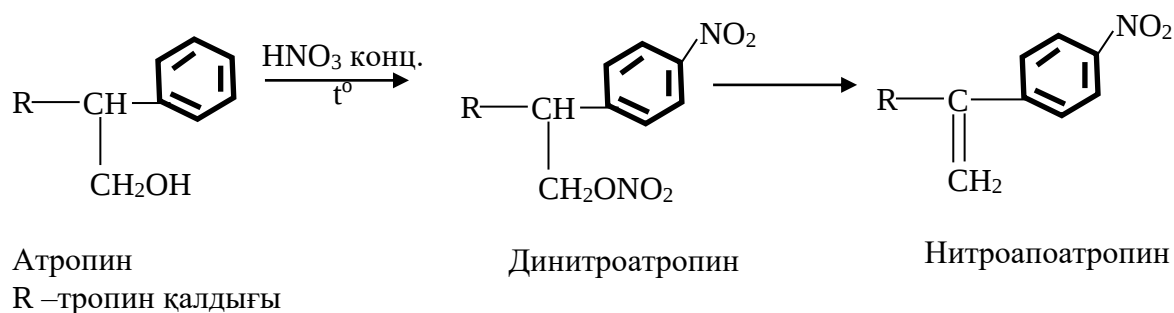


Химиялық қасиеттері және талдау әдістері

Жоғарыда көрсетілген тропин және экгонин 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.

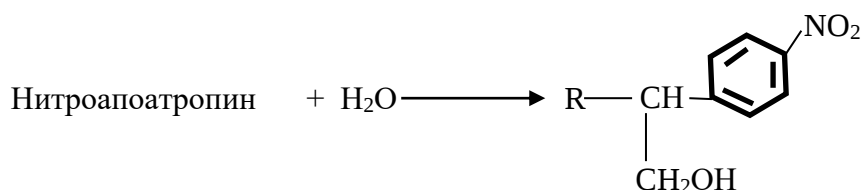
Күрделі эфир тобына байланысты бұл препараттар гидроксам сынағын береді, гидролиздік ыдырауға және перэтерификацияға ұшырайды.

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:

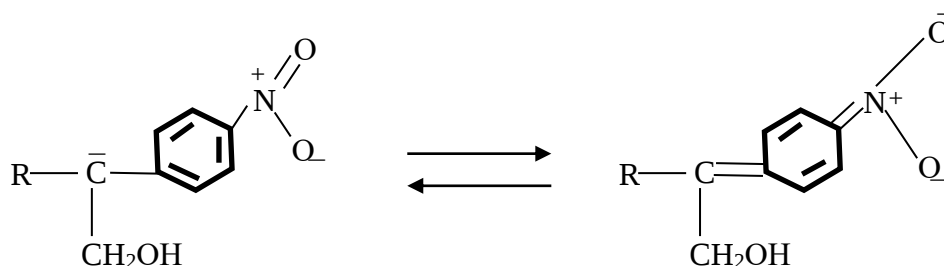


ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 53 беті

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

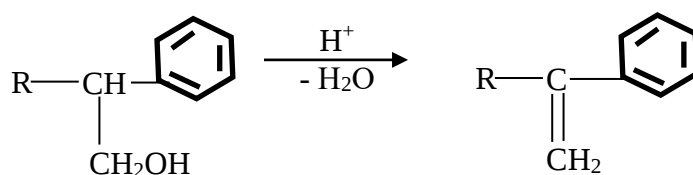
Жеке дәрілік заттарды талдау

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:

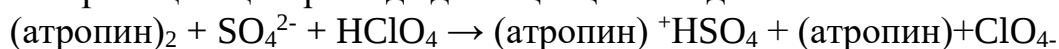


Апоатропин

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 54 беті

Мемлекеттік фармакопееының талабы бойынша атропинде апоатро пин 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 көміртект 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 ангидридімен 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 тропафен

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 «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 55 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 препараттың да сандық мөлшерін сусыз ортадағы нейтрализация әдісімен анықтайды.

Кокаин гидрохлориді

Препарат экгонин 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.

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Әдебиеттер:

1. А.П. Арзамасцев. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. -640с.
2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. И доп. – М.: МЕДпресс-информ. 2007. -624с.
3. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др. – М.: Медицина, 2001. -384с.
4. Государственная фармакопея Республики Казахстан
5. Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К. Стандартизация лекарственных средств. Учебное пособие. – Алматы, 2002. -98с.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 56 беті

1. Бейсенбеков А.С. Фармацевтикалық химия оқулығы. Алматы, 1999.-440 б.

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, тропафен, кокаин гидроклориді.
6. Тропан туындыларының дәрілік препараттарының қышқылдық-негіздік, тотығу-тотықсыздану қасиеттері.
7. Өзі екендігін және сандық мөлшерін анықтайтын жалпы және жеке реакциялар.
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.
11. Тропан туындыларының дәрілік препараттарының химиялық құрылысы мен биологиялық белсенділігі арасындағы өзара байланыс.
12. Неліктен кокаин жергілікті жансыздандырғыш қасиет көрсетеді.
13. Тропан туындыларына тән изомерлер түрі және олардың биологиялық активтігіне тигізетін әсері.
14. Тропан туындыларына «орындықша» немесе «қайықша» конформациясының қайсысы тән?
15. Тропан туындыларының дәрілік препараттарының жалпы синтезі.
16. Тропан туындыларының дәрілік препараттарының физикалық қасиеттері.
17. Тропан туындыларының дәрілік препараттарын физикалық қасиеті бойынша ажыратуға болады ма?
18. Тропан туындыларының негіздік қасиеті неге негізделген және оны талдауда қалай қолданылады?
19. Пирролидин сақинасына алкил радикалын ендіру оның негіздік қасиетіне қалай әсер етеді?
20. Тропан туындыларының дәрілік препараттарының гидролиздік ыдырауы.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 57 беті

21. Тропан туындыларының дәрілік препараттарының тотығу-тотықсыздану қасиеті және оның дәрілік препараттарды идентификациялауда қолданылуы.
22. Тропан туындыларының қай препараттары электрофилді орынбасу реакциясына негізделген Витали-Морен реакциясын 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 «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 58 беті

Лекция №7

Тақырыбы: Хиолин және хинуклидин туындылары

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

Лекция тезісі

Жоспар:

- хиолин және хинуклидин туындыларының дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері
- хиолин және хинуклидин туындыларының дәрілік препараттарының фармакопоялық препараттары
- хиолин және хинуклидин туындыларының дәрілік препараттарының сапалық реакциялары
- хиолин және хинуклидин туындыларының дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтау

Хиолин – бензопиридин – хинуклидинмен бірге хин ағашында хинин алкалоиды түрінде кездеседі. Хин ағашының қабығында хининнен басқа 30 алкалоидтар кездеседі.

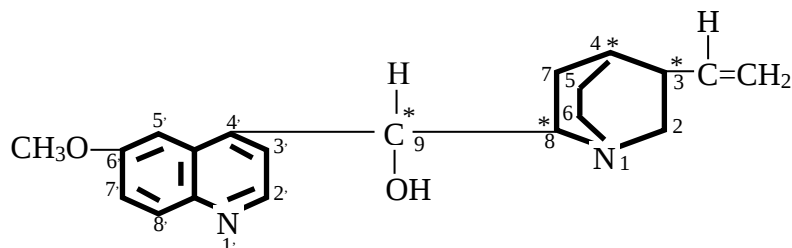
1972 ж. А. Фуркруа және 1809 ж. Л. Воклен хин ағашының қабығынан алынған таартылмаған алкалоид суммасынан «хин»препаратын медицинаға ендірі. 1842 ж. Ш. Жерар хинин гидролизі кезінде хиолинді алды. Хининнің өзіндік формуласын 1880ж. Кениг және З. Скрауп анықтады. Хининнің құрылысы анықталғаннан кейін 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 туындылары

Цинхонан гетероциклды жүйесі хининнің және оның оптикалық изомері хинидиннің химиялық құрылысымен сипатталады. Цинхонан хиолин ядросының метиленді көпір арқылы байланысқан хинуклидин сақинасынан тұратын, винил тобы бар күрделі қосылыс. Хинуклидин фрагменті 3 ассиметриялық көміртегі атомынан тұрады:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 59 беті



Дәрілік препараттары - хинин гидрохлориді, хинин сульфаты және хинин дигидрохлориді:

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.

Химиялық қасиеттерін және сапасын талдау

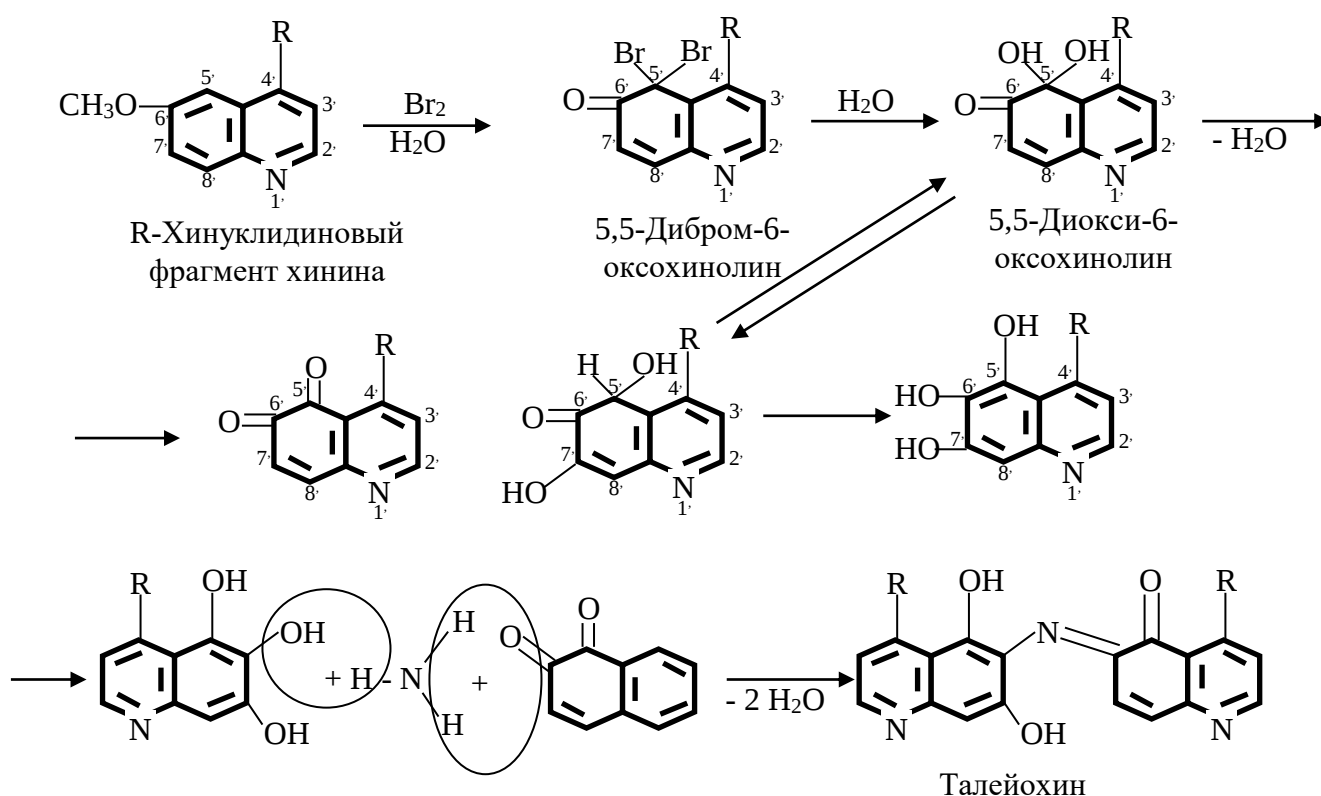
Хини препараттары азотты негіздің тұздары болғандықтан жалпы алкалоидтық тұндыру реактивтерімен түсті тұнбалар береді.

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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 60 беті

соңынан аммиакпен гидратация, изомеризация, конденсацияланып, жасыл түске боялған оксонол бояуын түзуіне негізделген:



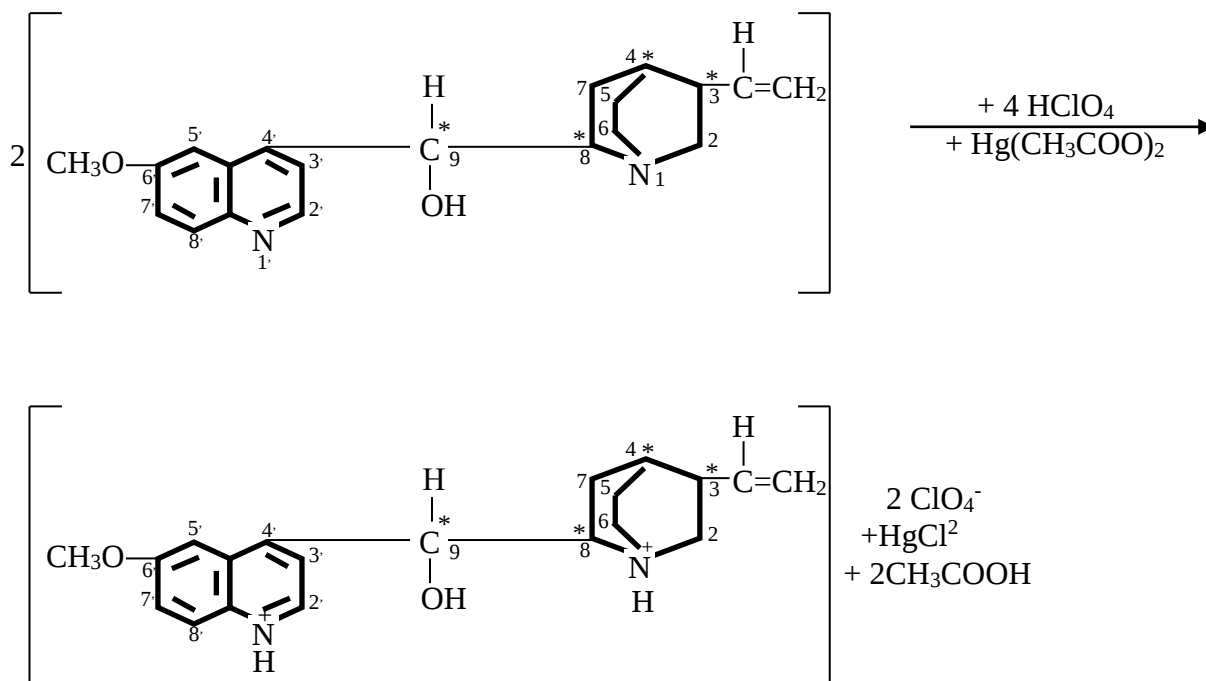
Пайда болған талейохин мен қатар 5,5 және 5,6 көміртегі атомдарымен аммиактың қосылуы нәтижесінде басқа талейохиндер де түзіледі.

Таллейохин сынағы хинин препараттарының өзі екендігін анықтауда 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.

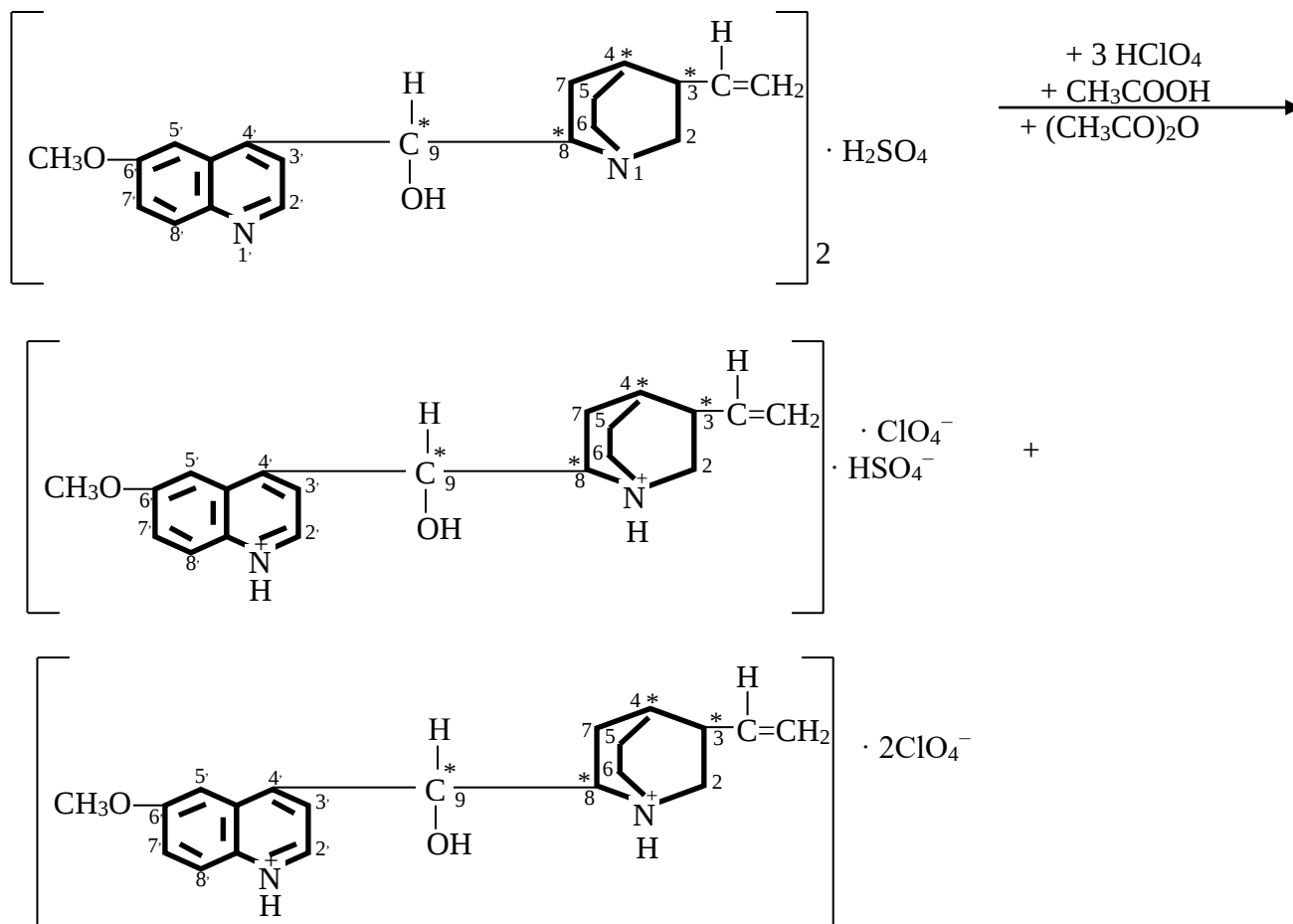
Хининнің официналды емес реакцияларына эритрохинсынағы және герепатит түзілу реакциялары жатады.

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-



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 62 беті

Хинина сульфатының сандық мөлшерін осы жағдайда анықтайды:

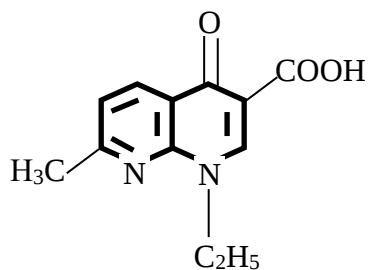


Хининнің сандық мөлшерін броматметриялық әдіспен анықтау хинуклидин фрагментіндегі винил радикалын бромдауға негізделген.

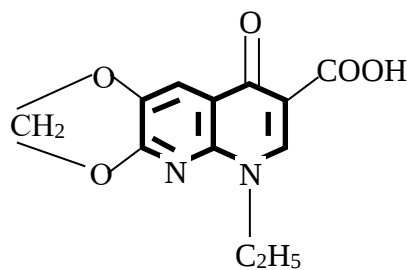
МФ хинин препараттарын төмендегі 2 әдіспен анықтауды көрсетеді: сусыз ортадағы қышқылдық-негіздік титрлеу, және броматметриялық әдіс. 1-ші әдіс бойынша хининді – дигидрохинин (хинуклидин фрагментінде қаныққан этил радикалы) қоспасымен бірге анықтайды, ал 2-ші – әдіс бойынша тек қана хинин анықталады. 2- әдістің нәтижелерінің айырмасы бойынша дигидрохинин қоспасының бар екендігі анықталады.

4-хинолон туындылары

Бұл топтағы дәрілік заттар антибактериалдық әсері бар синтетикалық химиялық заттарға жатады. Олар көптеген инфекциялық ауруларды емдеуде қолданылады. 1-ші кезектегі препараттары налидикс қышқылы (нафтиридинге жатады) және оксолиний қышқылы (хинолонға жатады):

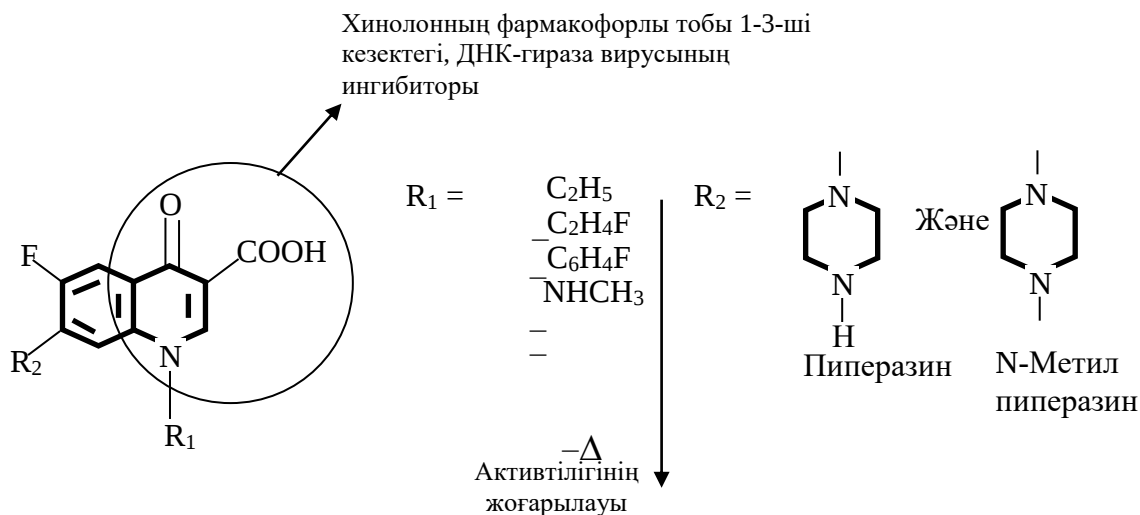


Налидикс қышқылы



Оксолиний қышқылы

Қазіргі кезде медицинада 3-ші кезектегі препараттар жиі қолданылады. Олар: **офлоксацин, норфлксацин, цифролоксацин** (ципробай)және т.б., оларды фторхинолондар деп атайды, жалпы формулалары төменде көрсетілген:

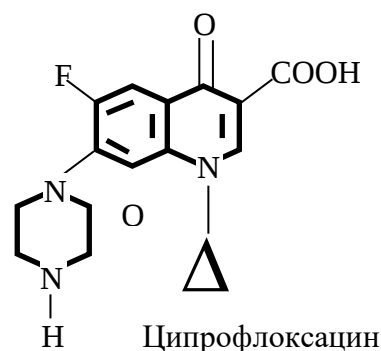
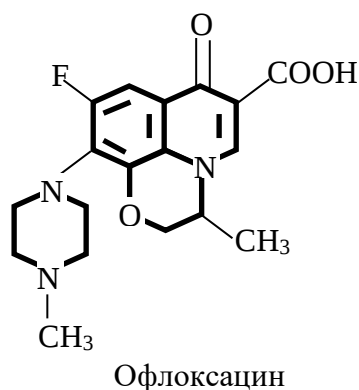


Қазіргі кезде хинолондардың құрылысымен фармакологиялық қасиеті арасындағы байланыс төмендегіше көрсетіледі:

- ДНК-гираза вирусын ингибирлеуші фармакофорлы топтың болуы;
- F атомаының енгізілуі антибактериалды спектрін арттырады;
- пиперазин және N-метилпиперазин циклдары грамм оң микроорганизмдердің және облигаттық анаэробтардың антибактериалық активтігін жоғарылатып, липофильді қасиет береді;
- оксазин сақинасы метаболизмге тұрақтылығын күшейтеді, улылығын төмендетеді, қосылысқа гидрофильді қасиет береді;
- оксазиннің N-метилпиперазинмен қосылысы оның амфотерлігін көрсетеді, оның тканьдердегі және инфекция орнындағы таралуын жақсартып, сіңірілуін күшейтеді.

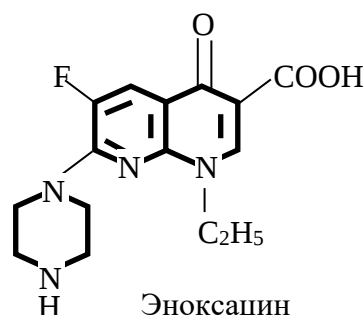
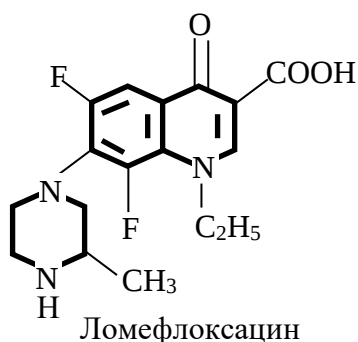
Офлоксацин – ақ, сары реңі бар кристалды ұнтақ, иіссіз, суда, метанолда өте аз ериді, хлороформда қиын ериді, мұзды сірке қышқылында жақсы ериді, амфотерлік қасиет көрсетеді.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 64 беті



Ципрофлоксацин (гидрохлорид және лактат түрінде шығарылады) – иіссіз, ақ кристалды ұнтақ, суда ериді, спирте аз ериді, хлороформда ерімейді.

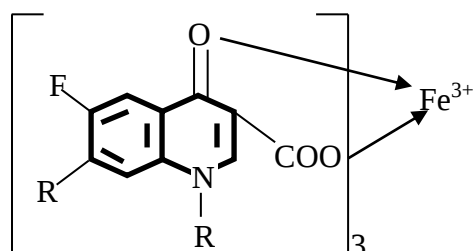
Офлоксацин және ципрофлоксациннен басқа 3-ші кезектегі хинолон туындыларына тағы да 10 дәрілік заттар жатады. Солардың ішінде них ломефлоксацин (құрамында 2 атом фторы бар) және эноксацин (нафтиридин туындысы) жатады:



Өзі екендігін анықтау 4-хинолон туындыларының дәрілік заттарының өзі екендігін анықтау үшін физика-химиялық әдістер қолданылады. (ИҚ- және УК- аймақтағы спектроскопия, ЖЭСХ).

Органикалық байланысқан фторды минерализации кейін фторид түрінде кальций хлориді ерітіндісімен анықтайды (фторид кальций – CaF_2 ақ тұнба түзіледі).

4-хинолон туындылары Fe^{3+} иондарымен қара-қызыл түсті хелатты комплекстер түзеді:



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 65 беті

Сандық мөлшерін анықтау 4-хинолон туындыларының сандық мөлшерін физика-химиялық әдістермен және сусыз ортадағы қышқыл-негіздік титрлеу әдісімен анықтайды.

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Әдебиеттер:

1. А.П. Арзамасцев. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.-640с.
- 2.Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. И доп. –М.: МЕДпресс-информ. 2007. -624с.
- 3.Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др. –М.: Медицина, 2001.-384с.
- 4.Государственная фармакопея Республики Казахстан
- 5.Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К. Стандартизация лекарственных средств. Учебное пособие. –Алматы, 2002.-98с.

Қазақ тілінде

1. Бейсенбеков А.С. Фармацевтикалық химия оқулығы. Алматы, 1999.-440 б.

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.

ОҢТҰСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 66 беті

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?
11. Хинин гидрохлоридін, хинин сульфатын, хинин дигидрохлоридін бір-бірінен қандай реакциялармен және физика-химиялық қасиеттерімен ажыратуға болады.
12. Хининнің флюоресценциялану қасиетін талдауда қалай қолданады? Хининнің қай тұздары флюоресценциялаушы қасиетке ие?
13. Хинин препараттарының сапаларының сынаған кезде сульфаттық күлді қалай анықтайды, ол 0,1%-тен аспауы қажет. Сульфаттық күлді қандай мақсатпен анықтайды? Сол анықтауды рет-ретімен атаңыздар.
14. Неліктен хинин препараттарында хин ағашы алкалоидының қоспалары анықталады?
15. Дәрілік түрлердегі хинин туындыларының сандық құрамын қандай әдістермен анықтауға болады.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 67 беті

Лекция №8

Тақырыбы: Изохинолин туындылары

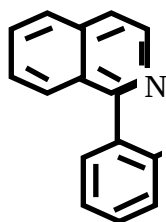
Мақсаты: Студенттерге изохинолин туындыларының дәрілік препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

Лекция тезісі

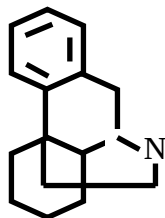
Жоспар:

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

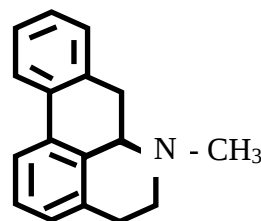
Медицинада кең қолданылуының себебі ұйқы көкнәр алкалоидын зерттеуге байланысты. Көкнәр қорабының сүтті шырынында 25 түрлі алкалоидтар кездеседі: морфин, кодеин, тебаин, наркотин, папаверин және т.б.. Изохинолин тобының алкалоидтары негізінен бензилизохинолин, морфинан және апорфин туындыларына жатады.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



Бензилизохинолин



Морфинан

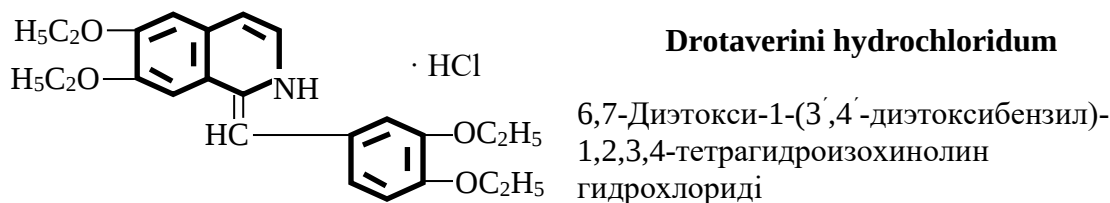
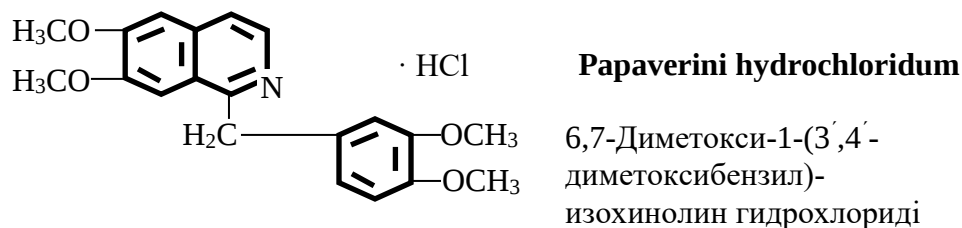


Апорфин

Бензилизохинолин туындылары

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 «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 68 беті

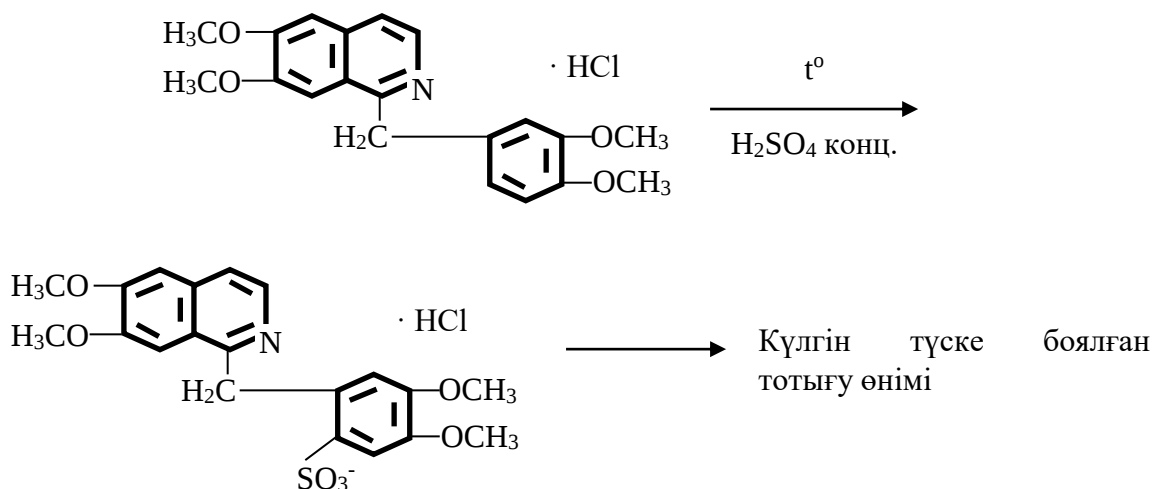


Папаверин гидрохлорид – азоты негіздің әлсіз тұзы, сірке қышқылында ерімейді. Сондықтан препаратқа натрий ацетатын күйғанда, негіз тұнбаға түседі. Папаверин гидрохлоридінің осы қасиеті оны басқа күшті негіздердің тұздарынан ажыратуда қолданылады.

Папаверин жалпы алкалоидтық тұндыру реактивтерімен реакцияға оңай түседі.

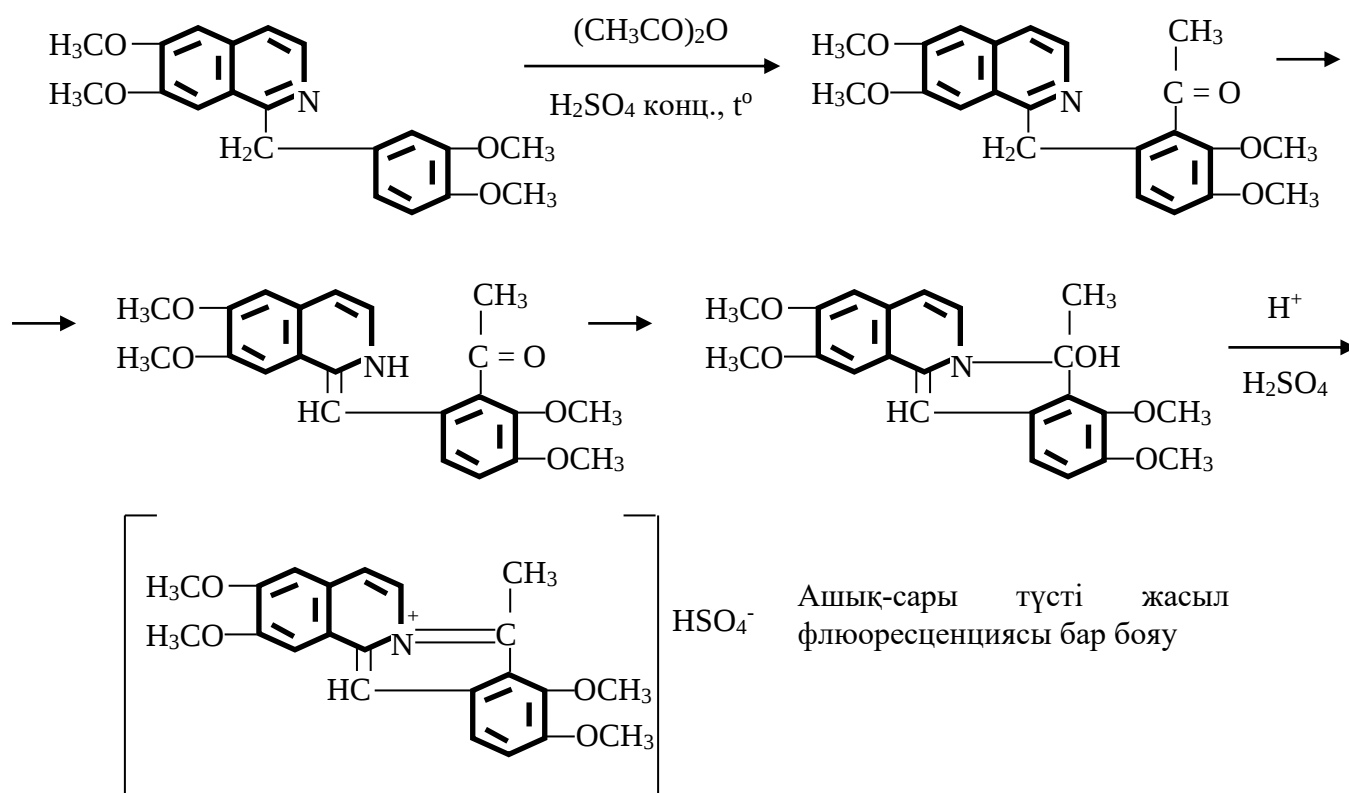
Папаверин гидрохлоридінің тотықсыздандырғыш қасиеті оның құрылысындағы 2 ароматты фрагменттің метилден тобымен байланысқан және 4 метокситоптарына байланысты жүреді. Дәрілік зат жарықта және ауыр металл иондарының қоспасы қатысында оңай тотығады. Тотығу өнімдері спирт папаверинол және кетон папаверинальдин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

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



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 фармакопеларға 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 «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 70 беті

Сандық мөлшерін анықтау папаверин гидрохлоридін сірке ангидриді және құмырсқа қышқылы қатысында титрлейді. Титрант – 0,1М хлор қышқылы ерітіндісі.

Дротаверин гидрохлориді синтетикалық спазмолитик, химиялық құрылысы бойынша папверинге ұқсас, тек спазмолитикалық қасиеті басымырақ. Дротаверин молекуласын 6,7-диэтокситетрагидроизохинолин және 3,4-диэтоксibenзальдегидтің конденсациясы нәтижесінде түзілген өнім деп қарастыруға болады. Препарат УК-аймақта спектрді жұтады.

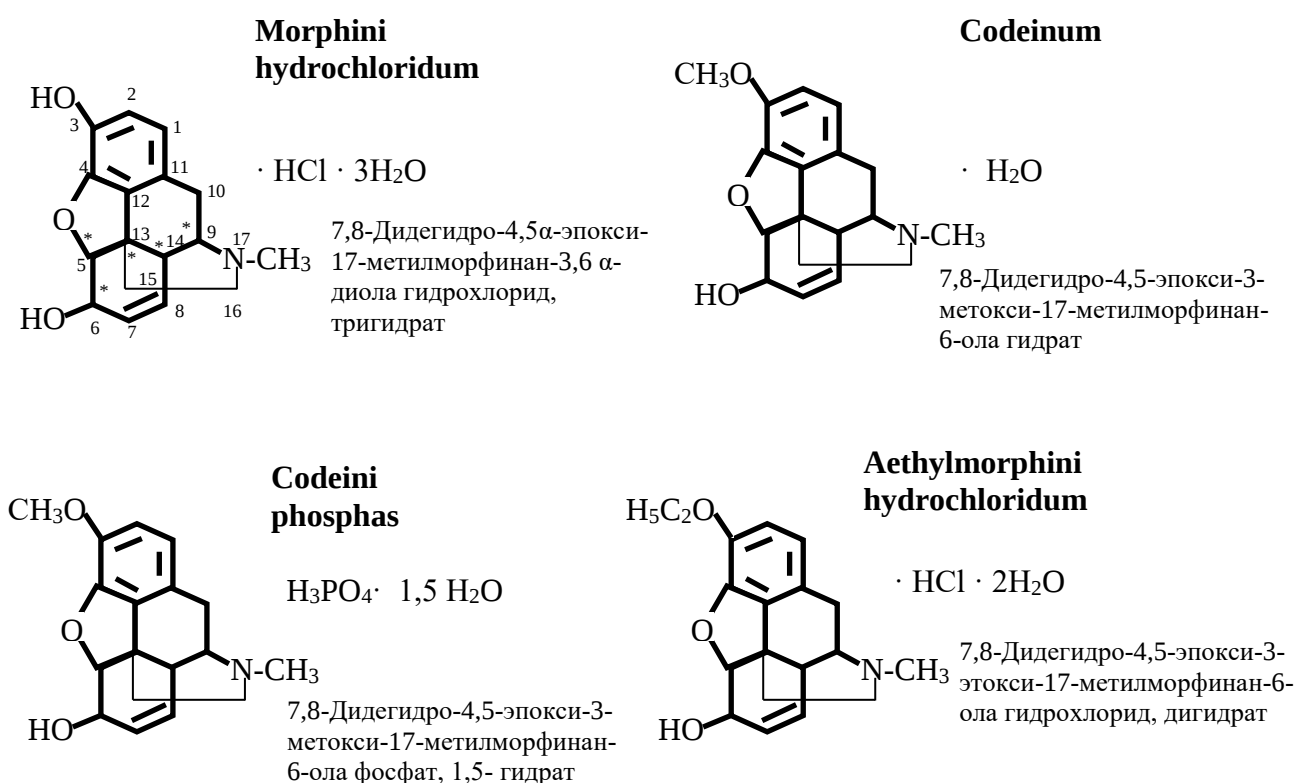
Дротавериннің папаверинге қарағанда негіздік қасиеті басым, сондықтан негізді бөліп алу үшін, сілті ерітіндісі құйылады.

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

Сандық мөлшерін анықтау дротаверин гидрохлориднің сандық мөлшерін папаверин гидрохлоридіндей анықтайды.

Фенантренизохинолин туындылары

Бұл тотағы препараттардың басым бөлігі морфинан топшасына жатады. Апоморфин гидрохлориді 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 «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 71 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.

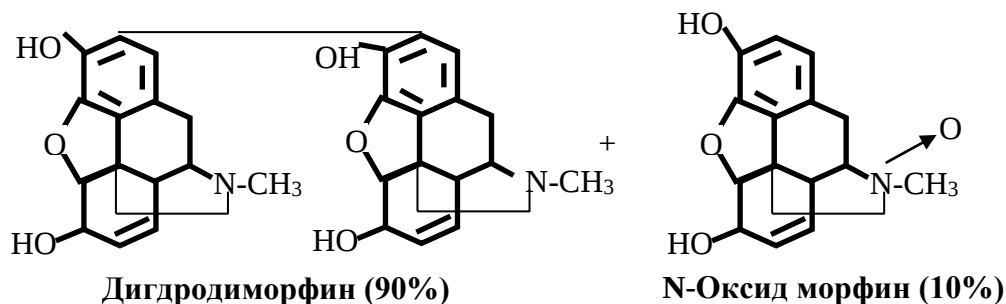
МФ бойынша морфин гидрохлоридінің өзі екендігін аммиак ерітіндісімен әсерлесу арқылы анықтайды (негіздің ақ тұнбасы түзіледі). Ары қарай натрий гидроксид ерітіндісін қосқанда тұнбаның еруіне алып келеді (феноляттың түзілуі).

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.

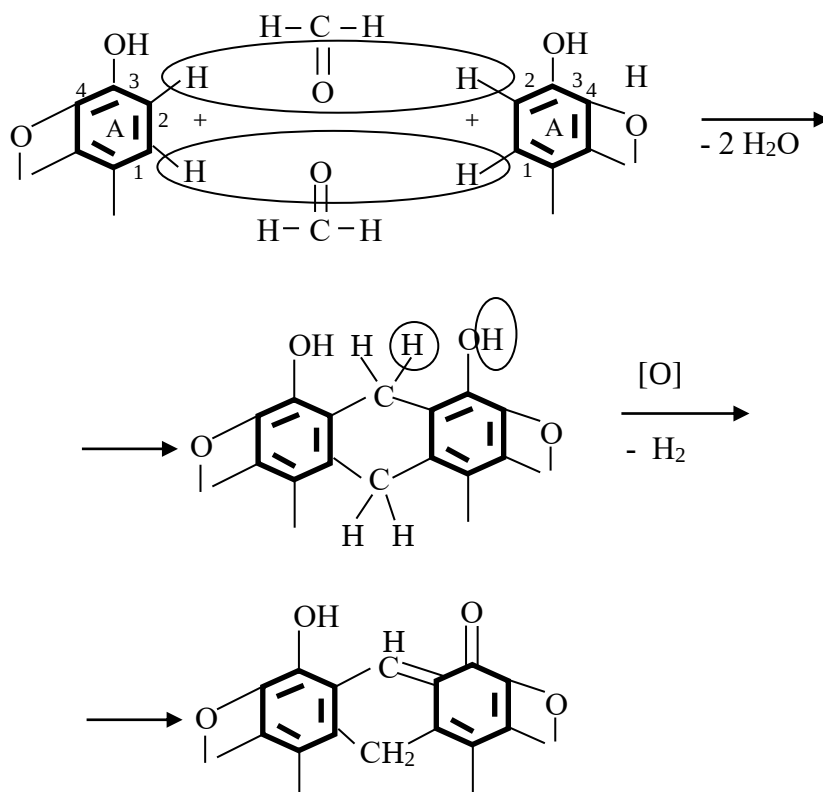
Морфина гидрохлоридінің ерітінділері жарықта және сілтілі ортада оңай тотығады. Ерітіндінің тұрақтылық шегі рН-2,5-да болады.

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



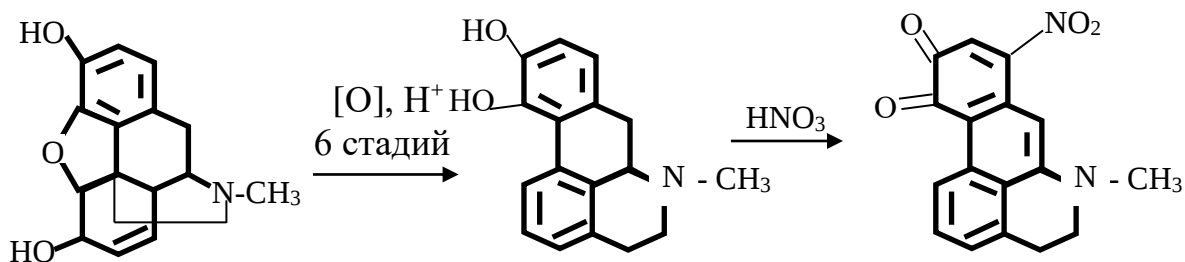
Морфин гидрохлориді және оның басқа да препараттары күшті тотықтырғыштар мен боялған тотыққан өнімдер береді.

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.

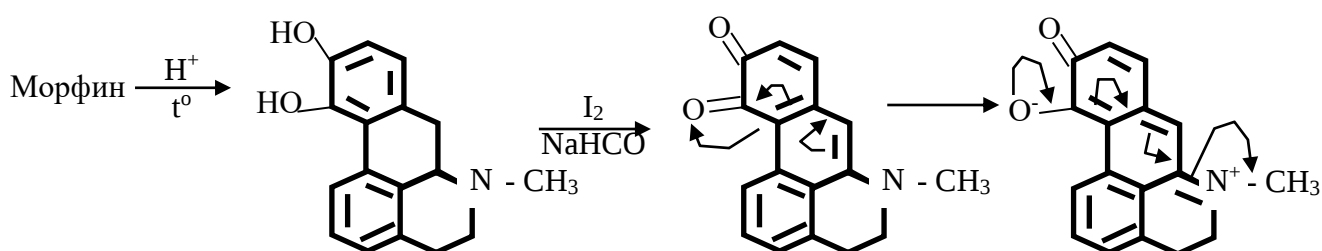
Морфин гидрохлоридіне тән (официалды емес) басқада тотықтырғыштармен реакциялары белгілі. Мысалы: Эрдман реактивімен (концентрлі күкірт және азот қышқылдарының қоспасы) қызыл түсті өнім береді:



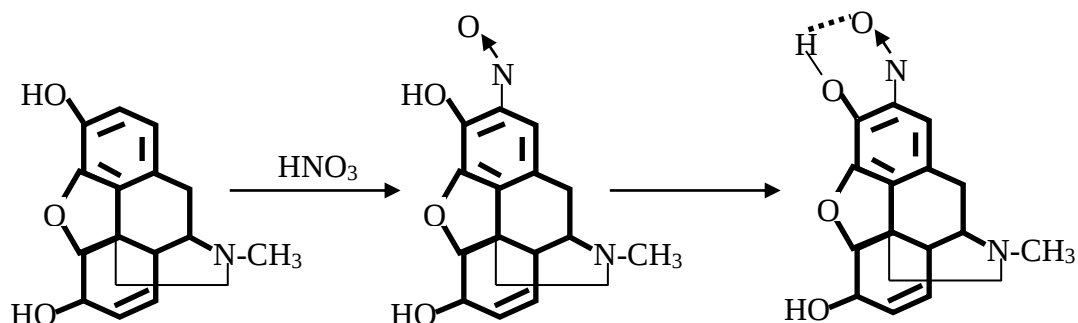
Апоморфин

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

Морфиннің йод ерітіндісімен (Пеллагри реакциясы) тотығуы 2сатыда 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:



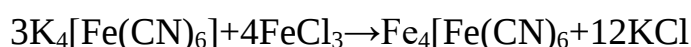
Морфиннің концентрлі азот қышқылымен реакциясы нәтижесінде қызғылт – сары түсті молекула аралық хелат түзіледі:



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



Ары қарай темір (III) хлоридін қосқан кезде көк түске боялған берлин көгі түзіледі:



Морфина гидрохлоридінің басқа да тотықтырғыштар мен реакциялары белгілі.

O'NTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 74 беті

Морфин құрамындағы фенолдық және 2-шілік спирттік гидроксильге байланысты өздеріне тән реакцияларды береді. Мысалы, темір (III) хлориді ерітіндісімен әсер етсе, көк күлгін түске боялған өнім береді (фенолдық гидроксил бойынша комплексті қосылыс түзу), ол түс морфиннің реактивпен тотығуы нәтижесінде тез жойылады.

Басқа да фенолдар сияқты, морфин S_E -реакциясына оңай түседі (галогендеу, диазония тұзымен азобояу түзуі және т.б.).

2-лік спирттік гидроксил кетонға дейін тотығып, ары қарай оксим, гидразон, семикарбазон түзуі мүмкін.

Морфин фенолдық гидроксил және 2-лік гидроксил бойынша оңай этерификацияланады.

МФ бойынша морфин гидрохлоридінің меншікті айналу бұрышы да анықталады.

Сандық мөлшерін анықтау морфин гидрохлоридінің сандық мөлшерін сусыз ортадағы қышқылдық-негіздік титрлеу бойынша мұзды сірке қышқылында сынап (II) ацетатының қатысында анықтайды.

Көкнәрдің сүтті шырыны опиде кодеин мөлшері аз болғандықтан препараты жартылай синтетикалық әдіспен – морфинді метилдеу әдісімен алады. Басқа алкалоидтардан және синтетикалық негіздерден кодеиннің ерекшелігі, оның суда еруінде, бұл қасиеті препараттың негіздік қасиетіне байланысты.

Морфинмен кодеиннің ұқсастығы олардың бірдей тотықтырғыштар мен тотығуында. Реакцияның айырмашылығы тек өнімдерінің түсінің өзгешелігінде.

Мысалы, кодеиннің Марки реактивімен реакция нәтижесінде көк-күлгін түс пайда болады.

Концентрлі H_2SO_4 -пен катализатор ретінде темір (III) хлоридтің қатысында көк түске боялған өнім пайда болады, оған сұйытылған азот қышқылын құйғанда қызыл түске боялады.

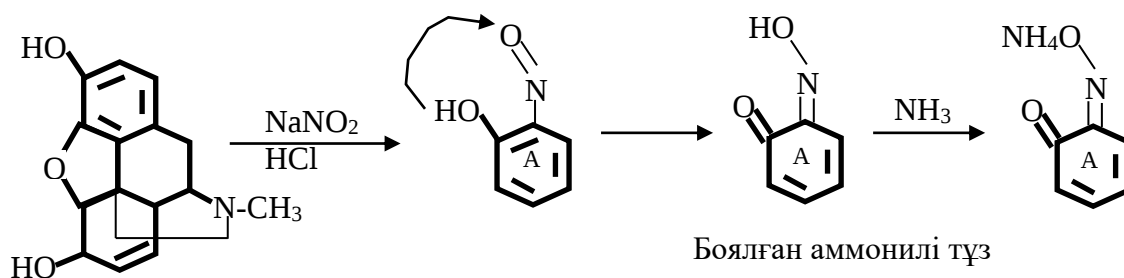
Кодеинге концентрлі азот қышқылымен әсер еткенде Сары түске өтетін қызғылт-сары түс пайда болады.

Фреде реактивімен кодеин күлгін түске, ал Эрдман реактивімен – қызыл түске боялады.

Морфин сияқты кодеин де 2-лік спирттік гидроксил бойынша оңай этерификацияланады.

Кодеиндегі өзіне тән қоспа (МФ – 0,0001% дейін) ол морфин. Бұл қоспаны анықтау үшін кодеин сынамасына, қышқыл ортада натрий нитриті ерітіндісімен әсер етіп, ары қарай аммиак ерітіндісін құяды. Пайда болған түсті өнімді морфиннің эталонды ерітіндісіне сол реактивтерді қосу арқылы анықтайды:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 75 беті



Кодеин морфиннің фенолдық гидроксил бойынша метил эфирі болғандықтан натрий нитриті мен реакцияға түспейді.

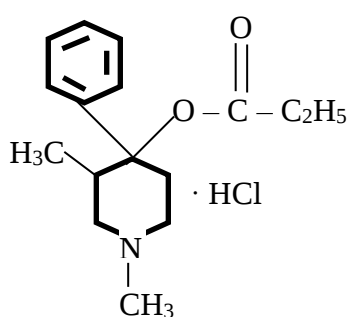
Сандық мөлшерін анықтау кодеинді – ацидиметрия әдісімен анықтайды. Кодеиннің басқа алкалоидтардан және синтетикалық негіздерден айырмашылығы оның суда ерігіштігі және негізділігі. Сулы ерітіндісінің рН мәні 9,0-ға тең. Бұл жағдай кодеинді сулы ортада қышқылдық-негіздік титрлеуге мүмкіндік береді. Титрант – 0,1 М хлорсутек қышқылы, индикатор – метил қызыл.

Кодеин фосфатың сандық мөлшерін сусыз ортадағы қышқылдық-негіздік титрлеу арқылы анықтайды. (еріткіш– мұзды сірке қышқылы; титрант – 0,1 М хлор қышқылы).

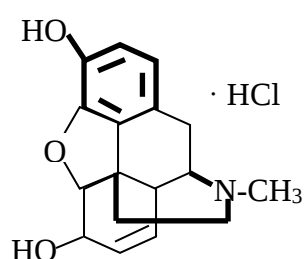
Этилморфин гидрохлоридінің талдау жолдары морфин гидрохлоридіне және кодеинге ұқсас. Препаратқы концентрлі H_2SO_4 –пен және катализатор ретінде қосылған темір (III) хлоридімен әсер етсе, көк күлгін түске өтетін жасыл түс пайда болады, оған 1-тамшы сұйытылған азот қышқылымен әсер етсе, қызыл түске боялады.

Морфиннің фармакологиялық әсері бойынша синтетикалық аналогтары

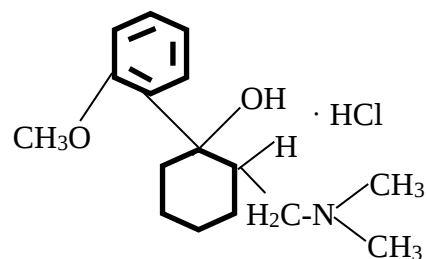
Опиі анальгетиктерді қолдану барысында қоғамға қасірет туғызуы нәтижесінде орай көптеген еліміздің лабораторияларында фармакологиялық әсері бойынша морфинге ұқсас синтетикалық аналогтарды алу жұмысы, жүргізіледі. Осы салада ең алғашқы синтезделген препарат – промедол болда, ал жақында синтезделген препарат – трамал:



Промедол 1,2,5-Триметил-4-пропионил-4-фенилпиперидин гидрохлориді



Морфин гидрохлориді



Трамал (±)-Транс-2-[диметил-амино)-метил]-1-(м-метоксифенил)-циклогексанол гидрохлориді

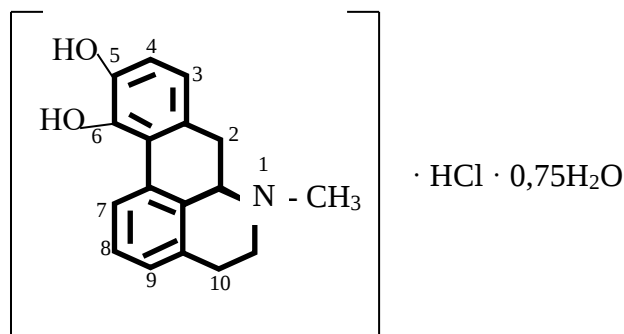
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		044-55/
«Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 76 беті

Синтезделген препараттардың – промедол және трамалдың құрылымы морфинге өте ұқсас екендігі байқалды, трамал гетероциклды қосылыстарға жатпайды. Бірақ промедол және трамал морфин сияқты бас миының ортылық нерв жүйесіне әсер ететіні байқалды. Сондықтан оларды да көп қолдану, үйреншікті әдетке алып келеді.

Апорфин туындылары

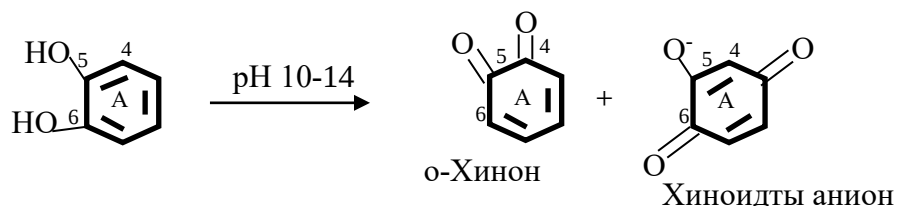
**Apomorphini
hydrochloridum**

5,6-диоксапорфин
гидрохлориді



Апоморфинді сыртқы көрінісі және химиялық қасиеті бойынша морфиннің аралық тотыққан өнімі деп қарастыруға болады. Апоморфин гидрохлориді сақтау кезінде тұрақсыз, әсіресе жарыққа төзімсіз, нейтральды және қышқыл-негіздік орталарда оңай тотығады.

Қышқыл және нейтральды орталарда (рН 2-7) тотыққанда дикетон (Пеллагри реакциясын – қара), ал негіздік ортада – ортохинон (10%) және хиноидты анион (70%) түзіледі:



Өзі екендігі апоморфин гидрохлоридін азот қышқылымен және Пеллагри реакциясымен анықтайды (Морфиннің нитрлеу химизмін қара).

Апоморфиннің басқа реакциялары оның амфотерлі қасиетіне және молекуласындағы 2-фенолды гидроксилге байланысты жүреді.

Сандық мөлшерін анықтау апоморфин гидрохлоридінің сандық мөлшерін сусыз ортадағы қышқылдық-негіздік титрлеу арқылы анықтайды.

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Әдебиеттер:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 77 беті

1. А.П. Арзамасцев. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.-640с.
- 2.Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. И доп. –М.: МЕДпресс-информ. 2007. -624с.
- 3.Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др. –М.: Медицина, 2001.-384с.
- 4.Государственная фармакопея Республики Казахстан
- 5.Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К. Стандартизация лекарственных средств. Учебное пособие. –Алматы, 2002.-98с.

Қазақ тілінде

1. Бейсенбеков А.С. Фармацевтикалық химия оқулығы. Алматы, 1999.-440 б.

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.
4. Бензилизохинолин туындыларының дәрілік препараттары: папаверин гидрохлориді, дротаверин гидрохлориді (но-шпа).
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. Морфиннің жартылай синтетикалық туындысы – апорфин гидрохлориді және этилморфин гидрохлориді.
9. Апорфин туындыларының дәрілік препараттары – глауцин гидрохлориді.

O'NTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 78 беті

Лекция №9

Тақырыбы: Пиримидин 2-4- 6-трион туындылары

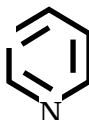
Мақсаты: Студенттерге пиримидин туындыларының дәрілік препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

Лекция тезісі

Жоспар:

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

Бұл топтағы дәрілік заттар пиримидина –1,3-диазина гетероциклды жүйелер туындылары:



Пиримидин

Пиримидин – әлсіз негіз, суда ериді; $T_{\text{балқу}}$ 22,5 °С, қайнау температурасы 124 °С. Өздігінен медицинада қолданылмайды.

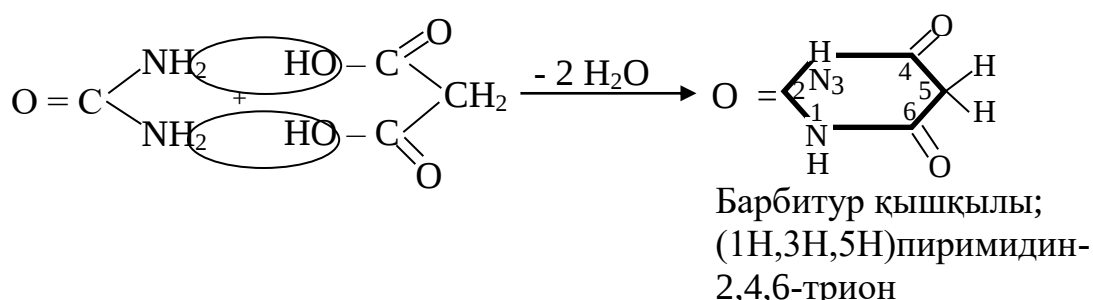
Пиримидин фрагмент биологиялық активті заттарға керекті құрамынды бөліктері болып, қолданылады, мысалы нуклеотидтер, В тобындағы витаминдер. Пиримидин туындыларына көптеген синтетикалық дәрілік препараттар жатады. Олар табиғи қосылыстардың көшірмесі емес, ал барбитур қышқылының туындылары табиғатта кездеспейді.

Пиримидин туындыларының синтетикалық дәрілік препараттарын үлкен 4 топқа бөлуге болады: (1Н, 3Н, 5Н) пиримидин-2,4,6-трион туындылары, (барбитураттар), пиримидин-4,6-дион туындылары, пиримидин-2,4-дион туындылары (урацил) және пиримидин-2-он туындылары немесе (цитозин).

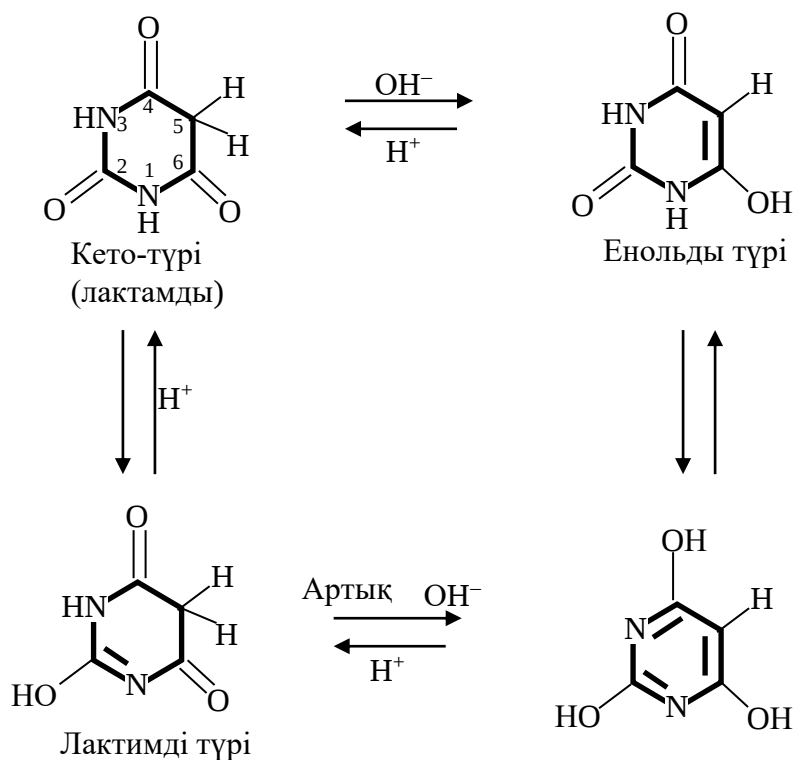
ПИРИМИДИН-2,4,6-ТРИОН ТУЫНДЫЛАРЫ

Фармакологиялық әсері бойынша барбитураттарды ұйықтататын (барбитал, барбитал-натрий, фенобарбитал); наркоз үшін (гексенал, тиопентал-натрий); тырыспаға қарсы (судоргы) (бензонал, фенобарбитал) бөлуге болады.

Бұл топтағы дәрілік заттардың құрылысында барбитур қышқылы жатады, ол мочевианың және малон қышқылының конденсациясы нәтижесінде түзіледі:



Барбитур қышқылы циклды уреид, оған 2түрлі изомерия тән: 1) кето-енольнды және 2) лактим-лактамы:



Барбитур қышқылының дәрілік препараттары лактим-лактамы таутомерия түзетін 5,5-диалмасқан түрлері ретінде қолданылады. Осыған байланысты бұл топтың дәрілік препараттары 2 топқа бөлінеді::

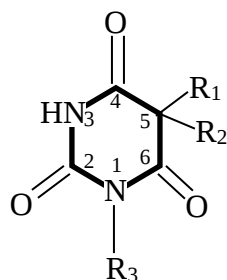
1) қышқылдық түрі– лактамы;

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 80 беті

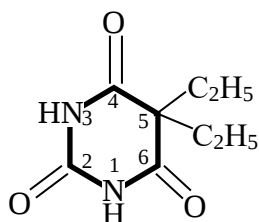
2) тұз түрінде– лактимді, суда оңай еритін.

Барбитур қышқылының лактамды туындылары

Бұл топтағы дәрілік түрлердің жалпы формуласы төмендегдей:

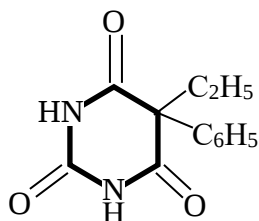


Барбитур қышқылының дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері төменде көрсетілген.



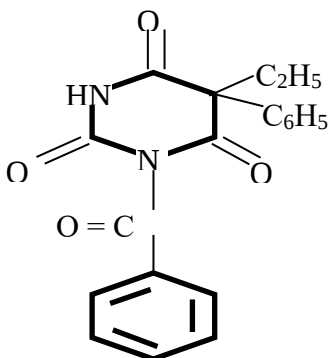
Барбитал – Barbitalum.

5,5-диэтилбарбитур қышқылы және
 5,5-диэтил-2,4,6-(1H,3H,5H)пиримидин
 -трион



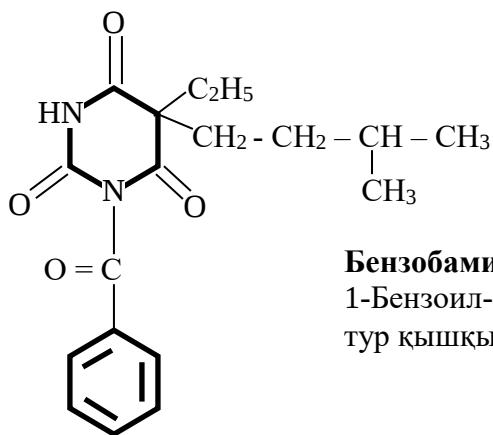
Фенобарбитал – Phenobarbitalum.

5,5-Этил-5-фенилбарбитур қышқылы және
 5,5-этил-5-фенил-2,4,6-(1H,3H,5H)пиримидин
 -трион



Бензонал – Benzonalum.

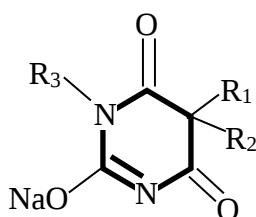
1-Бензоил-5-этил-5-фенилбарби-
 тур қышқылы



Бензобамил – Benzobamilum.

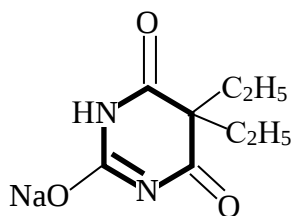
1-Бензоил-5-этил-5-изоамилбарби-
 тур қышқылы

Барбитур қышқылының суда еритін лактимді препараттарының жалпы формуласы төмендегідей:



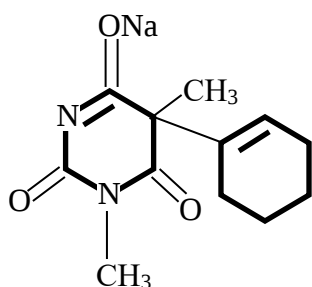
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 82 беті

Олардың жалпы қасиеттері төменде көрсетілген.



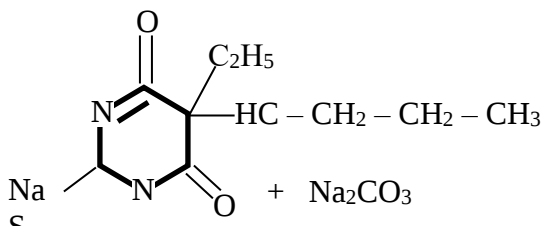
Барбитал-натрий – Barbitum-natrium

5,5-Диэтилбарбитурат натрий немесе
 5,5-диэтил-2,4,6(1Н,3Н,5Н)пиримидин-
 трион мононатрий тұзы



Гексенал-Hexenalum.

1,5-Диметил-5-(циклогексен-1-ил)-
 барбитурат натрий немесе
 1,5-Диметил-5-(циклогексан-1-ил)-
 2,4,6(1Н,3Н,5Н)пиримидинтрионома
 но натрий тұзы



Тиопентал-натрий -Thiopentalum-natrium.

Натрий тұздарының 5-этил-5-(1-
 метилбутил)-2-тиобарбитур
 қышқылының сусыз карбонат натриймен
 қоспасы

Физикалық және химиялық қасиеттері

Барбитал, барбитал-натрий, фенобарбитал және бензонал – ақ кристалды ұнтақтар; гексенал – көпіршік тәрізді масса; тиопентал-натрий – көпіршік тәрізді масса немесе сары – жасыл түсті ұнтақ.

Препараттардың қышқылдық (лактамы) түрі суда өте аз ериді немесе мүлдем ерімейді; спиртте ериді эфирде, хлороформда; сұйытылған сілті және карбонат ерітінділерінде өте жеңіл ериді.

Барбитурат тұздары (лактим) түрі суда жеңіл ериді.

Препараттардың қышқылдық түрлері анықт $T_{\text{балкумен}}$ сипатталады.

Барлық барбитураттар УК-және ИҚ – ацмақтарда жарықты жұтады.

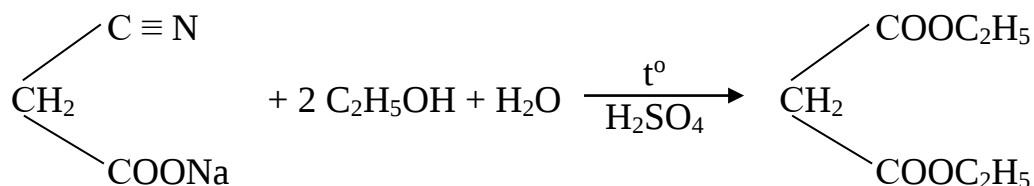
Синтездің жалпы схемасы

Барбитураттар синтезі бірнеше сатыда жүреді.

1. Малон қышқылының диэтил эфирінің түзілуі

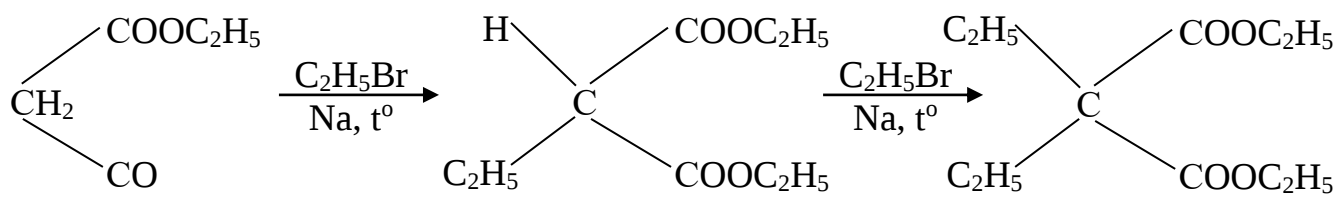
Малон қышқылы оңай декарбоксилденеді, сондықтан синтездің 1-ші сатысында циан сірке қышқылының натрий тұзына қышқыл ортадағы этил спиртімен әсер ету арқылы диэтил эфирін алады:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 83 беті



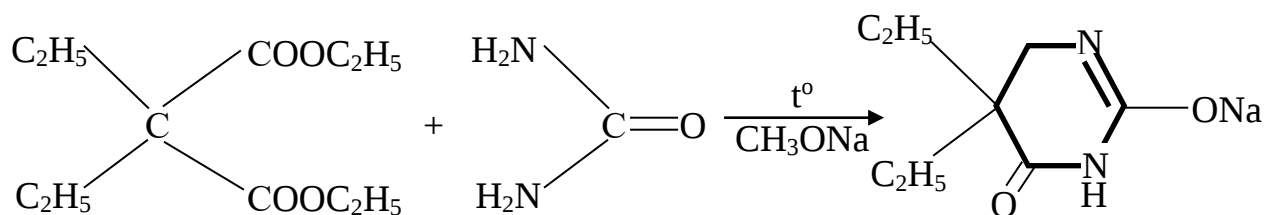
2. Метилен тобына орынбасышыларды енгізу.

Малон қышқылының орынбасушыларын алудың бірнеше әдісі бар. Солардың бірі болып, алкил-(немесе арил-) бромидті 1-ші сатыда пайда болған малон қышқылының диэтил эфирімен натрий қатысында қыздырады. Мысалы, барбитал алу үшін этилбромидпен әсер етеді:



Осы сатыда пайда болған малон қышқылының моноэтил туындысын мочевиімен конденсациялап, моноэтилбарбитур қышқылын алады, оны НҚ талабы бойынша анықтайды.

3. Мочевиімен конденсациясы:



Реакция метилат натрий қатысында жүретіндіктен препаратта, метил спирт қоспасы болуы мүмкін.

Соңынан барбиталдың натрилі тұзына сұйытылған күкірт қышқылымен әсер етіп, оны қышқылдық түріне айналдырады. Барбиталдың тұзды түрін алу үшін оған натрий гидроксид ерітіндісімен әсер етеді.

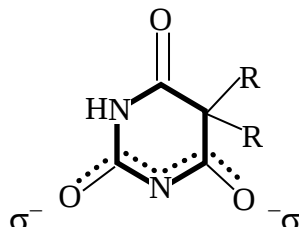
Сондықтан барбитал натриде және басқа лактиді түрлерінде бос сілтіні анықтайды..

Химиялық қасиеттері және реакция типтерінің сипаттамасы

Қышқылдық қасиеті

Барбитураттар лактам-лактимді таутомериясына байланысты әлсіз қышқылдар немесе әлсіз негіздер болып табылады. Тұзды түрі түзілген кезде

теріс заряд амбидентті ион түрінде, делокализацияланады, яғни пайда болған жүйе энергетикалық жағынан тиімді:

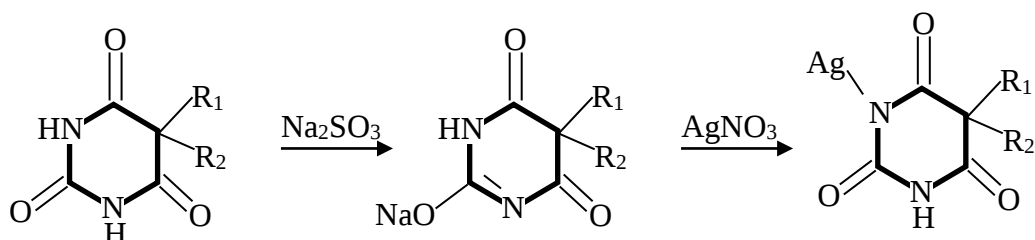


Металл катионы оттегі атомына немесе азот атомына қосылуы мүмкін. Пирсон теориясы бойынша, қатаң қышқылдар (Na^+ , K^+ , Mg^{2+}), электрондардың акцепторлы жұптары, қатаң негіздер (OH^- , RO^-), ал жұмсақ қышқылдар (Ag^+ , Cu^{2+} , Hg^{2+}), - жұмсақ негіздермен (пиримидиндегі немесе аминотобындағы азот атомымен) қосылады. Сондықтан барбитураттың натрий тұздарын оттегі атомы бойынша (күміс тұздары және сынап тұздары азот атомымен байланысқан) байланысқан қосылыстар деп қарастыруға болады.

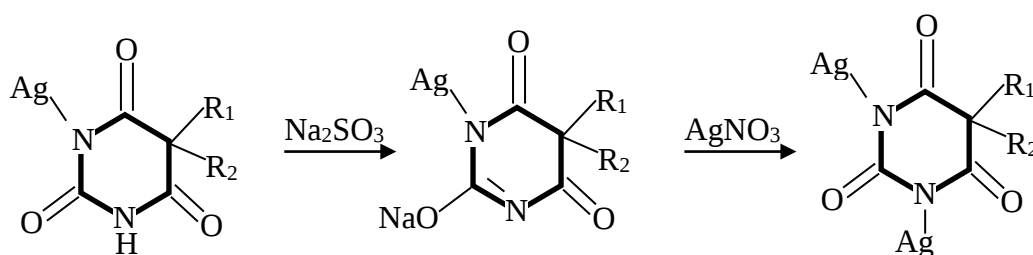
Барбитураттар, NH-қышқылы ретінде ауыр металл тұздарымен (Co^{2+} , Cu^{2+} , Ag^{2+}) комплексті тұздар түзеді. МФ талабы бойынша тиопентал-натриден басқа барлық барбитураттардың өзі екендігін кобальт тұздарының реакциясымен анықтауға болады. Реакция спирттік ортада (комплекті тұздың гидролизін болдырмау үшін) кальций хлоридін қосу арқылы ақ түсті комплекстің пайда болуымен түсіндіріледі. Қышқылдық лактамды препараттарды алдымен лактимді (тұзды) түріне ауыстыру арқылы яғни 0,1 М натрия гидроксидінің эквивалентті мөлшерін (артық емес) қосу арқылы анықтайды. Бұл реакция жалпы реакция болып табылады, себебі барлық барбитураттар көк күлгін түске боялған комплексті тұздар береді.

Барбитураттар мыс сульфатымен реакциясы бойынша түрлі түске боялған комплексті тұздап береді. Бұл реакция өздеріне тән реакциялар болып табылады. Сондықтан МФ осы реакцияны дәріліе препараттардың өзі екендігін анықтауда қолданылады. Бұл реакцияның жүру жағдайы әдістеменің барлық шарттарын дұрыс орындағанда жүреді.

Барбитураттар күміс тұздарымен ерімейтін ақ түсті, тұздар береді. Барбитал, барбитал-натрий, фенобарбитал күміс нитратымен 2 сатыда реакцияға түседі: 1) артық карбонат натриде еритін моноорынбасқан күміс тұзының түзілуі; 2) реактивтің артық мөлшерін қосқанда диорынбасқан ерімейтін тұздың пайда болуы:



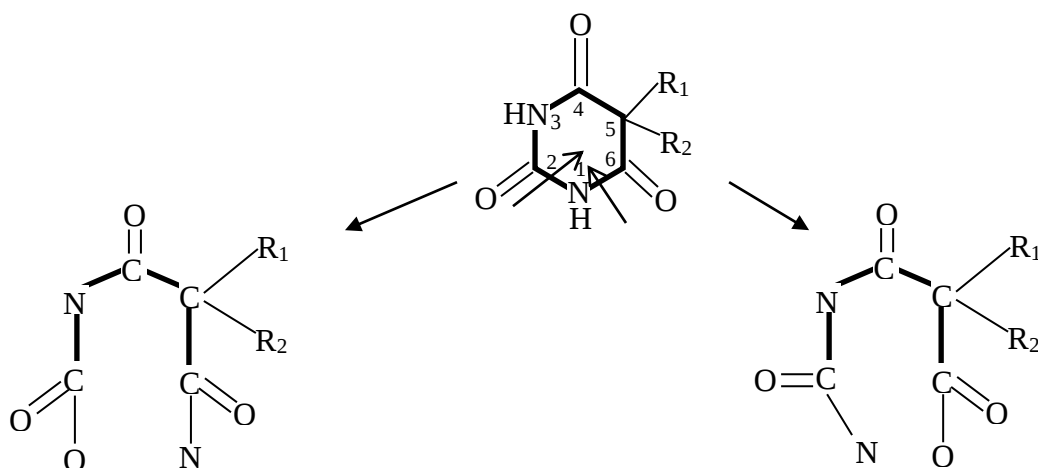
Күміс нитратын тамшылатып қосқанда және шайқағанда алдымен лайланып, соңынан түс жоғалады, реактивті ары қарай қосқанда ақ түсті, диорынбасқан тұз түзіледі:



Бензонал және гексенал моноорынбасқан ақ түсті күміс тұздарын береді.

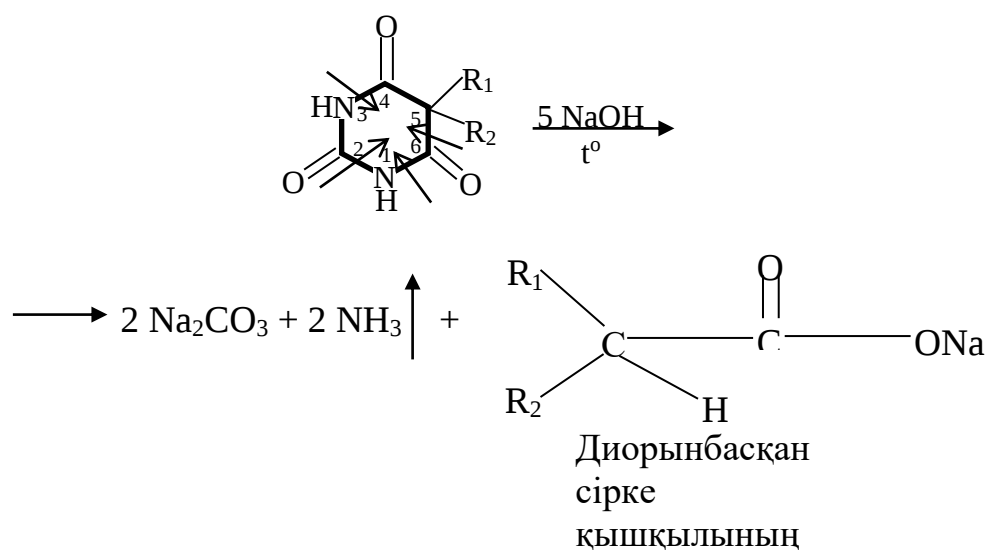
Гидролиздік ыдырау реакциялары

Барбитураттар циклды уреид ретінде гидролиздік ыдырауға оңай ұшырайды. Мысалы, жұмсаө жағдайда (ылғалды жерде және жоғары температурада ұзақ сатаған кезде) 1 – 2-ші және 1 – 6-шы жағдайдағы амид байланстары үзілуі мүмкін:



Қатаң жағдайда (барбитураттарды кристалды сілтімен балқытқан кезде) молекула толық деструкцияға ұшырайды:

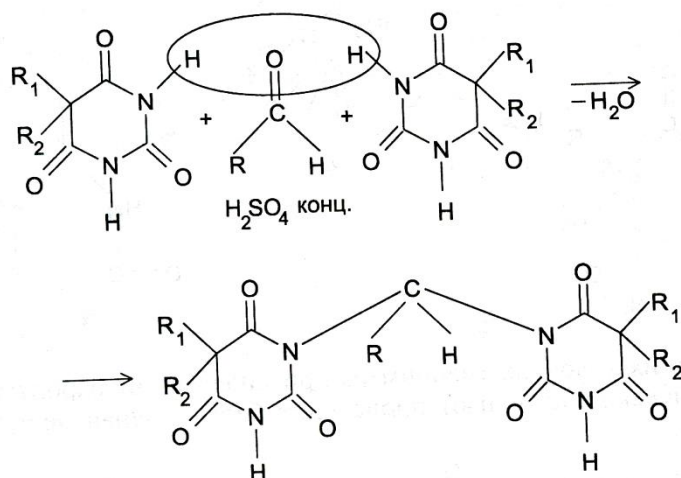
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 86 беті



Реакция өніміне тұз қышқылының артық мөлшерімен әсер етсе, көмір қышқыл газы және өзіндік иісі бар сірке қышқылының диорынбасқан туындысы түзіледі.

Ароматты альдегидтермен конденсацисы

Барбитураттар суды тартып алатын, және тотықтыратын қасиеті бар концентрлі H_2SO_4 қатысында альдегидтермен оңай конденсацияланады. Альдегидтің түріне байланысты бір-бірінен ажыратуға болатын түрлі түске боялған өнімдер береді:



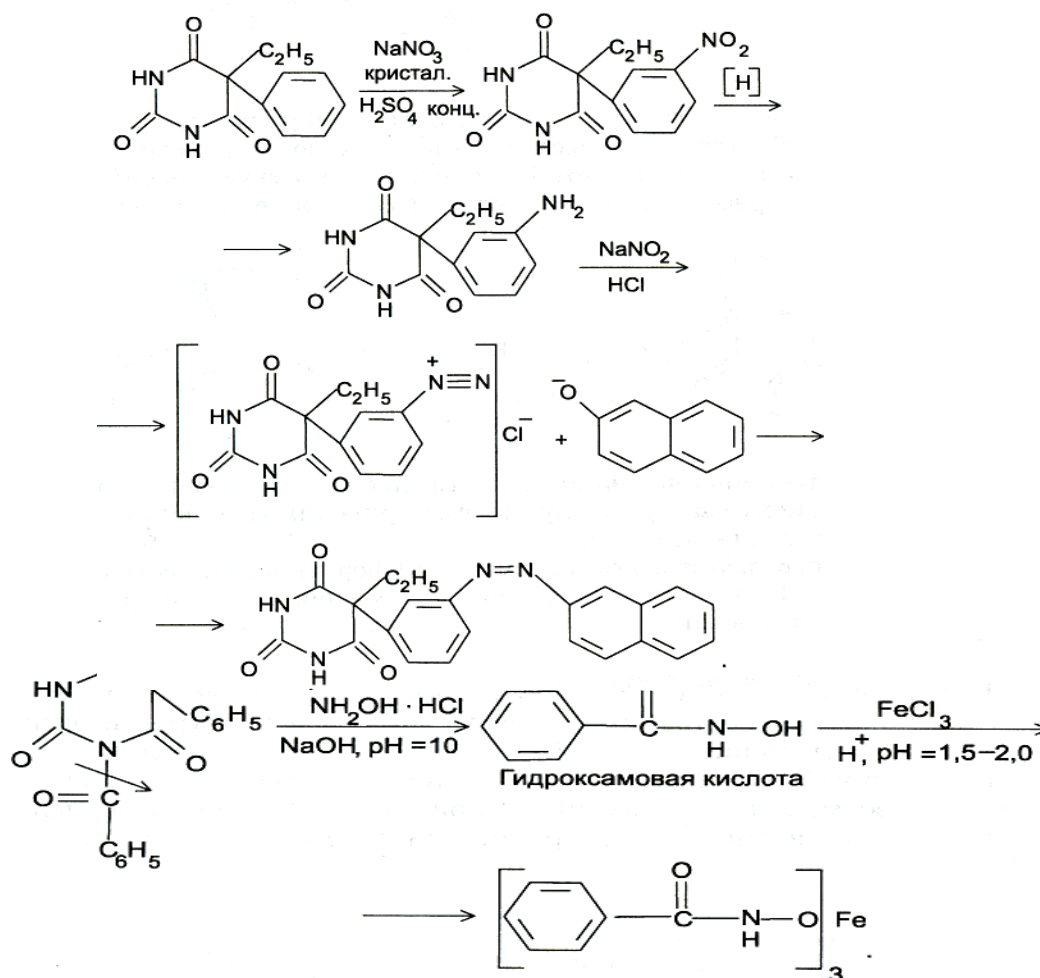
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 87 беті

Фенобарбитал формальдегидпен сарғыш-қызыл түске боялған, ал барбитал Сары түске боялған өнім береді. Реагент ретінде басқа да ароматты альдегидтер п-диметиламинобензальдегид қолданылады.

Өзіне тән реакциялар

Барбитурат туындыларының дәрілік препараттарының 1 және 5 жағдайдағы орынбасушыларына байланысты өздеріне тән реакциялар береді.

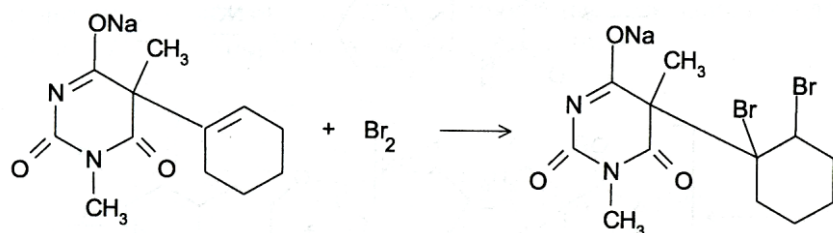
Фенобарбитал 5-ші жағдайда еңіл радикалына байланысты электрфильді S_E -реакциясына оңай түседі, мысалы нитротопты тотықсыздандыру арқылы, диазония тұздарымен азобояу түзу реакциясын беруі:



Бензоналдағы бензой қышқылы фрагментін гидролизден кейін, темірдің (III) валентті тұздарымен анықтайды. (қызғылт-сары түсті тұнба пайда болады). Амид тобы бойынша препарат гидроксам сынағын береді:

Темір гидроксаматы қызыл-күлгін түсті, ал мыс гидроксаматы жасыл түсті өнімдер.

Гексенал құрамындағы циклогексен фрагментіне байланысты бром суын түссіздендіреді:



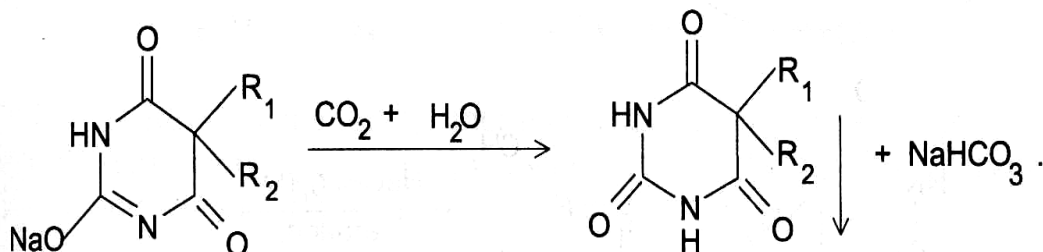
Тиопентал-натридегі сульфидті күкіртті ауыр металл тұздарымен әсерлесу арқылы пайда болған қара тұнба арқылы анықтайды

Лактимді (тұзды) түрлерін натрий ионы бойынша және қышқылдық түрлерін тұз қышқылымен әсер еткенде пайда болған тұнбаның $T_{балқу}$ бойынша анықтайды.

Тазалығын анықтау

Барбитурат тобындағы препараттардың тазалығы олардың алу жолына және химиялық қасиеттеріне байланысты жүреді. Мөлдірлікті барбитураттардың тұзды және қышқылды түрлерін де анықтайды. Қышқылды түрлеріндегі мөлдірлікті карбонат натрий ерітіндісінде еріту арқылы анықтайды. Кейбір синтездің жартылай өнімдері карбонаттарда ерімейді.

Бұл көрсеткіштің тұзды түрлеріндегі анықтау өзгешеліктері оның ауадағы көміртек (IV) оксидімен және ылғалмен әрекеттесіп, ерімейтін қышқылдық түрін түзуінде:



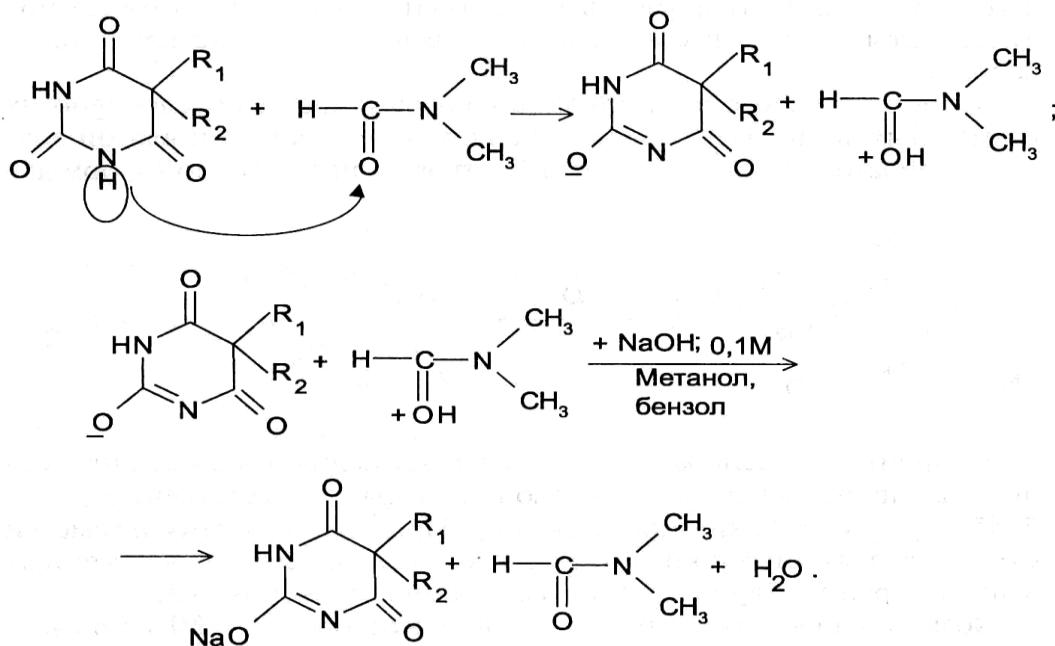
Барбиталда және фенobarбиталда барбитур қышқылының моноалкилорынбасқан туындылары қоспасын анықтайды. (этилбарбитур және фенилбарбитур қышқылдары). Бұл қоспалардың болуы барбитур туындыларының дәрілік препараттарындағы қышқылдықты жоғарылатады, соның нәтижесінде pH өзгереді.

МФ бойынша жіберілетін бос сілті қоспасын барбитураттардың тұзды түрлерінде титрлеу арқылы анықтайды.

Гексенал және тиопентал-натрий препараттарында жіберілетін нормадан аспайтын метанол қоспасы анықталады. Бұл қоспа синтез кезінде мочевиімен диорынбасқан малон қышқылының конденсациясында катализатор ретінде метилат натриді қолданған кезде пайда болады. Метанол қоспасын анықтау үшін оны калий перманганатымен формальдегидке дейін тотықтырып, ары қарай хроматроп қышқылымен анықтайды. Пайда болған түсті өнімді эталон ерітіндісімен салыстырады.

Сандық мөлшерін анықтау әдістері

Барбитураттардың лактамды (қышқылды түрін) сусыз ортадағы қышқылдық-негіздік титрлеу арқылы анықтайды. Протофильді еріткіш ретінде диметилформаид алынады. Титрант – метанол және бензол қоспасындағы 0,1 М натрий гидроксиді; индикатор – тимол-көк:



Фенобарбиталдың сандық мөлшерін анықтау үшін дәрілік затты ацетонда немесе спирте ерітіп, оған керекті мөлшерде су қосып, тимолфталейн индикаторы қатысында 0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісімен титрлейді. Бұл әдісті қолдану себебі фенобарбиталдың қышқылдық қасиетінің басым екендігін көрсетеді, яғни сулы ортада анықтауға болатынын көрсетеді. Ацетон (немесе спирт) титрлегенде пайда болған тұзды гидролизге ұшыратпайды.

Барбитураттардың тұзды түрлерін ацидиметриялық әдіспен анықтайды. Препараты жаңа қайнаған суда ерітіп, (көмір қышқыл іздерін кетіру үшін) индикатор – метил қызғыш қатысында 0,1 М хлорсутек қышқылымен ашық

O'NTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 90 беті

қызыл түске дейін титрлейді. Егер препаратта бос сілті болса (тазалығын анықтағанда), табылған проценттік мөлшерінен бос сілтінің проценттік мөлшерін алып тастап, әр препаратқа тән коэффициентке көбейтеді.

Барбитураттардың сандық мөлшерін басқа әдістермен де(аргентометрия, гравиметрия) анықтауға болады. Гексеналдың сандық мөлшерін циклогексен фрагменті бойынша броматометриялық әдіспен анықтайды.

Барбитураттардың кейбір препараттарының және оның дәрілік түрлерінің сандық мөлшерін физика-химиялық әдістермен анықтайды , (ЖЭСХ, спектрофотометрия).

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Әдебиеттер:

1. А.П. Арзамасцев. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.-640с.
- 2.Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. И доп. –М.: МЕДпресс-информ. 2007. -624с.
- 3.Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др. –М.: Медицина, 2001.-384с.
- 4.Государственная фармакопея Республики Казахстан
- 5.Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К. Стандартизация лекарственных средств. Учебное пособие. –Алматы, 2002.-98с.

Қазақ тілінде

1. Бейсенбеков А.С. Фармацевтикалық химия оқулығы. Алматы, 1999.-440 б.

Бақылау сұрақтары

1. Пиримидин туындыларының классификациясы.
2. Пиримидин туындыларының дәрілік препараттарының фармакологиялық қасиеті мен химиялық құрылысы арасындағы өзара байланыс.
3. Барбитур қышқылы туындыларының жалпы және жеке талдау әдістері.
4. Барбитур қышқылы туындыларының тұрақтылығы және сақтау жағдайлары.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		044-55/
«Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 91 беті

Лекция №10

Тақырыбы: Пиримидин 2-4- дион туындылары

Урацил және оның гомологи Тимин нуклеидті негіздерге жатады, ол нуклеозид түрінде нуклеин қышқылдарында және нуклеотид құрамына кіреді. Урацил және Тимин негізінде модификациялау арқылы көптеген дәрілік заттар синтезделген. Олар – метаболит (метилурацил) және антиметаболит (фторурацил, фторафур, цитарабин) нуклеин негіздеріне жатады. Антиметаболит препараттары- ДНК синтез тежеп, қатерлі ісітерге қарсы қолданылады.

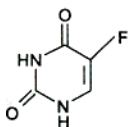
Физикалық және химиялық қасиеттері

Метилурацил, фторафур, цитарабин және азидотимидин – ақ кристалды ұнтақтар; фторурацилдың сарғыш реңі бар.

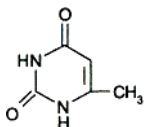
Лактамды (қышқылды) түрінде препараттар суда аз ериді, ал натрийлі тұздары суда жеңіл ермиді. Барлық препараттар лактамды түрінде өздеріне тән балқу температурасы бойынша және УК-және ИҚ аймақтағы спектрлері бойынша сипатталады.

Қышқылдық-негіздік қасиеттері

Пиримидин-2,4-дион туындыларының дәрілік препараттары басқада имидтер сияқты NH- қышқылдарға жатады. Қышқылдық түрінде дәрілік түрлері пероральды түрде, ал тұзды түрінде шаншуға арналған ерітінді түрінде қолданылады.

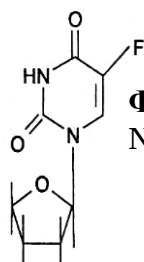


Метилурацил – Methyluracilum.
2,4-Диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин.

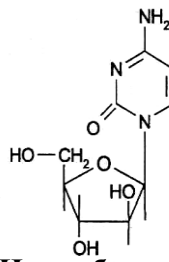


Фторурацил – Phtoruracilum.
2,4-Диоксо-5-фторпиримидин 5-фторурацил.

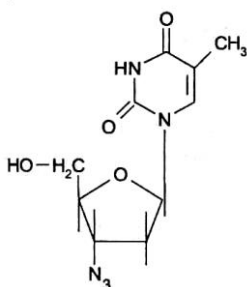
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 92 беті



Фторафур – Phthorafurum.
N-(2-Фуранидил)-5-фторурацил.



Цитарбин – Cytarabinum.
4-Амино-1-(β-D-арабинофуранозил)-
1,2-дигидропиримидин.



Азидотимидин – Azidothymidinum.
(ретровир, зидовудин, тимазид)
3' - Азидотимидин.

Басқада NH- қышқылдар сияқты урацил туындыларының дәрілік препараттары (мысалы, барбитураттар) ауыр металл тұздарымен Cu^{+2} Co^{+2} боялған түсті тұнбалар, ал Ag^{+} - тұздарымен ақ тұнба береді.

Бірақ көмір қышқылымен салыстырған да, урацил туындыларының қышқылдық қасиеті төмен. Сондықтан урацил туындыларының натрийлі тұздарына көміртегі (IV) оксидімен әсер етсе, ерімейтін қышқылдық түрлері пайда болып, ерітіндінің мөлдірлігі төмендейді.

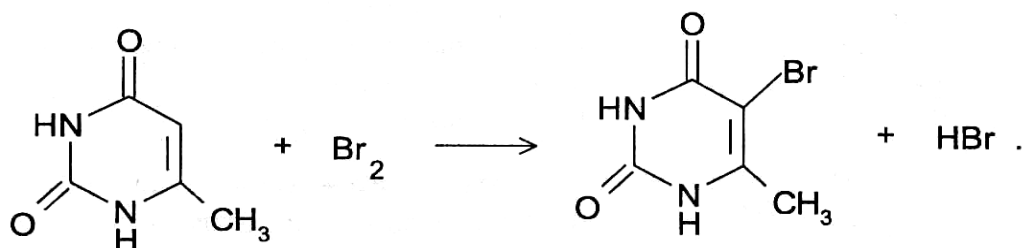
Гидролиздік ыдырау реакциялары

Барбитурат препараттары сияқты, урацил туындылары да, амид тобы бойынша оңай ыдырайды. Бұл процесс температураны жоғарылатқанда және сілті қатысында жылдам жүреді. Препараты концентрлі натрий гидроксидімен қыздыру (аммиак бөлінеді, оны лакмус қағазының көгеруімен анықтайды), өзі екендігін және сандық мөлшерін Къельдаль әдісімен анықтауда қолданылады.

Электрофильді орынбасу реакциялары

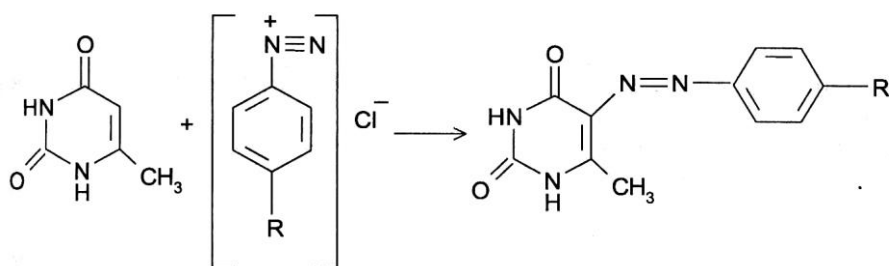
Урацил туындылары броммен реакцияға түсіп, бром туындыларын түзеді. Бұл реакцияны метилурацил ұнтағын және жағар майының өзі екендігін анықтауда қолданылады.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 93 беті



Бұл реакцияны метилурацилдің және урацил туындыларының басқұа препараттарының да сандық мөлшерін броматометриялық әдіспен анықтауда қолданады.

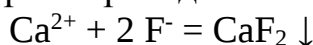
S_E -реакцияна диазония тұзымен азобояу түзу реакциясы жатады:



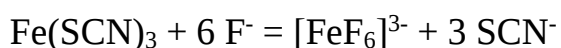
Бұл реакциямен метилурацилдың жағар майының өзі екендігін анықтайды.

Өзіндік реакциялар

Фторурацил және фторафур препараттарында минерализациядан кейін фтор атомын анықтайды. Құрғақ минерализация кезінде препарат сынамасын, карбонат натрий және нитрат калий (1:1) тұратын балқыту қоспасымен балқытып, қалған қалдықты суда ерітіп, оған кальций хлоридін қосқанда, кальций фториді ақ тұнба түзіледі:



Сутек асқын тотығы ерітіндісімен сіңірілген фторид иондар атмосферадағы оттегімен жандыру кезінде қызыл түске боялған темір (III) тиоцианатын түссіздендіреді:



Фторид-иондарын көбінесе цирконий-ализарин реактивімен де анықтайды. Бұл кезде қызыл түсті цирконий-ализарин комплексі Сары түсті (ализаринге) айналады.

Тазалығы

Урацил қоспасын және оған ұқсас заттарды ЖЭСХ және ЖҚХ әдістерімен анықтайды.

Бос фторид қоспаларын ион-селективті электродтарда анықтайды.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 94 беті

Урацил туындыларында мөлдірлік және түстілік анықталады.

Сандық мөлшерін анықтау

Урацил туындыларының сандық мөлшерін төмендегі әдістермен анықтайды:

- 1) сусыз ортадағы қышқылдық-негіздік титрлеу;
- 2) жанама нейтрализация;
- 3) аргентометрия;
- 4) броматометрия;
- 5) физика-химиялық әдістер (спектрофотометрия, ФЭК, ЖЭСХ және т.б.).

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Әдебиеттер:

1. А.П. Арзамасцев. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.-640с.
- 2.Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. И доп. –М.: МЕДпресс-информ. 2007. -624с.
- 3.Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др. –М.: Медицина, 2001.-384с.
- 4.Государственная фармакопея Республики Казахстан
- 5.Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К. Стандартизация лекарственных средств. Учебное пособие. –Алматы, 2002.-98с.

Қазақ тілінде

1. Бейсенбеков А.С. Фармацевтикалық химия оқулығы. Алматы, 1999.-440 б.

Бақылау сұрақтары

1. Пиримидин туындыларының құрылымы мен әсері арасындағы байланыс. Орынбасушыларын а байланысты жіктелуі.
2. Синтездеудің жалпы әдістері.
3. Алынуы, физикалық, химиялық қасиеттері, жалпы және жеке талдау әдістері, сапасына қойылатын талаптар.
4. 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 «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 95 беті

Лекция №11

Тақырыбы: Пиримидинтиазол туындылары

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

Лекция тезисі

Жоспар:

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

ПИРИМИДИН-ТИАЗОЛ ТУЫНДЫЛАРЫ

«Витамин» терминін (аударғанда «өмір амині») Функ енгізді, ол затты күріш қалдықтарынан негіздік қасиеттерімен сипатталатын сулы экстрактысынан бөліп алды (1911-1912). 1934 ж. Вильямс В₁ витаминін, 1 т күріш қалдықтарынан бөліп алды, 1936 ж. оның құрылысын дәлелдеді.

Адам және жануар ағзалары В₁ (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.

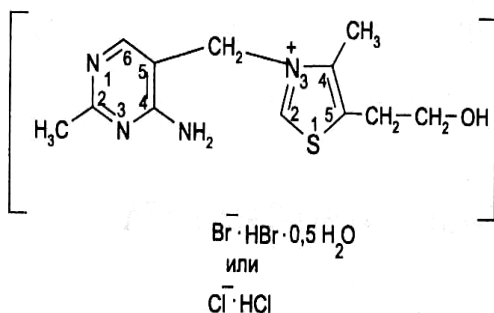
Ағзада тиаминнің жетіспеуі көмірсулар алмасуын бұзып, көптеген метоболиттерге ұшыратады (бұлшықет тканьдерінде пировиноград және сүт қышқылы көбейеді), сонымен қатар нерв жүйесінің функциясын өзгертеді, (бұлшықеттің әлсізденуі, полиневрит), бери-бери, парез, паралич, тері патология ауруларына ұшыратады.

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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 96 беті

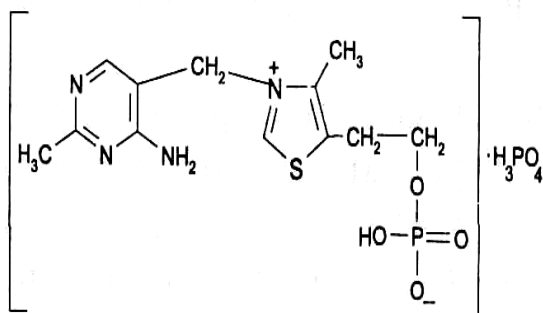
Адам ағзасына күніне 1 мг тиамин қажет. В₁ витаминінің препараттары: тиамин бромиді (хлориді) және оның коферментті түрі – кокарбоксилаза гидрохлориді, фосфотиамин және бенфотиамин.

Қазіргі кезде тиамин препараттарын синтетикалық жолмен алады.



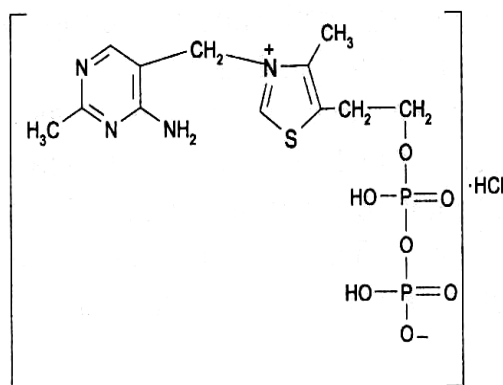
**Тиамин бромид (или хлорид) –
Thiamini bromidum (seu chloridum)**

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



Фосфотиамин – Phosphothiamin.

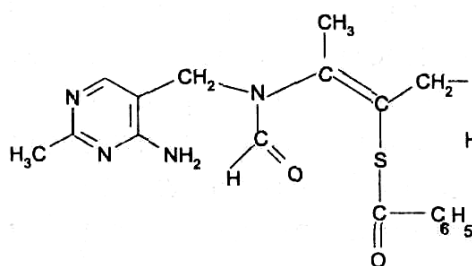
Монофосфор эфирі 4-метил-5-β-оксиэтил-N-(2'метил-4'-амино-5'-метилпиридин)-тиазолия фосфаты



**Кокарбоксилазы гидрохлорид –
Cocarboxylasi hydrochloridum.**

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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 97 беті



Бенфотиамин – Benphothiaminum.

2-Метил-4-амино-5-(1'-фофсфат-3'-бензоилтио-4'-метилбут-3'-ен-4'-формамидометил)-пиримидин.

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.

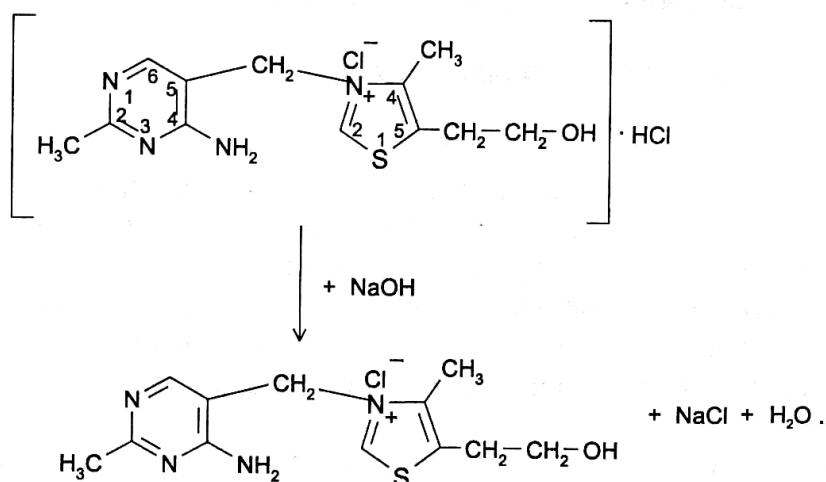
Тиаминді тотықсыздандырғыштар да ыдыратады, күшті қышқыл немесе күшті негіздік орта, жарық (әсіресе УК-сәулелер), жоғары температура тез ыдыратады. Тиамин ерітінділерінің рН 4-тен аспауы керек. рН мәнінің асып кетуі препараттың ыдырауына алып келеді.

Өзі екендігін анықтау реакциялары

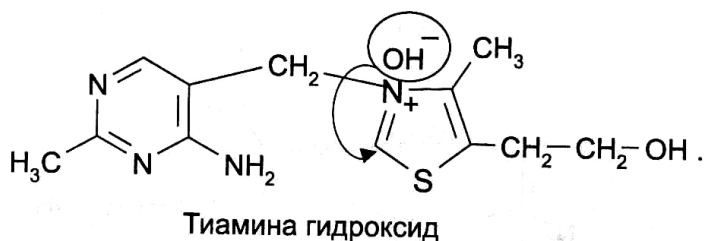
Тиаминнің өзі екендігін анықтайтын жалпы реакция тихромның түзілуі. Реакция негізінен тиаминді сілтілі ортада жайлап тотықтыру барысында (3 эквивалент сілті қолданылады), үшциклды тиамин туындысы (тиохром) түзіледі, ол бутанол және изоамил спиртінде УК-сәуледе көк флюоресценция береді.

Реакция бірнеше сатыда жүреді. 1-ші сатыда галогенсутек қышқылының тұзы ретінде бөлшекті нейтрализация жүреді:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 98 беті



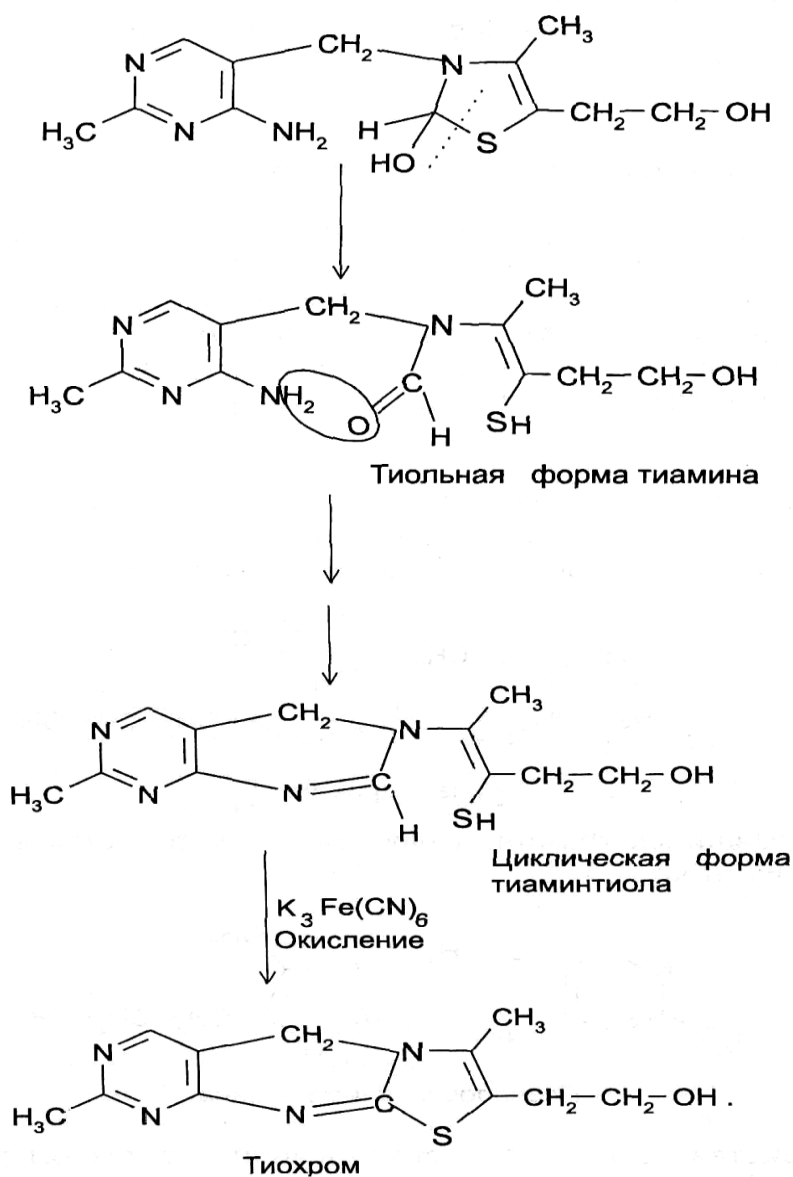
2-ші сатыда тиамин хлориді төртіншілік аммонилі негіздің тұзы ретінде тиамин гидроксидіне дейін нейтралданады (2-ші эквивалентті сілтімен):



Пайда болған тиамин гидроксиді тиаминнің псевдонегізіне дейін изомерленеді:



3-ші эквивалент негіздің әсерінен тиазол сақинасы ашылып, тиаминнің тиолды формасы ашылып, дегидратация нәтижесінде циклды түрі тиаминтиолға айналады, ол ттығып, тиохром түзіледі:



Тиохром реакциясын фосфотиамин және кокарбоксилаза береді, бенфотиамин бұл реакцияны бермейді.

Тиамин препараттары азоты негіздің тұздары болғандықтан жалпы алкалоидтық тұндыру реактивтерімен (Вагнер, Драгендорф, Майер, гетерополикышқылдары – кремневольфрам, пикрин, танин және т.б.) боялған тұнбалар түзеді.

Сандық мөлшерін анықтау әдістері

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

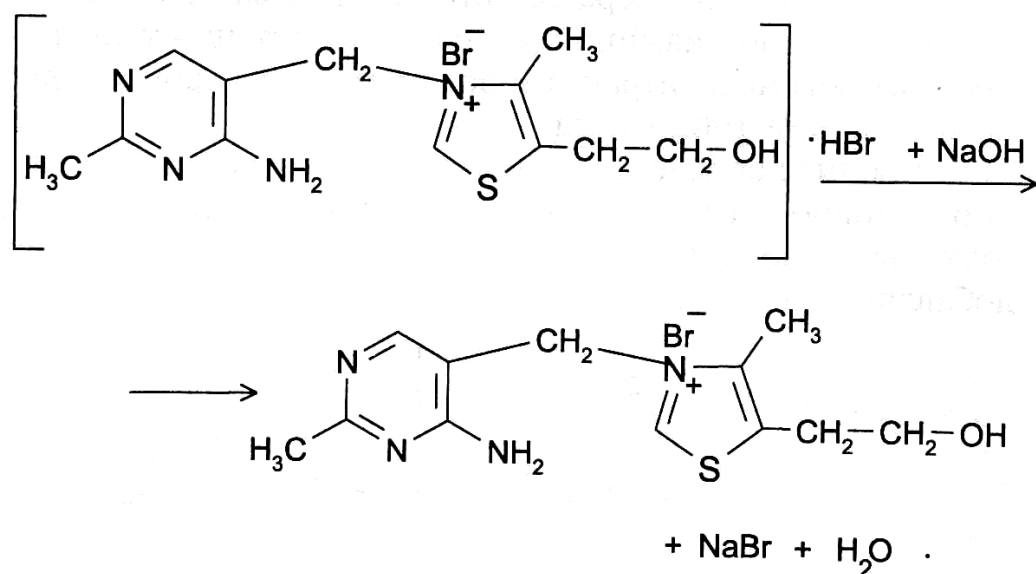
- 1) Қышқылдық-негіздік титрлеу (сулы және сусыз ортада);

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 100 беті

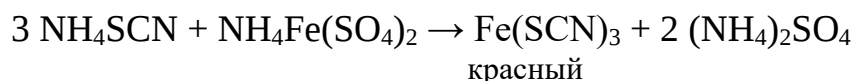
- 2) аргентометрия;
- 3) физика-химиялық әдістер (спектрофотометрия, ФЭК, нефелометрия);
- 4) гравиметрия.

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 0,1M натрий гидроксидімен титрлейді:

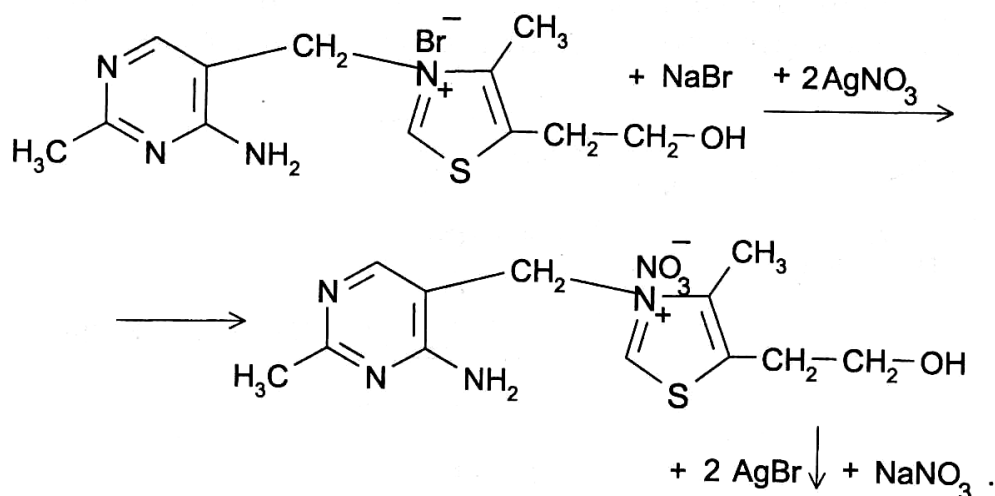


Ары қарй (2-ші саты) индикатор - темір (III) тиоцианатын дайындайды. Ол үшін 0,1 М аммоний тиоцианат ерітіндісінің белгілі көлеміне темір ашутасын қосады:

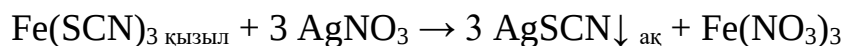


3-ші сатыда пайда болған сумманы 0,1 М күміс нитраты ерітіндісімен титрлейді:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 101 беті

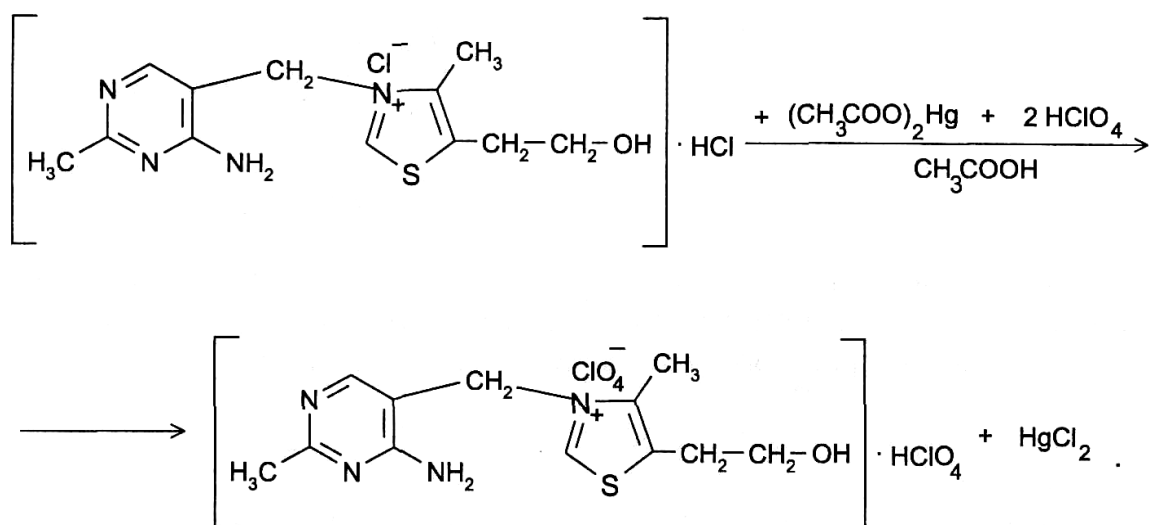


Төртінші қортынды сатысында 2-ші сатыда пайда болған темір (III) тиоцианатын 0,1 М күміс нитратымен титрлейді:



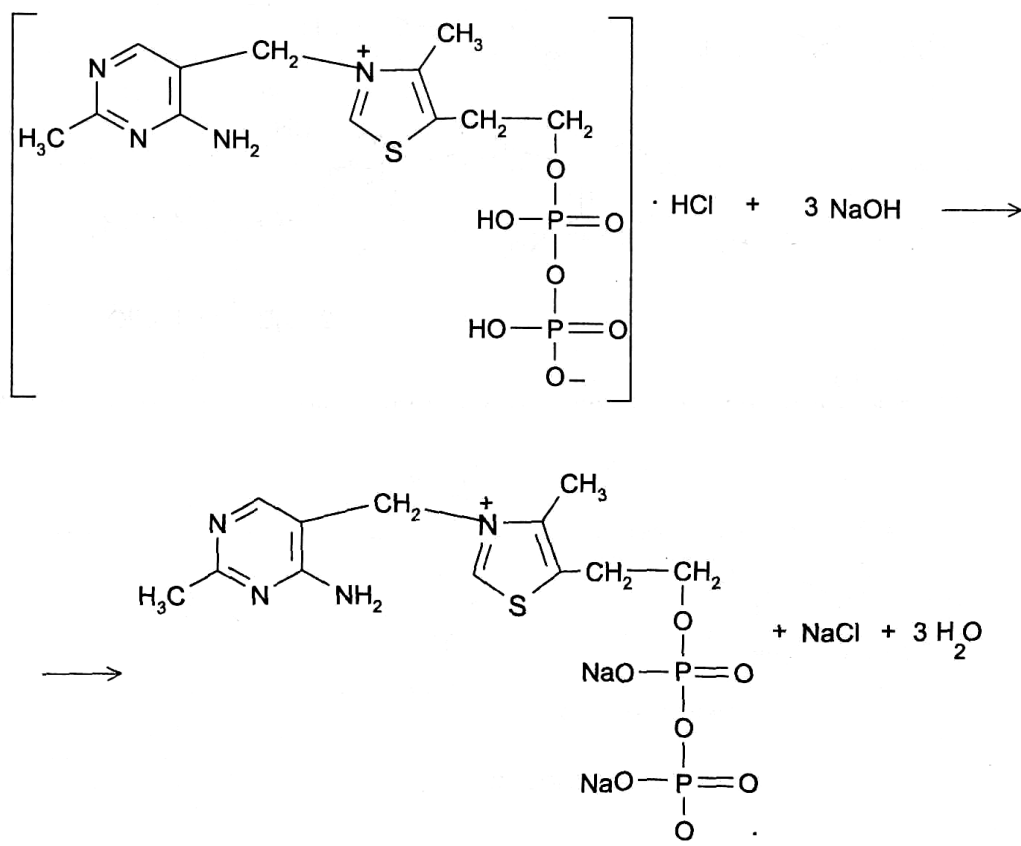
Тиамин бромидіне кеткен 0,1 М күміс нитраты ерітіндісі көлемін жалпы кеткен көлемнен натрий гидроксид және аммоний тиоцианат көлемдерінің айырмасы бойынша анықтайды.

Тиамин хлоридінің сандық мөлшерін мұзды сірке қышқылы қатысында (2 қышқылды негіздің тұзы ретінде) сусыз ортадағы титрлеу әдісімен анықтайды. Галогенид ионын байланыстыру үшін сынап (II) ацетатын қолданады:



Кокарбоксилаза гидрохлоридінің сандық мөлшерін алкаиметрия 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 «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 102 беті



Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Әдебиеттер:

1. А.П. Арзамасцев. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.-640с.
- 2.Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. И доп. –М.: МЕДпресс-информ. 2007. -624с.
- 3.Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др. –М.: Медицина, 2001.-384с.
- 4.Государственная фармакопея Республики Казахстан
- 5.Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К. Стандартизация лекарственных средств. Учебное пособие. –Алматы, 2002.-98с.

Қазақ тілінде

1. Бейсенбеков А.С. Фармацевтикалық химия оқулығы. Алматы, 1999.-440 б.

Бакылау сұрақтары

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 103 беті

1. В₁ тобындағы витаминдер авитаминозды емдеуде қолданылатын биологиялық активті қосылыстар.
2. В₁ тобындағы витаминдердің табиғи және синтетикалық алу көздері.
3. В₁ тобындағы витаминдердің ағзадағы биотрансформациясы, витаминнің синтетикалық аналогтарының биохимиялық алу жолдары.
4. В₁ тобындағы витаминдердің сандық және сапалық талдауда қолданылатын тотығу-тотықсуздану және қышқылдық-негіздік қасиеттері. Пиримидин–тиазол тобындағы дәрілік препараттардың жалпы сипаттамасы. Тиамин бромид, кокарбоксилаза, фосфотиамин және бенфотиамин қатары бойынша химиялық құрылысымен фармакологиялық әсері арасындағы өзара байланысты көрсетіңіз.
5. Пиримидин – тиазол туындыларының дәрілік препараттарының биотрансформациясы.
6. Пиримидин – тиазол туындыларының дәрілік препараттарының сыртқы көрінісі және ерігіштігі бойынша ажыратуға бола ма?
7. Пиримидин – тиазол туындыларының дәрілік препараттарының тотығу-тотықсыздану қасиеттері.
8. Пиримидин – тиазол туындыларының дәрілік препараттарының медицинада қолданылуы.
9. Сілтілі ортада тотығуға негізделген тиохром түзу реакциясын көрсетіңіз.
10. Тиазол сақинасындағы күкіртті қалай анықтайды?
11. Пиримидин – тиазол туындыларының дәрілік препараттарындағы 3-лік азот атомын қалай анықтайды?
12. Тиамин хлорид, тиамин бромид, кокарбоксилаза, фосфотиамин – және бенфотиамин препараттарын бір-бірінен қалай ажыратады.
13. Тиамин хлорид препаратындағы тиотиамин қоспасын қалай анықтайды?
14. Тиамин бромид препаратының сандық мөлшерін анықтауда қолданылатын гравиметрия әдісін түсіндіріңіз.
15. Тиамин хлорид, тиамин бромидтің сусыз ортада титлеу әдісін түсіндіріңіз.
16. Осы тотың дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтайтын флюорометриялық әдісті түсіндіріңіз.
17. Пиримидин – тиазол туындыларының дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтайтын фармакопоялық және фармакопоялық емес әдістерді көрсетіңіз.
18. Дәрілік заттардың тұрақтылығы және сақтау жағдайлары.
19. Химиялық және физикалық қасиетіне байланысты кокарбоксилазаның талдау ерекшеліктері.
20. Кокарбоксилаза, фосфотиамин, бенфотиамин препараттарының өзі екендігін анықтайтын және ажырататын реакциялар.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		044-55/
«Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 104 беті

O'NTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 105 беті

Лекция № 12

Тақырыбы: Пурин туындылары

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

Лекция тезисі

Жоспар:

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

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

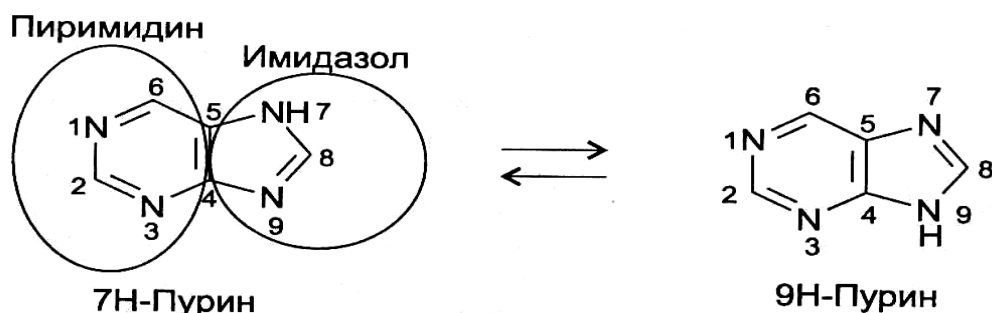
Кофеин шәй жапырағында(50% дейін) және дәнінде (1,5% дейін) кездеседі. Кофеинді алғаш зерттеген Ф. Рунге (1819ж); бұл алкалоидтың құрылысын 1882 ж. Э. Фишер анықтаған. Шәй жапырағында сонымен қатар теofilлинде кездеседі, ал какаода – теобромин кездеседі.

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

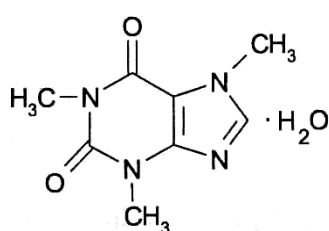
Пурин туындыларының дәрілік препараттары көптеген фармакологиялық активтілік көрсетеді – бронхолитикалық, диуретикалық, кардиотоникалық, қатерлі ісікке қарсы, орталық нерв жүйесіне әсер етеді.

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

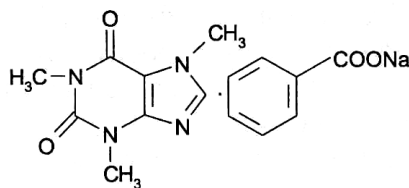
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 106 беті



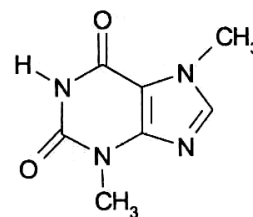
Пурин туындыларының дәрілік препараттары химиялық құрылысы бойынша төмендегі топтарға бөлінеді: ксантин туындылары; пуриннің нуклеозидтері және нуклеотидтері (рибоксин, АТФ, аденозинтрифосфор қышқылының динарий тұзы); пуриннің құрылысы бойынша ұқсас синтетикалық туындылары.



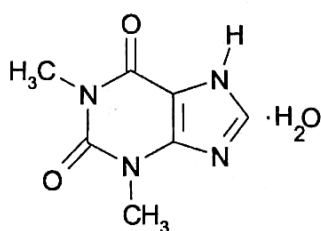
Кофеин-Coffeinum.
1,3,7-Триметилксантин.



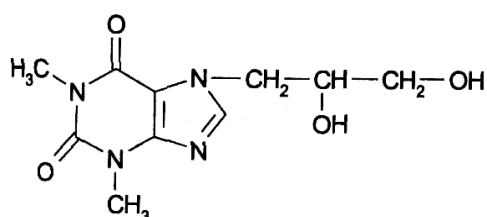
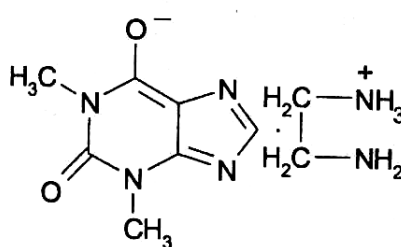
Кофеин-бензоат натрия – Coffeinum-natrii benzoas.



Теобромин-Theobrominum.
3,7-Диметилксантин.

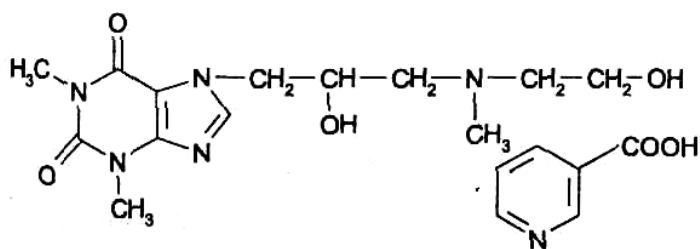


Теофиллин-Theophyllinum. **Эуфиллин – Euphillinum.**
1,3-Диметилксантин.



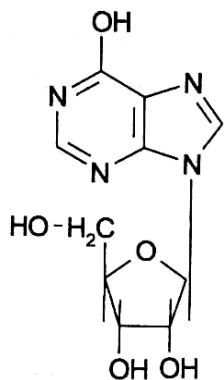
Дипрофиллин-Diprophyllinum.
7-(2,3-Диоксипропил)-теофиллин.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 107 беті



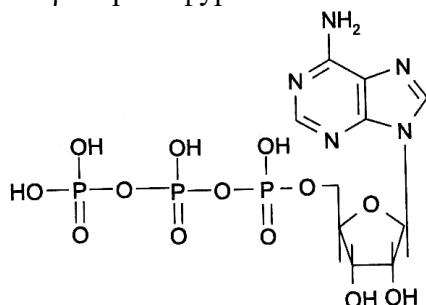
Ксантинола никотинат-Xantinoli nicotinas.

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



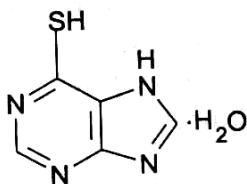
Рибоксин-Riboxinum.

9-β-D-рибофуранозилгипоксантин.



Кислота аденозинтрифосфорная-Acidum adenosintriphosphoricum.

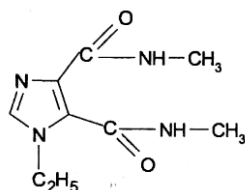
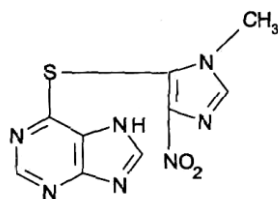
Аденозин-5'-трифосфорная кислота.



**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 «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 108 беті



ФИЗИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ХИМИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ ТАЛДАУ ӘДІСТЕРІ

Физикалық қасиеттері

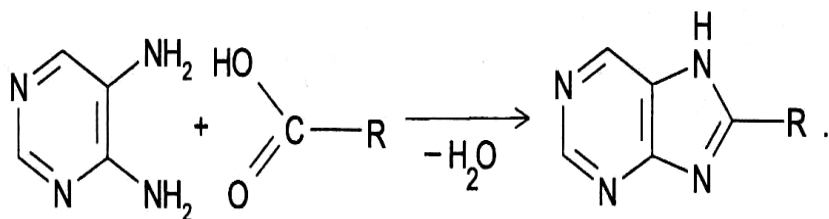
Пурин туындыларының барлық препараттары – ақ кристалды ұнтақтар, өздеріне тән $T_{\text{балқу}}$ және УК- және ИҚ-аймақтағы спектрлері бойынша сипатталады.

Аллу жолдары

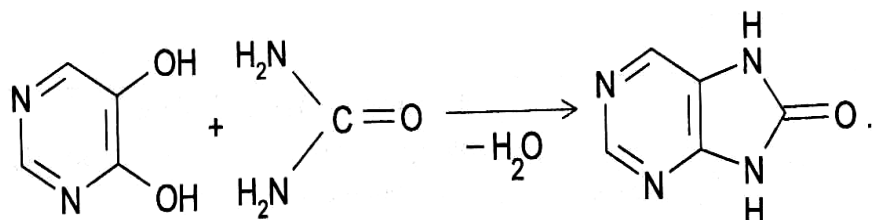
Пурин туындыларының препараттарын табиғи көздерінен және синтетикалық жолмен алуға болады. Пурин алкалоидтары (кофеин, теofilлин, теобромин) – өсімдіктерден алынады.

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

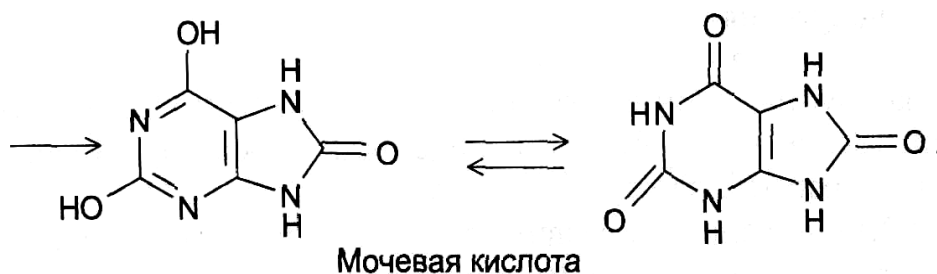
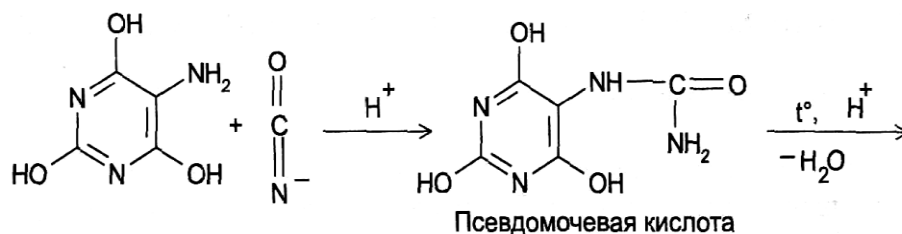
1. 4,5-диаминопиримидин туындыларының карбон қышқылдармен конденсациясы (Траубе, 1910ж. синтезі). Бұл әдіс бірнеше мәрте модификацияланып, қазіргі кезге дейін қолданылады:



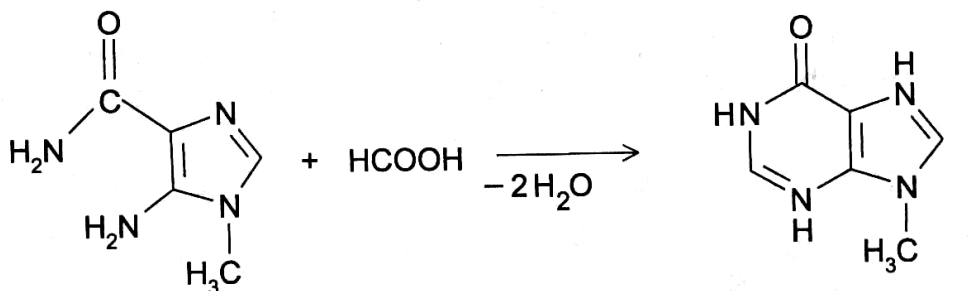
2. 4,5-диоксипиримидиннің мочевиіамен конденсациясы (Беренд, Розен, 1888ж.).



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:



Қышқылдық-негіздік қасиеттері

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 110 беті

Пурин – молекулалы комплекстер түзуде үлкен роль атқаратын, π -электрондары делокализацияланған ароматты жүйе. Ол электронодонорлы 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 негідер.

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 агрегеттар түзеді. Аз ерігіштігін және жоғары $T_{балқу}$ жоғарылығын ИҚ-аймақтағы спектрлері бойынша дәлелденген стабилді ассоциациясымен түсіндіруге болады.

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

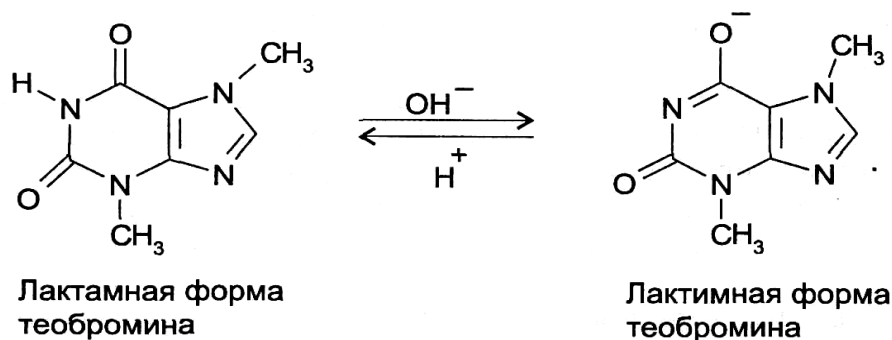
Кофеин – әлсіз органикалық негіз ($pK_a = 0,61$). Минералды қышқылдарда жақсы ериді, бірақ тұрақты тұздар түзбейді. Жалпы алкалоидтық тұндыру реактивтерімен реакцияға оңай түседі.

Йод ерітіндісімен тек қышқылдағаннан соң ғана реакцияға түсіп, периодид түзеді ($Coff \cdot HI \cdot I_4$). Танинмен кофеин артық реактив мөлшерінде еритін тұнба түзеді. Басқа негіздермен салыстырғанда кофеин Майер

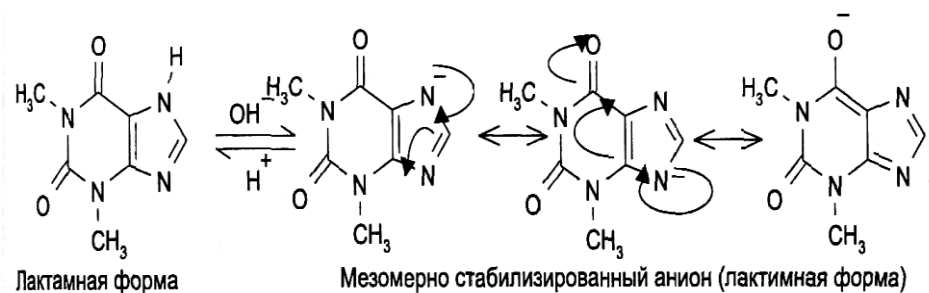
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 111 беті

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 – мезомерлі стабилді анион түзуінде:



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



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

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

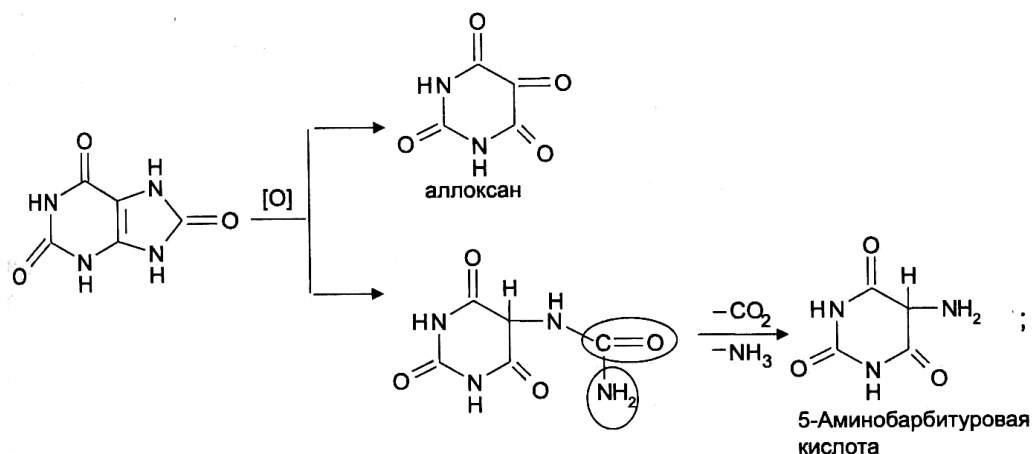
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 112 беті

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.

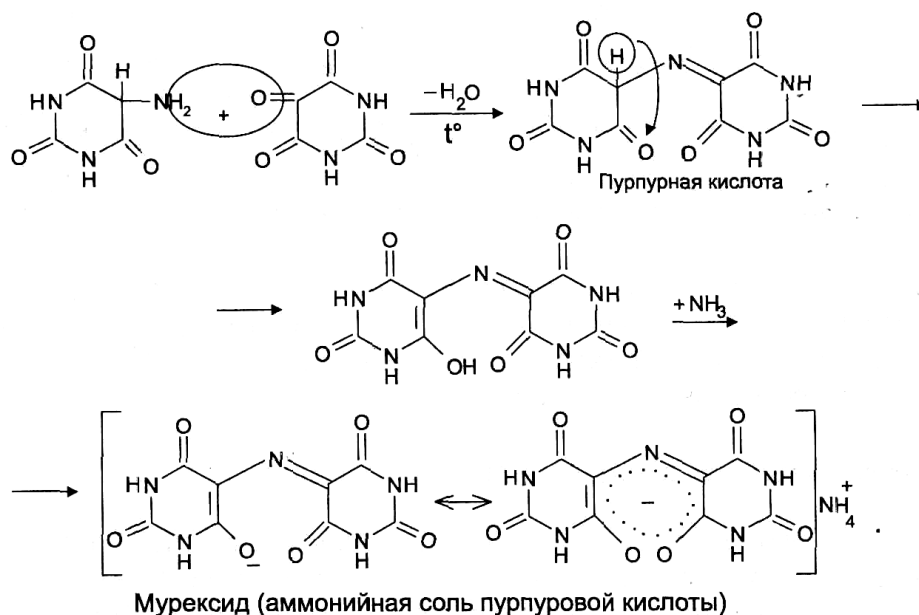
Несеп қышқылын концентрлі азот қышқылы қатысында қыздырғанда ол аллоксан және 5-аминобарбитур қышқылына ыдырайды. Одан соң тотыққан өнімді карбонильді негіз ретінде H_2O гидролиз өнімімен конденсациялағанда пурпур қышқылы пайда болады, ол аммиак қатысында мезостабильді анион мурексид түзеді.

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

Химизмі (несеп қышқылы бойынша):

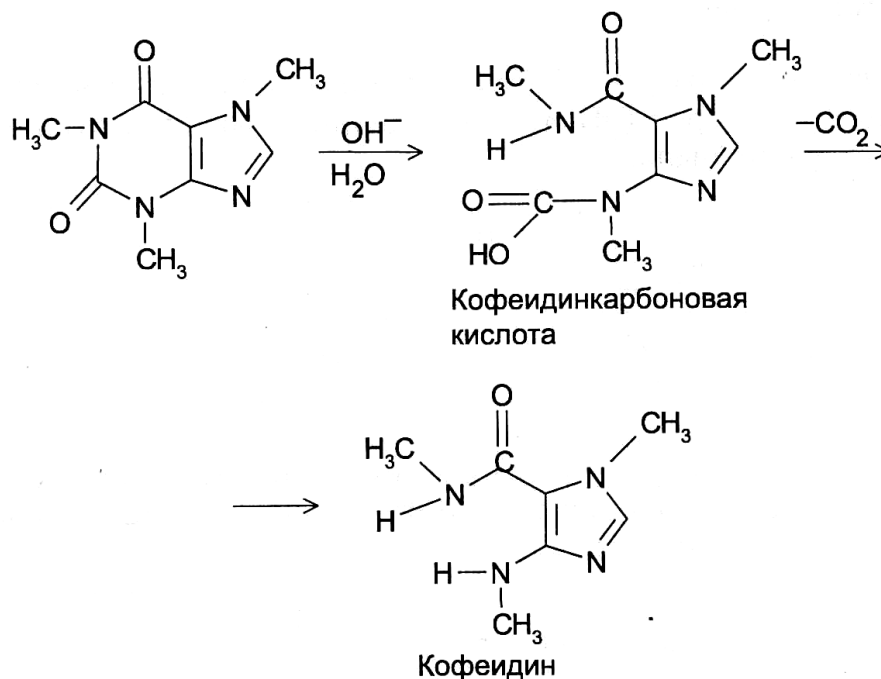


ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 113 беті

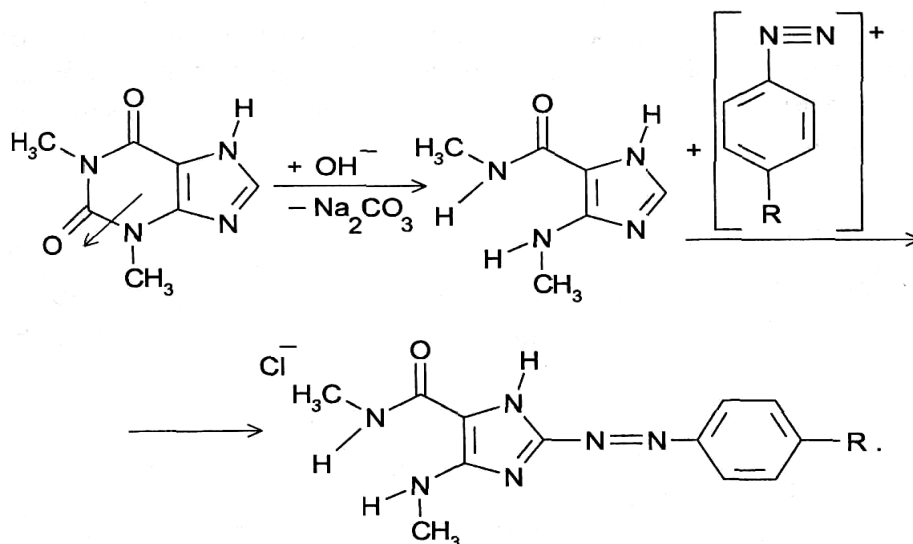


Сілтілі гидролизден соң қолданылатын электрофильді орынбасу реакциялары

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

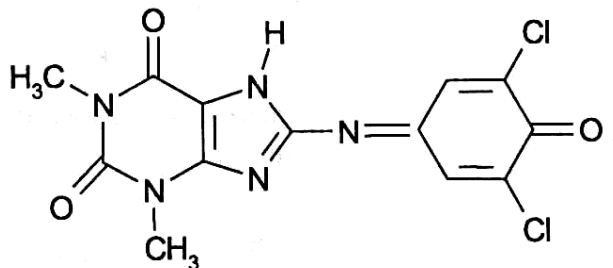


Күкірт қышқылы ортасында кофеин құмырсқа қышқылына дейін ыдырайды. Теофиллин және теофиллинде, осылай ыдырап, соңынан диазония тұзымен азобояу түзеді:

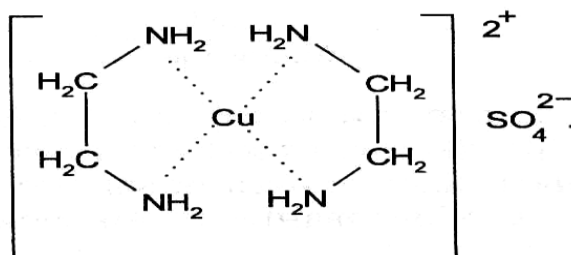


Басқа реакциялары

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

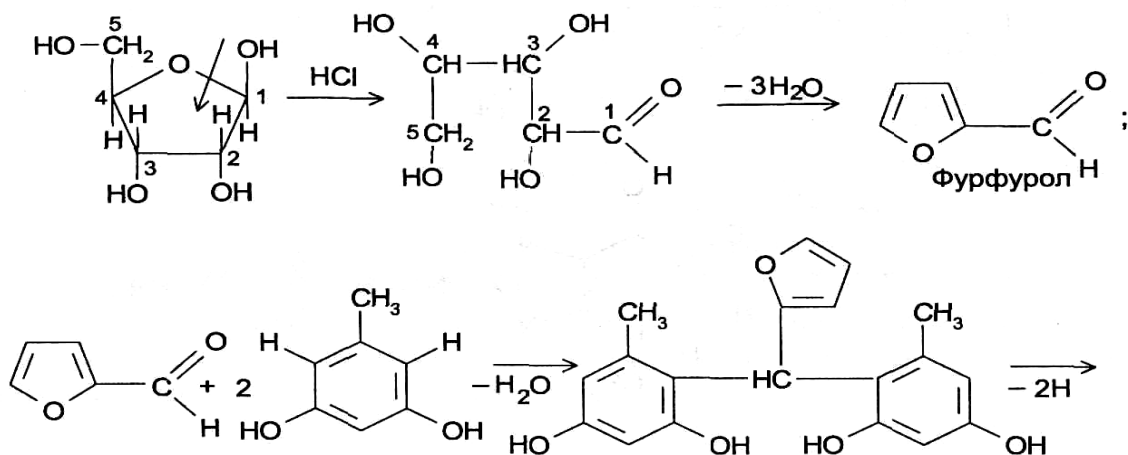


Эуфиллин мыс сульфатымен көк күлгін түске боялған комплексті қосылыс береді (этилендиаминге тән реакция):



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 115 беті

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



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



Кофеин-бензоат натридегі бензойной қышқылының қалдығын темір хлоридімен (III) – анықтайды, сарғыш түске боялған өнім пайда болады.

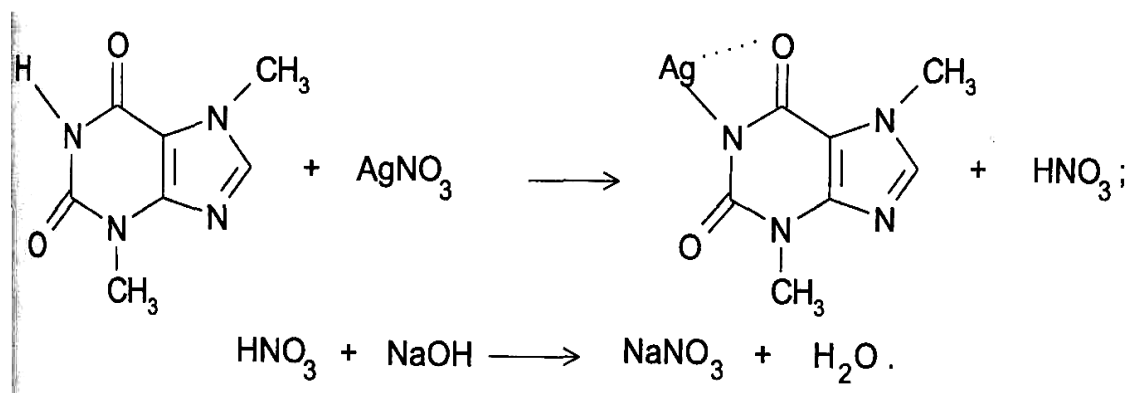
Сандық мөлшерін анықтау әдістері

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

Қышқылдық қасиет көрсететін теобромин, теофиллинді протофильді еріткіштерде ерітіп, (диметилформамид, 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:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 116 беті



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

Эуфиллиндегі этилендиамин қалдығын хлорсутек қышқылының стандартты ерітіндісімен титрлейді.

4. Аргентометрия (кері титрлеу). Теофиллин немесе теобромина 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 периодид түзуінде ($\text{coff} \cdot \text{HI} \cdot \text{I}_4$), оны фильтрлеп, фильтратта йодтың 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.

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Әдебиеттер:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 117 беті

1. А.П. Арзамасцев. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.-640с.
- 2.Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. И доп. –М.: МЕДпресс-информ. 2007. -624с.
- 3.Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др. –М.: Медицина, 2001.-384с.
- 4.Государственная фармакопея Республики Казахстан
- 5.Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К. Стандартизация лекарственных средств. Учебное пособие. –Алматы, 2002.-98с.

Қазақ тілінде

1. Бейсенбеков А.С. Фармацевтикалық химия оқулығы. Алматы, 1999.-440 б.
- 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?
 - 10.Пурин туындыларының дәрілік препараттарын ультракүлгін аймақта идентификациялауға болады ма?
 - 11.Пурин туындыларының химиялық құрылысы мен фармакологиялық қасиеті арасындағы байланыс.
 - 12.Теобромин мен теофиллинді ерігіштігі бойынша ажыратуға болады ма?
 - 13.Пурин туындыларының лактам-лактимді таутомериясы және оның талдауда қолданылуы.
 - 14.Пурин туындыларының қандай структуралық элементі ерігіштігіне әсер етеді?
 - 15.Кофеин бензоат натрийдегі бензой қышқылын қандай реакциямен анықтайды?
 - 16.Эуфиллиндегі этилендиаминді қалай анықтайды?
 - 17.Неліктен кофеинде кептірген кездегі массасын жоғалтуы анықталады?

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 118 беті

18. Теоброминдегі кофеин, 3-метилксантин қоспасын қалай анықтайды?
19. Теофиллиндегі басқа пуриндік негіздер қоспасын қалай анықтайды?
20. Пурин алкалоидтарын бір-бірінен темір хлориді реакциясымен ажыратуға болады ма?
21. Пурин туындыларының сандық мөлшерін анықтайтын әдістерінің ерекшеліктері. Реакция теңдеуін жазыңыз.
22. Натрий бромидін аргентометриялық Мор әдісімен анықтауда теобромин кедергі етеді ме?

O'NTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 119 беті

Лекция №13

Тақырыбы: Птеридин және изоаллоксазин туындылары

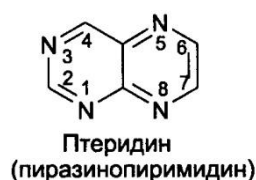
Мақсаты: Студенттерге птеридин туындыларының және изоаллоксазин туындыларының дәрілік препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

Лекция тезисі

Жоспар:

- птеридин туындыларының дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері
- птеридин туындыларының дәрілік препараттарының фармакопеялық препараттары
- птеридин туындыларының дәрілік препараттарының сапалық реакциялары
- птеридин туындыларының дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтау
- изоаллоксазин туындыларының дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері
- изоаллоксазин туындыларының дәрілік препараттарының фармакопеялық препараттары
- изоаллоксазин туындыларының дәрілік препараттарының сапалық реакциялары
- изоаллоксазин туындыларының дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтау

Птеридин – конденсирленген пиримидин А және пиазин В гетероциклдерінен тұратын жүйе:



Птеридиннің 2-амино-4-оксиптеридин туындысы птерин деген атпен белгілі.

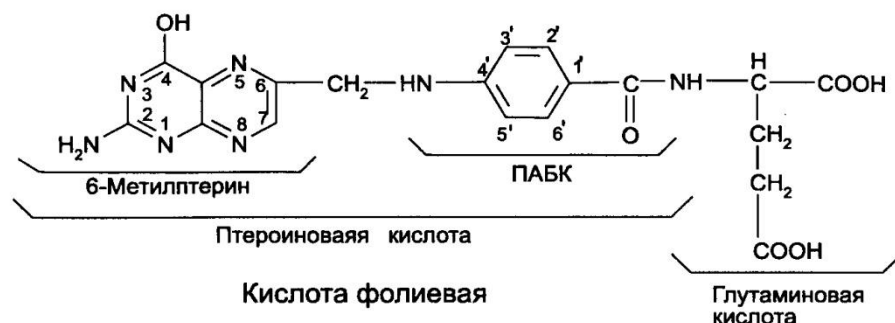
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 120 беті

Птерин фоль қышқылының (виамин Вс) молекуласының құрамды бөлігі, сондықтан витаминдердің осы тобы птеридиндер деп аталған.

Фоль қышқылының құрамына птериннен басқа, п-аминобензой қышқылы және глутамин қышқылының қалдығы кіреді. Фоль қышқылының химиялық құрылысы мен рационалдық атауы төмендегідей:

N [4' [2-амино-4-окси-6-птеридил]-метил] амино-бензоил – L (+) – глутамин қышқылы.

466 ♦ Тема 17

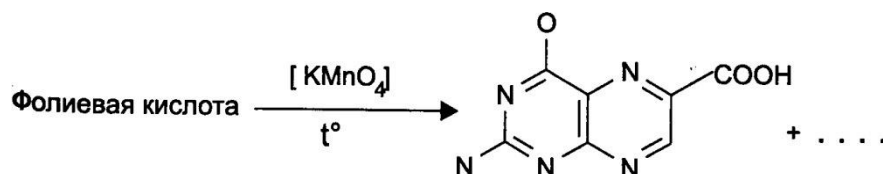


Физикалық қасиеттері

Фоль қышқылы сары немесе сарғыш түсті кристалды зат болып келеді. Басқа витаминдерден айырмашылығы ол суда және органикалық еріткіштерде ерімейді.

Химиялық қасиеттері

Фоль қышқылының молекуласында бірнеше amino- және карбоксилді топтардың болуы амфотерлі қасиет көрсетеді. Сондықтан препарат минералды қышқылдарда (тек қыздырған кезде) қиын ериді және күйдіргіш сілтілер ерітінділерінде жеңіл ериді. Фоль қышқылының өзі екендігін дәлелдеу үшін оның тотығу-тотықсыздану (KMnO_4 мен реакциясы бойынша) қасиетін, гидролиздік ыдырау реакциясын, сонымен бірге ауыр металдар тұздарымен комплексті тұз түзу реакциясы қолданылады.



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 121 беті

Препаратқа сандық және сапалық баға беру үшін УК аймақтағы спектрофотометрия әдісі қолданылуы мүмкін. мысалы: фоль қышқылы препараты 0,1 н NaOH ерітіп (256, 283, 364 нм) үш толқын ұзындығында анықталады. Сонымен бірге, препараттың ИҚ спектрін стандарты үлгі спектрімен салыстыру арқылы анықтайды.

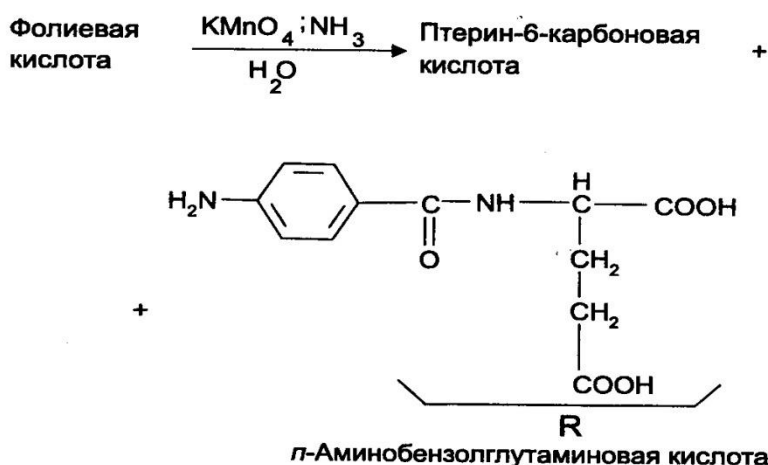
Фоль қышқылының тазалығына талдау нормативті құжат бойынша органикалық қоспалардың, бос аминдердің жоқтығын хроматографиялық әдістермен жүргізіледі. Бос аминдер 0,25% жоғары болмауы керек және су 8% аспау керек.

Сандық мөлшерін анықтау әдістері

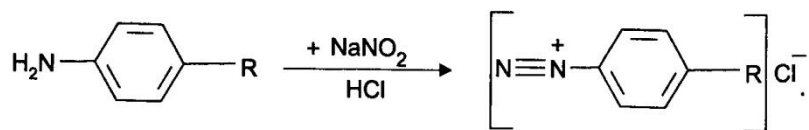
Фоль қышқылының сандық мөлшерін анықтау әдіспен – фотоколориметриялық және полярографиялық әдістермен жүргізіледі.

ФЭК - әдісі

Реакцияның бірінші сатысында дәрілік затты концентрлі аммиак ерітіндісімен және калий перманганымен тотықтыру гидролизіне ұшыратып, птерин 6-карбон қышқылы және п-аминобензойлглутамин қышқылына ыдырайды.



Одан соң 1% натрий нитритін қосқанда диазония тұзы түзіледі:

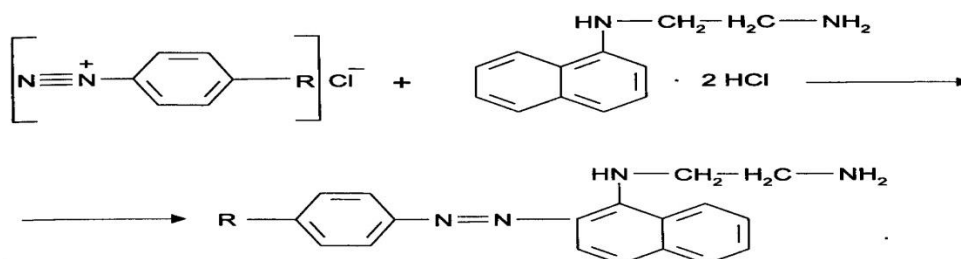


Бөлінген азоты қышқылдың артық мөлшерін, аммоний сульфатымен жояды:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 122 беті



Одан соң диазония тұзын N-(-1-нафтил)-этилендиаминмен қосып, боялған азоқосылыстың оптикалық тығыздығы бойынша анықтайды:



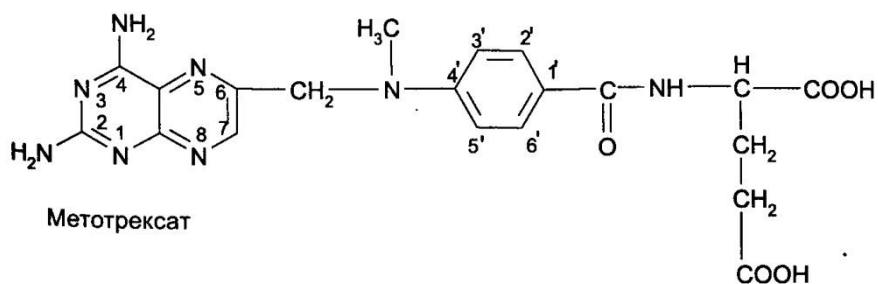
Сонымен қатар сандық мөлшерін анықтау үшін, УК- аймақтағы спектрофотометрия, флуориметрия, алкаиметрия қолданылады.

Фоль қышқылының дәрілік түрі – 0,001 г таблетка.

Фоль қышқылының антивитамины

Фоль қышқылының химиялық құрылысын аздап өзгертсе, антивитаминдік қасиет көрсететін дәрілік заттар пайда болады. Сондай метаболиттердің бірі – метотрексат, ол қатерлі іскітерді емдеуде қолданылатын препарат.

Препарат – 4-дезоксид-4-амино-N¹⁰-метилфоль қышқылы және птеринді қосылыстан тұрады:



Физикалық және химиялық қасиеттері, талдау әдістері

Метотрексат – сары немесе сарғыш-қызыл ұнтақ. Суда және 65% спирте мүлдем ерімейді, сілтілерде және сілтілік металл карбонаттарында жеңіл ериді.

Химиялық қасиеттері бойынша фоль қышқылына ұқсас.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 123 беті

Өзі екендігін анықтау үшін препараттың 0,001% ерітіндісінің 0,1 М натрий гидроксидіндегі УК-аймақтағы максимумы бойынша анықтайды ($1_{\max}$, 258; 303 және 370 нм).

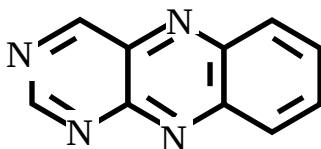
Екінші әдіс өзі екендігін анықтайтын әдіс: қағазды хроматография әдісі, зат үлгісі ретінде фоль қышқылы алынады (метотрексаттың фоль қышқылы қатысындағы R_f 1,8-2,1).

Метотрексаттың сандық мөлшерін хроматоспектрофотометрия әдісімен анықтайды. Алдымен қағазды хроматография әдісін қолданып, одан соң метатрексат және фоль қышқылы зонасын УК-сәулемен детекторлеп, бөліп алып, 0,1 М натрий гидроксидімен экстрагирлеп, оны фоль қышқылының 256нм, метатрексатты 258нм аймақта оптикалық тығыздығын анықтайды. Метатрексаттың құрамы 85% аз болмауы керек?

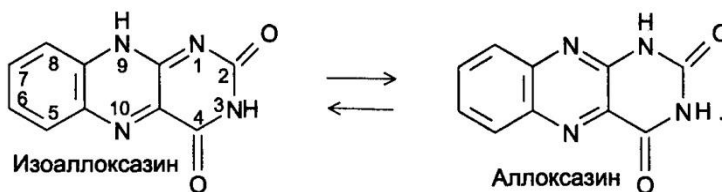
Метотрексаттың дәрілік түрлері: қабықшамен қапталған 0,0025 г таблеткалар және 0,005 г лиофилизирленген ұнтағы бар ампулалар.

ИЗОАЛЛОКСАЗИН ТУЫНДЫЛАРЫ

Изоаллоксазин птеринге ұқсас, екі гетероциклден : пиразин және пиримидиннен, бензолды циклі бар, яғни бензоптеридин болып табылады.

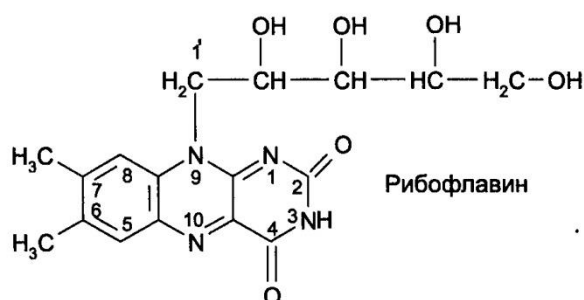


Аллоксазин және изоаллоксазин бензптеридиннің оттекті таутомерлері:

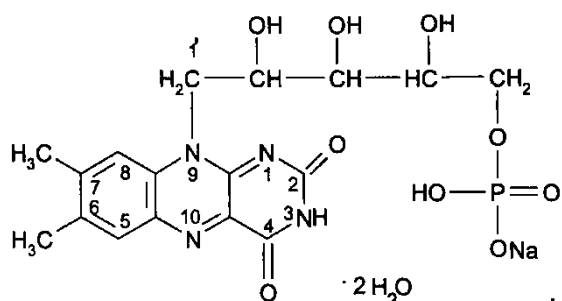


Витамин В₂ (рибофлавин) - 6,7-диметил-9(D-1'-рибитил)-изоаллоксазин:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 124 беті



Рибофлавиннен басқа медицинада оның коферментті түрі– рибофлавин мононуклеотид: 7,8-диметил-10-(1-D-рибитил)-изоаллоксазин-5'-фосфат натрий, немесе рибофлавин-5'-монофосфат натрий:



Рибофлавина мононуклеотид

Физикалық қасиеттері

Рибофлавин сарғыш кристалды ұнтақ, әлсіз өзіндік иісі ащы дәмі бар. Суда аз ериді, қышқылдарда, сілтілерде ериді, органикалық еріткіштерде іс жүзінде ерімейді. Сулы ерітінділері ашық-жасыл флюоресценция береді.

Рибофлавин жарыққа сезімтал, сәулелену интенсивтілігіне және рН ортасына байланысты, жарық әсерінен рибофлавиннің химиялық құрылысында өзгерістер болады.

Химиялық қасиеттері және талдау әдістері

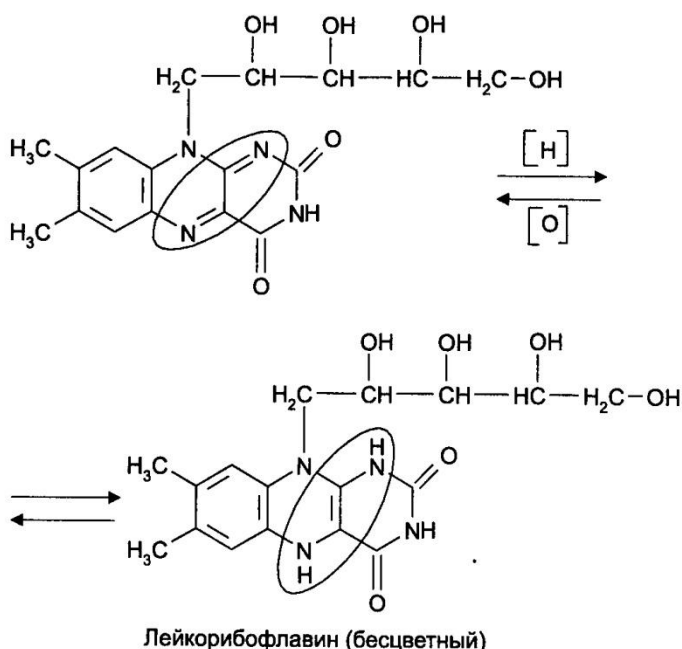
Рибофлавин және оның туындылары полифункциональды заттар ретінде қышқылдық-негіздік, тотықсыздану және гидролиздік ыдырау реакцияларына оңай ұшырайды.

Рибофлавин және оның туындылары амфотерлі қосылыстар. Қышқылдық қасиеті құрамындағы имид тобына байланысты. Сонымен қатар әлсіз қышқылдық қасиетті рибитил қалдығындағы спиртті гидроксилдерде көрсетеді. Амид фрагментіне байланысты Ag^{2+} , Co^{2+} , Hg^{2+} және басқа да ауырметалл тұздарымен ерімейтін комплексті қосылыстар түзеді.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 125 беті

Рибофлавиннің негіздік қасиеті қышқылдық қасиетіне қарағанда әлсіздеу, себебі N₉ және N₁₀ азот атомдарында электрондық жұп делокализацияланған. Рибофлавин негіз ретінде мұзды сірке қышқылында және минералды қышқылдарда еріп, жалпы алкалоидтық тұндыру реактивтерімен реакцияға түседі.

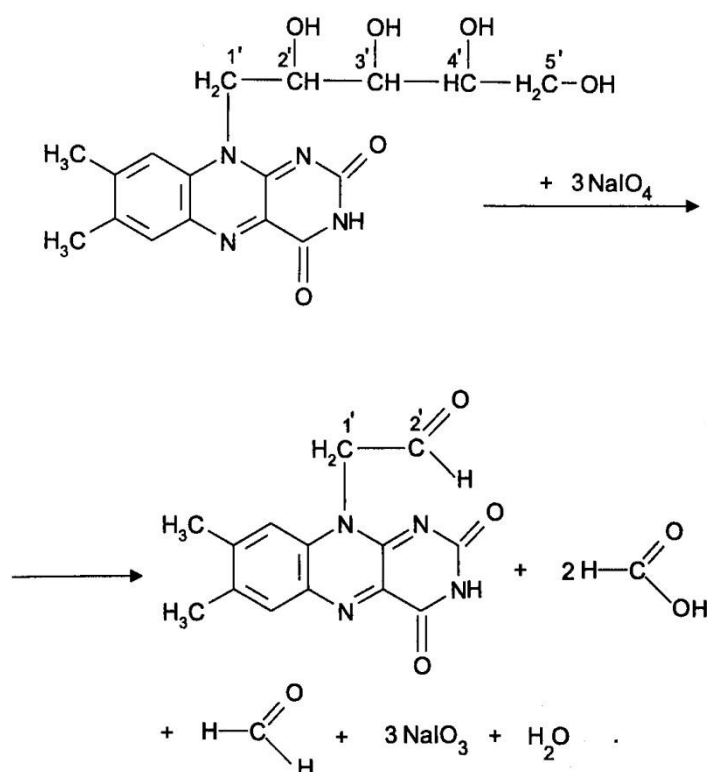
Рибофлавиннің тотығу-тотықсыздану қасиеті қабысқан изоаллаксазин сақинасына байланысты. Рибофлавиннің ттықсыздануы нәтижесінде түссіз лейкорибофлавин түзіледі, ол ары қарай тотығып, боялған рибофлавин түзеді:



Рибофлавиннің химиялық құрылысы – оның әртүрлі жағдайдағы тотығуына байланысты әртүрлі өнімдер береді. Рибофлавин әртүрлі тотықтырғыштардың әсерінен (калий перманганаты, калий дихроматы және т.б.) әртүрлі өнімдер береді.

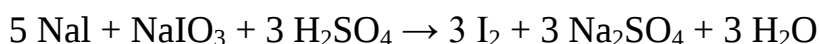
Препаратты натрий периодатымен тотықтырғанда молекуланың рибитильді фрагменті тотығады (Малапрада реакциясы). Бұл реакция дәрілік заттың сандық мөлшерін анықтауда қолданылады:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 126 беті



Реакция нәтижесінде түзілген құмырсқа қышқылын натрий гидроксидінің стандарты ерітіндісімен титрлейді (потенциометриялық және индикатор қатысында).

Басқа әдіс бойынша периодатпен әсер еткен соң ерітіндігі натрий иодидін және күкірт қышқылын қосады:



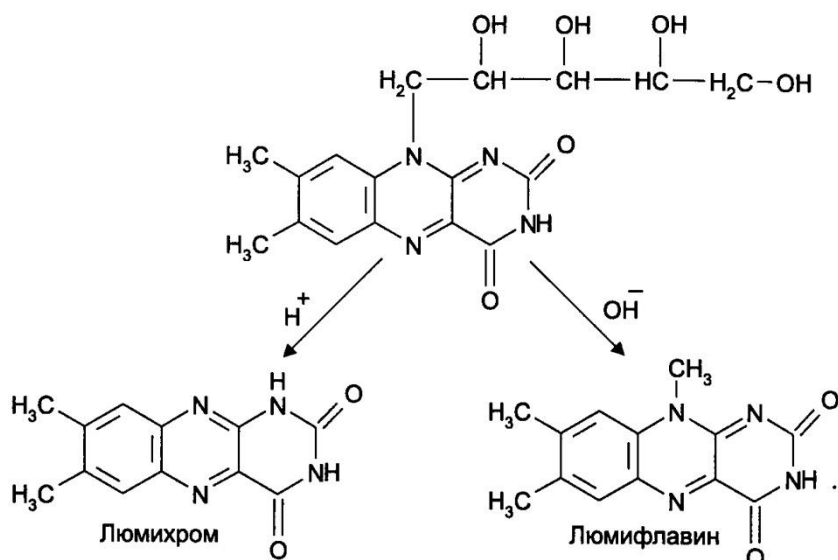
Реакция нәтижесінде түзілген йодты натрий тиосульфатының стандарты ерітіндісімен титрлейді.

Басқа қасиеттері. Флюоресценция. Рибофлавиннің сұйытылған ерітіндісі УК – сәуледе жасыл флюоресценция береді, оған қышқыл немесе негіз құйса, түс жойылады.

Препаратқа натрий гидросульфитімен әсер етсе, түс, флюоресценция жойылады.

Қышқылмен және УК – сәулемен әсер еткенде люмихром (изоаллоксазин туындысы), ал сілтімен әсер еткенде – люмифлавин (изоаллоксазин туындысы).

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 127 беті



Сандық мөлшерін анықтау

Рибофлавиннің сандық мөлшерін төмендегі әдістермен анықтайды:

- 1) УК-спектрофотометрия ($\gamma_{\max} = 267 \text{ нм}$);
- 2) Көріну аймағындағы спектрофотометрия ($\gamma_{\max} = 444 \text{ нм}$);
- 3) Флуориметрия әдісі;
- 4) Периодатты тотығу (Малапрада реакциясы);
- 5) Ацетилдеу әдісі.

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Әдебиеттер:

1. А.П. Арзамасцев. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.-640с.
- 2.Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. И доп. –М.: МЕДпресс-информ. 2007. -624с.
- 3.Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др. –М.: Медицина, 2001.-384с.
- 4.Государственная фармакопея Республики Казахстан
- 5.Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К. Стандартизация лекарственных средств. Учебное пособие. –Алматы, 2002.-98с.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 128 беті

Қазақ тілінде

1. Бейсенбеков А.С. Фармацевтикалық химия оқулығы. Алматы, 1999.-440 б.

Бақылау сұрақтары

1. Птеридин туындылары: фоль қышқылы және оның аналогтары. Олардың табиғатта таралуы. Синтетикалық дәірлік препараттарын алу.
2. Вс-витаминдер тобының химиялық құрылысы мен фармакологиялық әсері арасындағы өзара байланыс.
3. Фоль қышқылының, құрылысы және әсері бойынша аналогтары. Антиметаболиттер – Метотрексат.
4. Вс витаминдер тобының тазалығына қойылатын талаптар, физико-химиялық талдау әдістері.
5. Изоаллоксазин туындылары – В₂ витаминдер тобының дәрілік препараттары: рибофлавин және рибофлавин монопнуклеотиді.
6. Птеридин қандай конденсирленген циклдерден тұрады?
7. Фоль қышқылы молекуласының құрамды бөлігі болып не табылады?
8. Фоль қышқылы және метотрексаттың структуралық формуласын, латынша, рационалды атауын жазыңыз.
9. Фоль қышқылы және метотрексатқа физикалық, химиялық қасиеті және фармакологиялық әсері бойынша салыстырмалы сипаттама беріңіз.
10. Фоль қышқылының қышқылдық-негіздік қасиетін түсіндіріңіз.
11. Фоль қышқылы азобояу реакциясын бере ме?
12. Фоль қышқылының тотығуға бейімділігін дәлелдеңіз. Реакция механизмін жазыңыз.
13. Фоль қышқылының сандық мөлшеін анықтаудағы фотоколориметриялық әдіспен толық түсінік беріп, реакция механизмін жазыңыз.
14. Фоль қышқылының сандық мөлшерін полярографиялық әдіспен анықтау оның қандай қасиетіне негізделген?
15. Рибофлавин метаболизмінің өнімдері, биотрансформациясы. Химиялық құрылысы мен фармакологиялық әсері арасындағы байланыс.
16. В₂ витаминдер тобындағы дәрілік препараттардың физикалық және химиялық қасиеттері, тазалығына қойылатын талаптар және талдау әдістері.
17. В₂ витаминдер тобының тұрақтылығы, сақтау жағдайлары, дәрілік түрлердің жарамды мерзімі.
18. Флавинді витаминдерге мысал келтіріңіз, жалпы құрылысы.
19. Изоаллоксан қандай гетероциклдерден тұрады.
20. Рибофлавин және рибофлавин монопнуклеотидінің латынша атауын және структуралық құрылысын жазыңыз.
21. Рибофлавин туындыларының препараттарының алғы шарттары.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 129 беті

- 22.Изоаллоксазин туындыларының құрылысы мен биологиялық қасиеті арасындағы байланысы.
- 23.Рибофлавин және рибофлавин моноклеотидінің физикалық, химиялық, фармакологиялық қасиеттеріне салыстырмалы сипаттама беріңіз. Химиялық құрылысы бойынша, рибофлавиннің амфотерлік қасиетін дәлелдеңіз.
- 24.Рибофлавиннің бейтарап сулы ерітіндісінің жасылдау сары түсі неге негізделген? Осы қасиетін негіздейтін структуралық фрагментін таңдаңыз.
- 25.Рибофлавин ерітіндісінің УК сәулемен қарағанда жасыл флюоресценция пайда болады. Бұл қасиеті неге негізделген?
- 26.Рибофлавиннің тотығу-тотықсыздану қасиетінің организмдегі ролі қандай және осы қасиетін талдауда және сақтауда қалай қолданады.
- 27.Рибоза қантының біріншілік – спирт тобына байланысты концентрлі күкірт қышқылымен шие-қызыл түске боялған күрделі эфир түзеді. Талдауда осы реакцияны қалай қолданады? Реакция механизмін жазыңыз.
- 28.Рибофлавин ауыр металдар тұздарымен ерімейтін түсті комплекс түзе ала ма?
- 29.Рибофлавинді басқа В тобының витаминдерінен қалай ажыратуға болады?
- 30.Люмифлавин қоспасының түзілуін қалай түсіндіруге болады және оны қалай анықтайды?
- 31.Рибофлавиннің оптикалық белсенділігі неге негізделген және оны талдауда қолдану.
- 32.Рибофлавин моноклеотидінің рибофлавиннен фармакологиялық қасиеті бойынша айырмашылығы қандай?

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 130 беті

Лекция № 14

Тақырыбы: Фенотиазин туындылары

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

Лекция тезісі

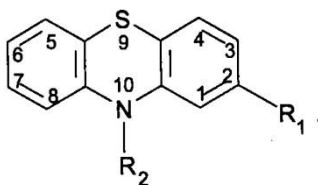
Жоспар:

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

Бұл топтағы дәрілік заттардың құрылысы азот және күкірт гетероатомдарынан тұратын фенотиазин (дибензтиазин), сақинасынан тұратын гетероциклды жүйе.

Фармакологиялық әсері бойынша фенотиазин туындылары антипсихотропты, немесе нейролептиктер (оған 10-алкилтуындылары жатады), және антиаритмиялық (оған 10-ацилтуындылары жатады) болып бөлінеді.

Бұл топтағы дәрілік заттардың жалпы формуласы төмендегідей:



Антипсихотропты заттар

Антипсихотропты (нейролептикалық) әсері бар дәрілік заттар, клиникада 50 жылға жуық шизофрения, психоз және басқа да психотропты ауруларды емдеуде қолданылады. Фенотиазин туындыларының фармакологиялық әсері олардың дофамин рецепторларына блокада жасаумен түсіндіріледі.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 131 беті

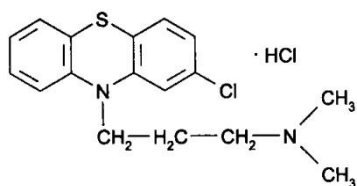
Құрылысы бойынша фенотиазин тобындағы нейролептиктер N₁₀ жағдайдағы орынбасушылары бойынша төмендегіше бөлінеді:

- Алифатты радикалы бойынша (аминазин, пропазин, тизерцин және т.б.);
- Пиперидин фрагменті бойынша (неулептил, сонапакс және т.б.);
- Пиперазин фрагменті бойынша (трифтазин, фторфеназин, этаперазин және т.б.).

N₁₀ жағдайдағы орынбасушылары фармакологиялық әсерлеріне әсер етеді.

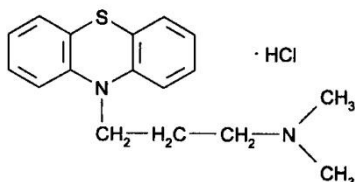
Медициналық тәжірибеде фенотиазин тобындағы 40 нейролептиктер және синтетикалық жолмен алынған 5000 қосылыстар қолданылады. Жаңа қосылыстар әлі де зерттелуде.

Фенотиазиннің N₁₀ – жағдайдағы алкилтуындыларының дәрілік препараттарының қасиеттері төмендегі кестеде көрсетілген.



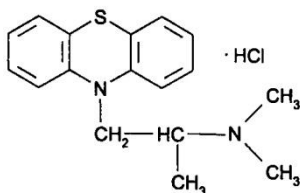
Аминазин – Aminazinum.

2-Хлор-10-(3-диметиламинопропил)-фенотиазин гидрохлориді.



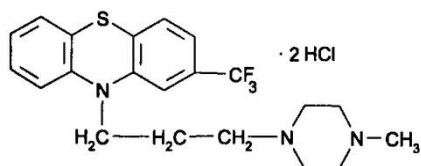
Пропазин – Propazinum.

10-(3-Диметиламинопропил)-фенотиазин гидрохлориді.



Дипразин – Diprazinum.

10-(2-Диметиламинопропил)-фенотиазин гидрохлориді.



Трифтазин – Triphthazinum.

2-Трифторметил-10-[3-(1-метилпиперазинил)-4)-пропил]-фенотиазин дигидрохлориді.

Химиялық құрылысымен фармакологиялық құрылысы 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 «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 132 беті

Фенотиазин туындылары психотропты және антиаритмиялық әсерінен басқа да антигистаминдік, холинолитикалық, гипотермиялық және т.б. әсерлер көрсетеді,

Фармакологиялық әсері негізінен N₁₀ радикалға байланысты. Мысалы, нейролептиктер (аминазин, пропазин, трифтазин және т.б.) негізгі сақинада 3 көміртегі атомы тұратын алифатты фрагменттен тұрады; антигистаминдік қасиет көрсететін дипразин – 2 көміртегі атомынан тұрады; антиаритмиялық қасиет көрсететін препараттардың құрамында (этмозин, этализин, нонахлазин) N₁₀ жағдайда карбамид тобы бар. C₂ жағдайдағы радикалдар фармакологиялық активті күшейтеді.

Жалпы физикалық қасиеттері

Сыртқы көрінісі бойынша фенотиазин туындыларының препараттары өздеріне тән реңдері бар, ақ кристаллды ұнтақтар, иіссіз. Суда жеңіл ериді, кейбір препараттары хлороформда ериді; сулы ерітінділерінің рН 3-4 (алкилтуындыларында) және 4-6 (ацилтуындыларында).

Препараттардың өздері олардың негіздері және пикраттары өздеріне тән T_{балқумен} анықталады.

Фенотиазин туындыларының препараттары УК-аймақтағы және ИҚ – аймақтарда жарықты жұтады. Бұл топтағы дәрілік препараттарды талдау үшін басқа да физика-химиялық әістер (ЯМР-спектроскопия, ЖЭСХ, ЖҚХ және т.б.) қолданылады.

Химиялық қасиеттері және талдау әдістері

Қышқылдық-негіздік қасиеті

Фенотиазин туындыларының дәрілік препараттарының көпшілігі күшті минералды қышқылдар мен органикалық азотты негіздердің тұздары. Препарат ерітінділерінен негізді бөліп алу үшін сілтілермен, карбонаттармен, аммиакпен әсер етеді.

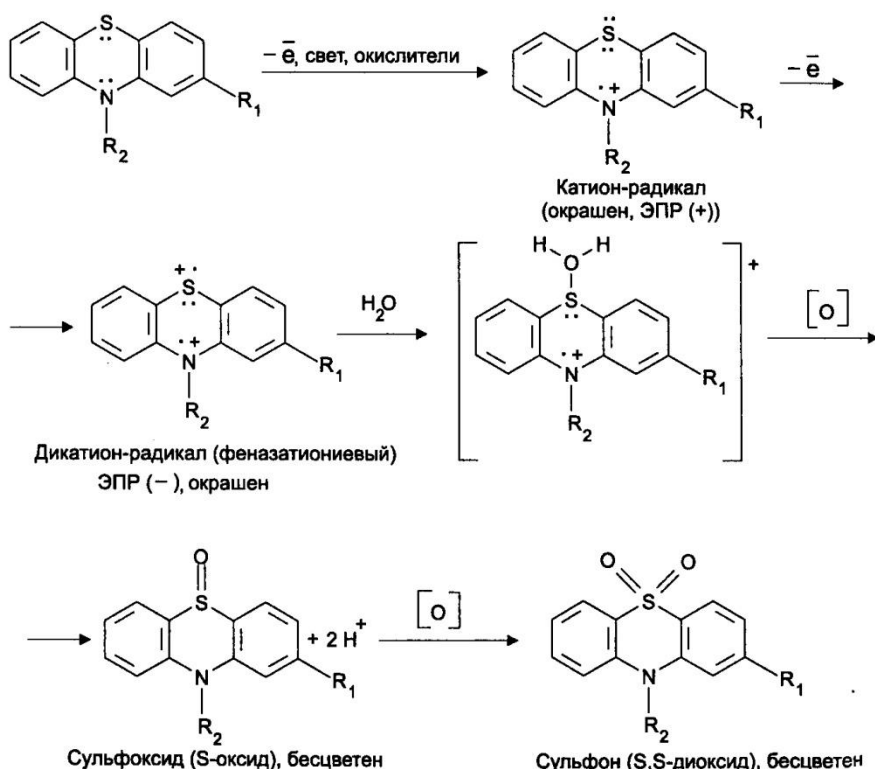
Азоты негіздердің тұздары ретінде олар жалпы алкалоидтық тұндыру реактивтерімен (Майер, Драгендорф, Бушарда, Вагнер, танин, пикрин қышқылы және т.б.) реакцияға оңай түседі. Кейбір пайда болған тұнбалар оңай кристалданып, олардың T_{балқу} анықтауға болады. Фенотиазин туындыларының негіздері кристаллды емес аморфты және май тәрізді болғандықтан жалпы алкалоидтық реактивтермен сапасын анықтауда T_{балқу} анықтау маңызды болып табылады. МФ бойынша трифтазин пиратының T_{балқу} анықталады.

Бұл топтағы кейбір дәрілік препараттардың Драгендорф реактивімен өздеріне тән кристаллдар түзуі токсикологиялық химияда қолданылады.

Бұл топтағы препараттар палладий хлоридімен (II) көк түсті комплекстер түзеді, бұл реакция олардың сандық мөлшерін ФЭК әдісімен анықтауда қолданылады.

Тотықсыздандыргаш қасиеттері

Фенотиазин туындыларының ең маңызды қасиеттерінің бірі олардың тотығуға оңай түсуі. Тотығу процесі күрделі. *in vitro* және *in vivo* процестері кезінде тотығу төмендегіше жүреді:



Түзілген түсті өнім C_2 радикалына байданысты және тотықтырғышқа қатысты емес. Тотықтырғыш ретінде ұлттық фармакопеяда әртүрлі реагивтер қолданылады: бром суы, қышқыл ортадағы калий бромат ерітіндісі (ФМ), концентрлі күкірт қышқылы (Британ фармакопеясы), қышқыл ортадағы темір (III) хлориді және цериі (IV) сульфаты (Жапон фармакопеясы) және т.б..

Басқа реакциялар

Гидрохлорид препараттарында хлорид-ионға тән реакциялар жүргізеді. Бұл үшін препаратқа сілтімен әсер етіп, негізін тұнбаға түсіреді. Ал фильтратта азот қышқылымен қышқылданған хлорид-ионды күміс нитратымен анықтайды. Препаратқа бірден күміс нитратымен әсер етуге

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		044-55/
«Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 134 беті

болмайды, себебі ол фенотиазин сақинасын тотықтырады және кейбір нитраттар (мысалы, аминазин) суда ерімейді.

Сандық мөлшерін анықтау әдістері

Нормативтік құжаттар бойынша бұл препараттардың сандық мөлшерін сусыз ортадағы қышқылдық-негіздік титрлеу әдісімен анықтайды.

Сандық мөлшерін анықтайтын басқа да әдістер қолданылады:

- 1) алкалиметрия байланысқан тұз қышқылы бойынша;
- 2) гравиметрия (сандық мөлшері бойынша, препарат негізі немесе оның жалпы валкалоидтық реактивтерімен пайда болған өнімі);
- 3) Къельдаль әдісі;
- 4) нефелометрия (жалпы алкалоидтық тұндыру реактивтері бойынша);
- 5) экстракциялы фотометрия (әлсіз негіз препараттарының қышқылдық индикаторлармен қатысы бойынша мысалы: метил қызғылт, бромтимол көк, бромфенол көк және т.б.);
- 6) басқа физика-химиялық әдістер (спектрофотометрия, ЖЭСХ).
Дәрілік түрлерінің сандық мөлшерін (драже, таблетка, шаншуға арналған ерітінділер) физика-химиялық әдістермен (УК- аймақтағы спектрофотометрия, ФЭК), және басқа Къельдаль, цериметрия әдістерімен анықтайды.

Тұрақтылығы

Фенотиазин туындыларының дәрілік препараттарының оңай тотығыатын қасиеттеріне байланысты оларды қара шыныда тығыз нығыздалған жабық ыдыстарда, жарқтан тыс, құрғақ жерлерде сақтайды .

Шаншуға арналған ерітінділерін антиоксиданттар қосу арқылы (натрий сульфиті, натрий метабисульфиті, аскорбин қышқыл қоспалары) тұрақтандырады.

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Әдебиеттер:

1. А.П. Арзамасцев. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.-640с.
- 2.Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. И доп. –М.: МЕДпресс-информ. 2007. -624с.
- 3.Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др. –М.: Медицина, 2001.-384с.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 135 беті

4. Государственная фармакопея Республики Казахстан

5. Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К. Стандартизация лекарственных средств.

Учебное пособие. – Алматы, 2002.-98с.

Қазақ тілінде

1. Бейсенбеков А.С. Фармацевтикалық химия оқулығы. Алматы, 1999.-440 б.

Бақылау сұрақтары

1. Фенотиазиннің (аминазин, пропазин, этаперазин, фторфеназин) туындыларының латынша және рационалды аттарын химиялық формулаларын жазыңыздар.
2. Фенотиазин 10-алкил туындыларының фармакологиялық қасиеттерімен химиялық құрылыстары арасындағы байланысы.
3. Фенотиазин туындыларының синтезі қандай сатылардан тұрады.
4. Фенотиазин туындыларының тотығу-тотықсыздану қасиеттері. Фенотиазин туындылары үшін қандай реакциялар өзіне тән реакция деп саналады және осы реакциялар қандай мақсатта қолданылады? Фенотиазин туындыларының өзі екендігін анықтауда физика-химиялық әдістердің (УК, ИК-спектроскопия) қолдануы.
5. Фенотиазин туындыларының препараттарындағы қоспаларды анықтау.
6. Фенотиазин туындыларының сандық мөлшерін анықтау әдістері.
7. Сақтау жағдайлары және фенотиазин туындыларының препараттарымен жұмыс жасағанда ескеретін ерекшеліктері.
8. Фенотиазин туындылары препараттарының химиялық құрылыстарына байланысты медицина қолдануы.
9. Бром суымен және Марки реактивімен фенотиазин туындыларының қандай қасиеті анықталады?
10. Хлоридтерді анықтау ерекшеліктері. Не себептен фенотиазин туындыларының ерітіндісіне азот қышқылын қосады?
11. Фенотиазин туындыларындағы ковалентті байланысқан галогендерді анықтау ерекшеліктері.
12. Фенотиазин туындыларын талдау үшін оптикалық сипаттамаларын қолданылуы.
13. Фенотиазин туындыларының сандық мөлшерін анықтағанда қолданылатын мүмкін болатын әдістер.
14. Фенотиазин туындылары метаболизмінің организмдегі негізгі жолдары.
15. Фенотиазин туындыларының сулы ерітіндісін тұрақтандыру үшін қандай тұрақтандырғыштар қолданады. Ерітіндінің рН қандай 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 «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 136 беті

16.Фенотиазин туындыларының препараттарымен жұмыс істейтін кезде қандай сақтық шараларын сақтау керек?

Лекция № 15

Тақырыбы: 1,4-бензодиазепин туындылары

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

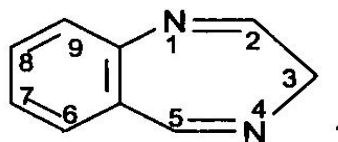
Лекция тезісі

Жоспар:

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

Бұл топтағы дәрілік препараттар фармакологиялық әсері бойынша тыныштандырғыш қасиет көрсететін, седативті дәрілік заттарға жатады, аз мөлшерде қозғалу және ойлау функциясына әсер етеді. Нейролептиктерден айырмашылығы психотропты әсер көрсетпейді. Бензодиазепиндер медицинада 60-жылдардан бері қолданылады.

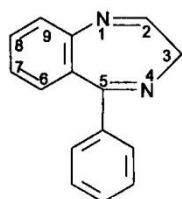
Химиялық құрылысы негізінде бициклды жүйе 1,4-бензодиазепин жатады:



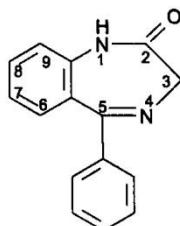
3H-1,4-Бензодиазепин

Бұл топтағы дәрілік заттардың C_5 жағдайда фениль радикалы бар, сондықтан олар 5-фенил-3H-1,4-бензодиазепин (хлорзепид) және 1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-она (сибазон, нитразепам, нозепам, феназепам және т.б.) туындылары болып табылады:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 137 беті

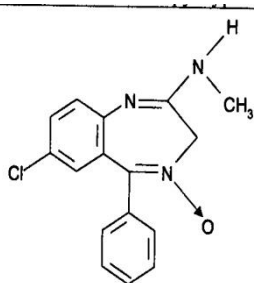


5-Фенил-3Н-1,4-бензодиазепин



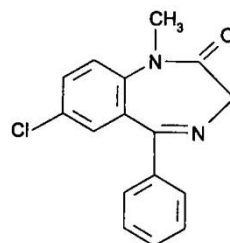
1,2-Дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-он

Бензодиазепин туындыларының дәрілік препараттарының жалпы физика-химиялық қасиеттері төменде көрсетілген.



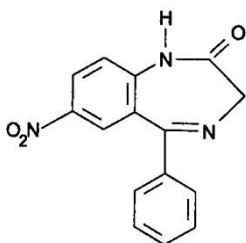
Хлозепид – Chlozepidum.

2-Метиламино-5-фенил-7-хлор-3Н-1,4-бензодиазепин-4-оксид.



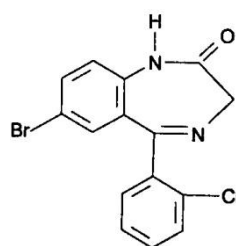
Сибазон – Sibazonum.

7-Хлор-2,3-дигидро-1-метил-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин-2-он.



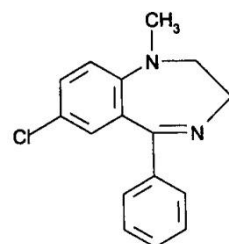
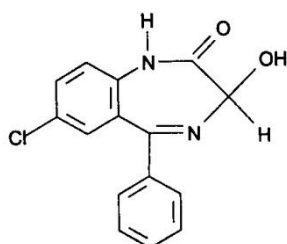
Нитразепам – Nitrazepanum.

1,3-Дигидро-7-нитро-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он.



Феназепам – Phenazepamum.

7-Бром-5-(орто-хлорфенил)-2,3-дигидро-1-Н-1,4-бензодиазепин-2-он.

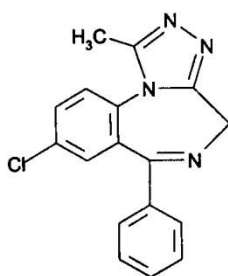


ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 138 беті

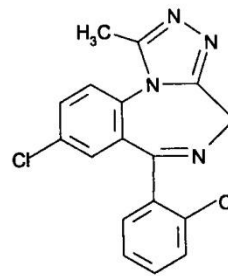
Нозепам – Nozepamum (Тазепам).
7-Хлор—2,3-дигидро-3-гидрокси-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он.

Мезапам – Mezepamum (Рудотель).
7-Хлор—2,3-дигидро-1-метил-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин.

Медицинада құрылысы және фармакологиялық әсері бойынша бір-бірінен аздап, айырмашылығы бар бензодиазепин туындыларының 20 препараты қолданылады. Бұл топта көптеген жаңа препараттар іздестірілуде, мысалы: соңғы кезде 2 жаңа препарат құрамында бензодиазепин фрагменті бар трициклды қосылыс – алпрозолам және триазолам алынған:



Алпрозолам
8-Хлор-1-метил-6-фенил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3а]-1,4-бензодиазепин



Триазолам
8-Хлор-6-(2-хлорфенил)-1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3а]-1,4-бензодиазепин

Жалпы физикалық қасиеттері

Бұл топтағы барлық препараттары ашық сары түсті және лимон сары түсті болады. Олар суда аз ериді немесе мүлдем ерімейді. Бұл қасиеті бензодиазепин туындыларының құрамындағы азометин фрагментінің болуына сәйкес олардың ішкі Шифф негізін түзуіне байланысты гидрофобты қасиет көрсететіндігін де.

Барлық препараттардың өзіне тән $T_{балқу}$ бар.

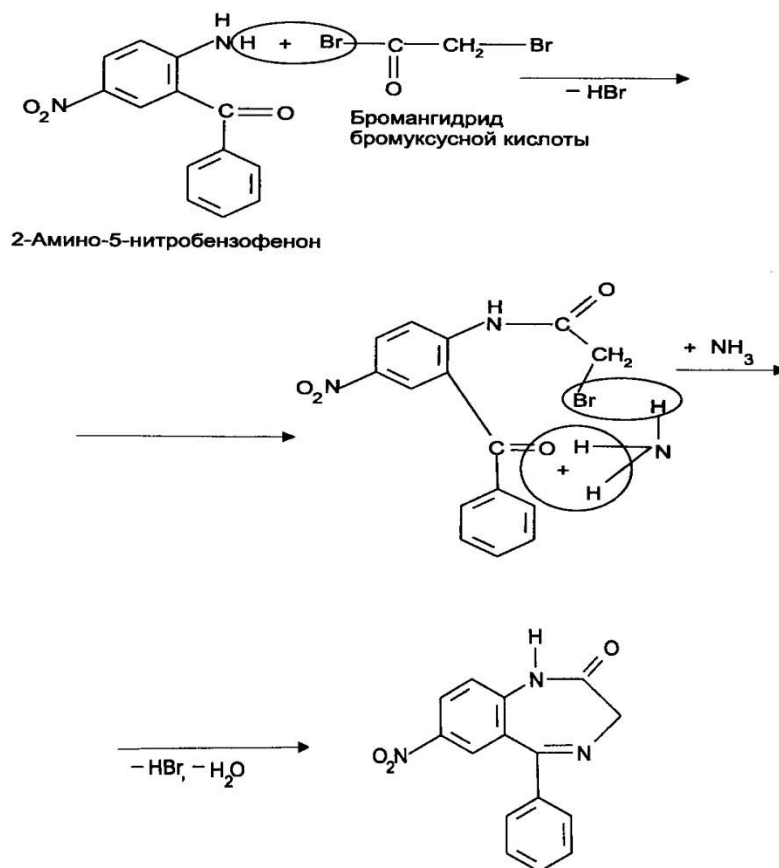
Бензодиазепин сақинасы фениль радикалымен, карбонил тобымен және басқа да орынбасушыларына байланысты ИҚ- және УК-аймақта спектрлерді жұтады.

Бұл қасиеттері бензодизепин туындыларының өзі екендігін анықтауда қолданылады.

Алу жолдары

1,4-бензодиазепин туындыларының синтез әдістері әр түрлі. Осы әдістердің ішіндегі ең қарапайымы және жиі қолданылатын әдісі бастапқы шикізат ретінде аминобензофенонды алуға негізделген. Төменде нитразепам синтезі көрсетілген:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 139 беті



Химиялық қасиеттері және талдау әдістері

1,4-бензодиазепин туындылары химиялық құрылысының ерекшелігіне байланысты төмендегі қасиеттерді көрсетеді:

- 1) Қышқылдық-негіздік қасиеті;
- 2) Тотығу реакциялары;
- 3) Ыдырау өнімдерін анықтау бойынша гидролиздік ыдырау реакциясы;
- 4) Ковалентті байланысқан галогенді анықтау;
- 5) Өзіндік реакциялар.

Қышқылдық-негіздік қасиеттері

Хлорзепид және мезепам негіздік қасиет көрсетеді. Нитразепам, феназепам, нозепам амфолиттерге жатады. Негіздік қасиетін азометин фрагменті, ал қышқылдық қасиетін – метилен тобындағы жылжымалы сутекке байланысты лактим-лактамді және кето-енольды таутомерияға байланысты болады. Қышқылдық қасиетіне байланысты бұл топтағы препараттар сілтілерде еріп, ауыр металл тұздарымен (мысалы, Co^{+2}) ерімейтін комплексті қосылыстар түзеді.

Азометин тобына байланысты (негіздік ортасы) бензодиазепин туындыларының барлық препараттары сұйытылған қышқылдарда еріп,

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 140 беті

жалпы алкалоидтық реактивтермен тұнбалар түзеді. Кейбір тұнбалар (мысалы, Драгендорф және Майер реактивімен) өздеріне тән кристаллдар түзеді.

Тотығу реакциялары

Бензодиазепин тобының жартылай гидрленген туындылары тотығуға оңай ұшырайды. Тотықтырғыш ретінде Марки реактиві, калий перманганты және т.б. қолданылады.

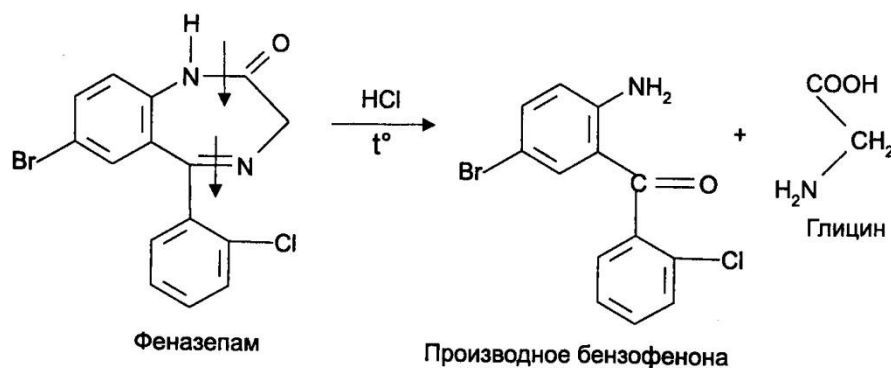
Феназепамды хлор қышқылымен қыздырғанда жасыл флюоресценциясы бар, сарғыш-жасыл түсті тотыққан өнім береді. Феназепамды ақырындап балқытса, қызыл-күлгін түске боялған балқыма береді.

Гидролиздік ыдырау реакциялары

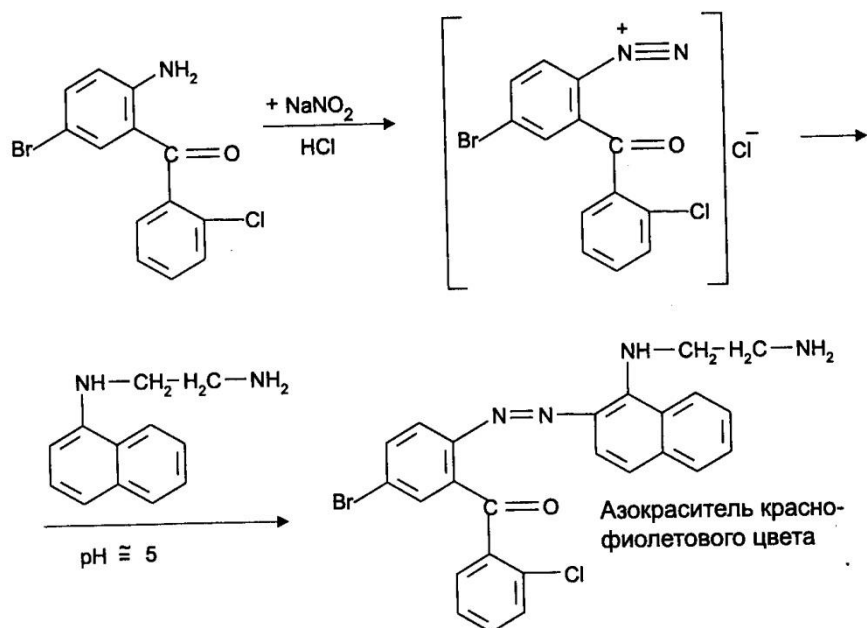
Бензодиазепин тобының дәрілік препараттарының гидролиздік ыдырау реакциялары және оның өнімдерін анықтау олардың өзі екендігін және сандық мөлшерін анықтауда қолданылады.

Препаратты кристаллды натрий гидроксидімен ашық тигельде қыздырғанда, аммиак түзіледі (немесе өзіне тән амин). Кейбір препараттар (нозепам, феназепам) осындай сілтімен қыздыру кезінде параллельді жағдайда тотығуына байланысты боялған балқымалар береді.

Қышқылдық тотығу кезінде амид тобы және азометин тобы да ыдырауға ұшырайды, бұл кезде пайда болған бензофенон сары түске боялады, ол УК – аймақтағы спектрді оңай жұтады. Гидролиз кезінде біріншілік ароматты амин тобы деблокирленіп, ары қарай азобояу түзу реакциясын береді (өзі екендігін анықтау немесе ФЭК), сандық мөлгерін нитритометриялық әдіспен анықтауға болады:



Соңынан натрий нитритімен қышқыл ортада диазоттап одан соң сілтілі ортада β-нафтолмен немесе N-(1-нафтил)этилендиаминмен қышқыл ортада азобояу түзеді:



Нитразепам азобояу реакциясын нитротопты тотықсыздандырғаннан кейін береді (левомецетин, нитроксолин сияқты).

Ковалентті байланысқан галоген атомын анықтау

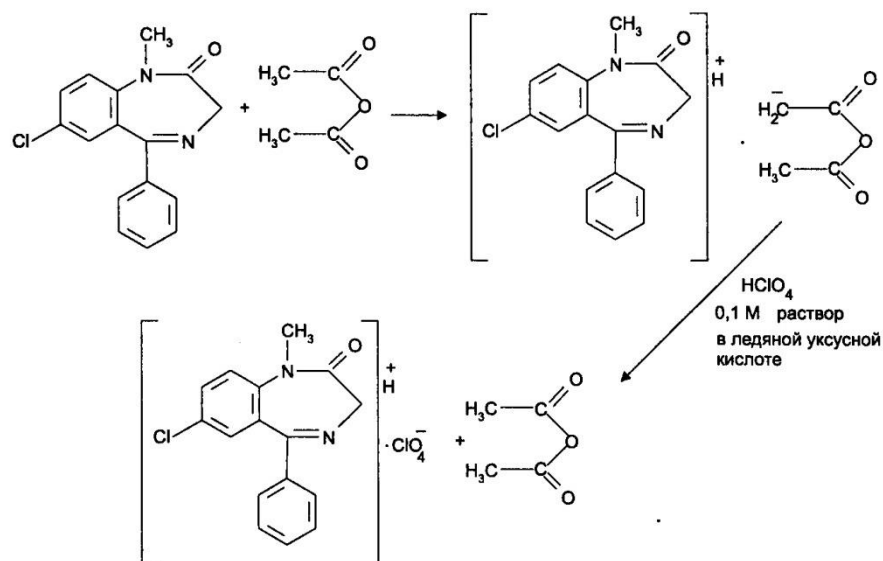
Органикалық байланысқан галогенді минерализациядан кейін галогенид-ион ретінде күміс нитратымен анықтайды. Минерализацияны әр түрлі әдістермен жүргізеді:

- 1) Оттекті колбада жағу;
- 2) Мырыш қатысында сілті ерітіндісімен қыздыру;
- 3) Басқа әдістер.

Ковалентті байланысқан галоген атомын Бельштейн сынағымын анықтауға болады. Бұл үшін мыс сымындағы препараттың біраз мөлшерін алынды ұстайды, сол кезде жалын ашық жасыл түске боялады.

Сандық мөлшерін анықтау

Бензодиазепин туындыларының дәрілік препараттарының сандық мөлшері сірке ангидридi немесе мұзды сірке қышқылы қатысында (бір қышқылды негіз ретінді) қышқылдық – негіздік титрлеу әдісімен анықтайды:



Бензодиазепин туындыларының препараттарының сандық мөлшерін нитритометрия, Кьельдаль әдісі, минерализациядан кейін, оттекті колбада жағу бойынша пайда болған галоген арқылы аргентометрия әдісі қолданылады. Бірақ бұл аталған әдістер нақтылығы бойынша және ұзақтығы бойынша сусыз ортадағы қышқылдық-негіздік титрлеумен салыстырғанда аз қолданады.

Бұл тотағы дәрілік түрлердің сандық мөлшерін физика-химиялық әдістермен анықтайды (УК-спектрофотометрия, ФЭК, флуориметрия, ЖЭСХ).

Тазалығы

Бензодиазепин туындыларының дәрілік препараттарындағы өздеріне тән қоспа, бастапқы шикізаты және синтез кезіндегі, және ыдырау кезінде пайда болған аминобензофенон болып табылады. Оны ЖҚХ әдісімен, УК-аймақтағы СФ әдісімен және басқа да физика-химиялық әдістермен анықтайды.

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Әдебиеттер:

1. А.П. Арзамасцев. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.-640с.
- 2.Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. И доп. –М.: МЕДпресс-информ. 2007. -624с.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 2» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 143 беті

3.Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др. –М.: Медицина, 2001.-384с.

4.Государственная фармакопея Республики Казахстан

5.Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К. Стандартизация лекарственных средств. Учебное пособие. –Алматы, 2002.-98с.

Қазақ тілінде

1. Бейсенбеков А.С. Фармацевтикалық химия оқулығы. Алматы, 1999.-440 б.

Бақылау сұрақтары

1. Азепин туындыларының дәрілік препараттарының химиялық формуласын, қазақша, латынша және рационалды аттарын жаз.
2. Азепин туындыларын дәрілік препараттарының химиялық құрылысы мен фармакологиялық активтілігі арасындағы байланыс.
3. Имизиннің, карбамазепиннің сапасына қойылатын талаптар және талдау әдістері.
4. 1,4-бензодиазепин туындыларының дәрілік препараттарының химиялық құрылыстарын, қазақша, латынша және рационалды атауларын жаз.
5. Төмендегі орынбасушылардың фармакологиялық активтілігінің әсері: хлордiazепоксид, diaзепам, оксидiazепам, нитрозепам, феназепам.
6. 1,4-бензодиазепин туындыларының дәрілік препараттарының физикалық, физика-химиялық әдістері.
7. 1,4-бензодиазепин туындыларының гидролиздік ыдырауына қойылатын талаптар және талдау әдістері.
8. Бензодиазепиннің дәрілік препараттарының алыну жолдары және алу жолдарына байланысты қоспалары.