

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 1 беті



ДӘРІСТЕР ЖИЫНТЫҒЫ

Пән	Фармацевтикалық химия
Пән коды	FN 4303
Білім беру бағдарламасы	6B10106 - «Фармация»
Оқу сағатының/кредитінің көлемі	180 сағат/6 кредит
Курсы	2
Оқу семестрі	IV
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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 2 беті

Дәріс кешені «Фармацевтикалық химия» 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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 3 беті

М А З М Ұ Н Ы

№ п/п	Темы лекций	Стр.
1	Ароматтық қосылыстар. Фенолдар, хинондар және олардың туындылары.....	4
2	Ароматтық қышқылдар. Фенол, фенилсірке және фенилпропион қышқылдарының туындылары.....	11
3	Ароматтық аминақышқылдар және олардың туындылары.....	20
4	Арилалкиламиндер, гидроксифенилалкиламиндер және олардың туындылары.....	32
5	Бензолсульфаниламидтер және олардың туындылары.....	40
6	Гетероциклдік қосылыстар. Құрамында оттегі бар гетероциклдерфуран және бензопиран туындылары.....	48
7	Құрамында азоты бар гетероциклдер: пиррол және индол туындылары.....	55
8	Пиразол және имидазол туындылары.....	63
9	Пиридин туындылары	71
10	Тропан туындылары.....	
11	Хинолин және изохинолин туындылары	85
12	Пиримидин туындылары	93
13	Пурин туындылары	102
14	Фенотиазиннің туындылары.....	113
15	1,4-бензодиазепин туындылары.....	122

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 4 беті

Лекция №1

Тақырыбы: Ароматтық қосылыстар. Фенолдар, хинондар және олардың туындылары

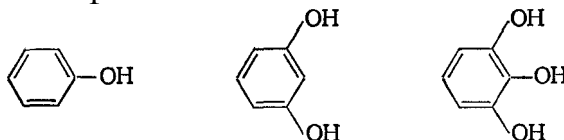
Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств фенолов, хинонов и их производных, о фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Введение. Фенол – как основа для получения биологически активных соединений:
 - общие физические и химические свойства;
 - общие реакции идентификации;
 - общие методы количественного определения.
2. Анализ ЛС, производных фенола:
 - методы получения;
 - физические свойства, растворимость;
 - химические свойства, методы анализа.
3. Анализ ЛС, производных хинона:
 - синтетический водорастворимый аналог по действию - викасол.
 - связь между строением и биологической активностью;
 - физические и химические свойства, методы анализа.

Термин *фенолы* происходит от названия бензола «фен», что обозначает «светящееся» ароматическое вещество, содержащее гидроксил, связанный непосредственно с углеродом ароматического ядра. Фенолы, как известно, могут быть одно-, двух-, трех- и многоатомными, причем в зависимости от расположения фенольных гидроксильных групп в ядре могут быть различные изомеры двух-, трех- и многоатомных фенолов.

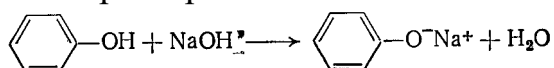


Физические свойства. По физическим свойствам большинство фенолов — кристаллические вещества с сильным характерным запахом. Одноатомные фенолы плохо растворимы в воде, в отличие от них двухатомные фенолы растворяются в воде.

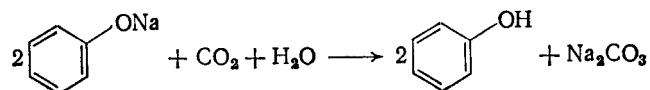
Чистые фенолы бесцветны, но вследствие быстрого окисления (особенно двухатомных фенолов) они розовеют на воздухе, а при длительном хранении приобретают бурый цвет.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 5 беті

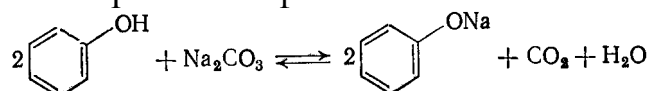
Химические свойства. В отличие от спиртов фенолы обладают характером слабых кислот. Так, одноатомный фенол является более слабой кислотой, чем угольная и сероводород, и значительно более слабой кислотой, чем органические карбоновые кислоты. В отличие от спиртов фенолы растворяются в водном растворе едких щелочей, образуя феноляты, что подтверждает их кислотный характер:



Однако кислотный характер их выражен настолько незначительно, что даже такая слабая кислота, как угольная, вытесняет фенолы из их солей (фенолятов):



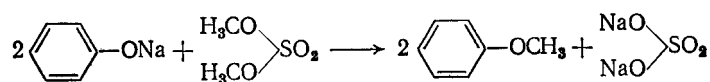
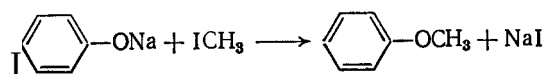
Поэтому вполне закономерно, что фенолы, растворяясь в щелочах, не могут растворяться в карбонатах, так как освобождающаяся при этом угольная кислота тотчас же разлагает фенолят:



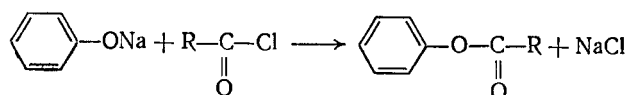
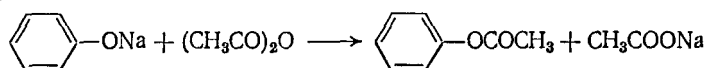
Это свойство фенолов отличает их от карбоновых кислот.

Феноляты щелочных металлов как соли слабых кислот с сильными основаниями частично гидролизованы в водном растворе, поэтому растворы фенолятов обладают щелочной реакцией.

С другой стороны, повторяя свойства спиртов, фенолы могут образовывать простые и сложные эфиры. Простые эфиры фенолов получают при обработке фенолятов щелочных металлов галоидными алкилами или алкилсульфатами:



Сложные эфиры фенолов в отличие от сложных эфиров спиртов нельзя получить непосредственным взаимодействием их с кислотами, а лишь через ангидриды или хлорангидриды кислот (лучше в щелочной среде):



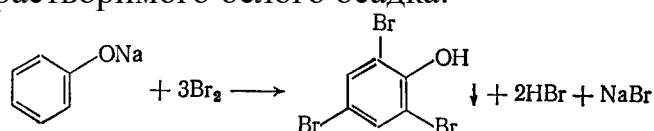
Химические свойства и реакции подлинности фенолов обусловлены, с одной стороны, характером специфической функциональной группы —

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 6 беті

фенольного гидроксила, с другой — характером самого ароматического ядра. Так, если бензол устойчив по отношению к окислителям, то фенолы весьма легко окисляются.

Для фенолов характерны реакции замещения, обусловленные наличием ароматического ядра. Атомы водорода в молекуле фенола в *o*- и *p*-положении к фенольному гидроксилу могут замещаться на галогены, нитрогруппу, сульфогруппу и другие заместители, причем эти реакции протекают у фенолов значительно легче, чем у бензола. Например, фенол легко нитруется разбавленной азотной кислотой, в то время как для нитрования бензола приходится применять смесь азотной и серной кислот.

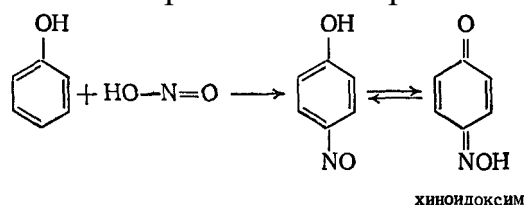
Фенолят-ион значительно более реакционноспособен, чем неионизированный фенол. Например, при добавлении водного раствора брома к раствору фенолята натрия мгновенно осаждается на холоду 2,4,6-трибромфенол в виде нерастворимого белого осадка:



Если же бромной водой обрабатывать свободный фенол, то получаются моно- и дигалоидные производные фенола и только затем уже тригалоидное производное. Введение атомов галогена в молекулу фенола повышает его кислотные свойства. Трибромфенол обладает более сильными кислотными свойствами, чем фенол.

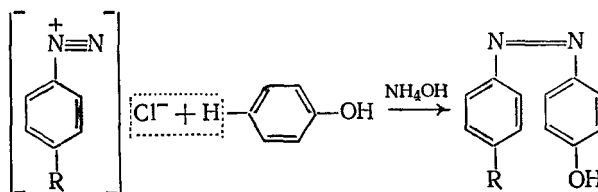
Фенолы легко вступают в реакции конденсации со спиртами, альдегидами, кислотами, ангидридами, хлорангидридами и др. При этом всегда вступают в реакцию атомы водорода в *o*- и *p*-положениях по отношению к гидроксилу. Многие продукты этих реакций окрашены и поэтому могут служить для цели идентификации фенолов.

Фенолы при действии водного раствора азотистой кислоты могут нитрозироваться в *p*-положение с образованием окрашенных хиноидоксимов:



Фенолы легко сочетаются с солями диазония в щелочной среде с образованием азокрасителей:

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 7 беті



Если в *n*-положении фенола имеется заместитель, азогруппа вступает в *o*-положение.

Все эти химические свойства фенолов используются в фармацевтическом анализе для идентификации и количественного определения лекарственных препаратов, содержащих в молекуле фенольный гидроксил.

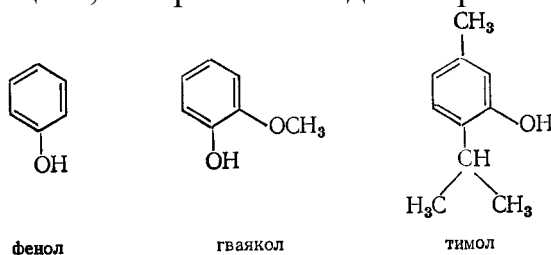
В качестве **общих реакций** для **идентификации** фенолов можно привести следующие:

I. Реакции окисления:

а) *Реакция с раствором FeCl₃*. Свежеприготовленный водный раствор FeCl₃ дает с фенолами цветную реакцию за счет образования соединения C₆H₅OFeCl₃ или, точнее, окрашенного иона C₆H₅OFe²⁺.

Реакция обычно проводится в водной или спиртовой среде, если вещество, имеющее в молекуле фенольный гидроксил, не растворяется в воде, например фенилсалицилат.

Характер окраски при реакции фенолов с раствором FeCl₃ зависит от наличия в бензольном ядре других функциональных групп и их расположения, а также от количества и расположения фенольных гидроксильных групп в ядре. Например, одноатомный фенол дает с раствором FeCl₃ устойчивое сине-фиолетовое окрашивание, а гваякол, имеющий в *орто*-положении к фенольному гидроксильной группе метоксигруппу, дает с тем же реактивом синее окрашивание, быстро переходящее в кирпично-красное. Тимол, имея в молекуле изопропильную цепь, совершенно не дает окрашивания:



Одноатомные фенолы, как правило, при действии раствора FeCl₃ окрашиваются в синий или фиолетовый цвет; двухатомные фенолы окрашиваются в зависимости от расположения гидроксильных групп: в зеленый цвет (пирокатехин), синий (резорцин), зеленый, переходящий в желтый (хинон):

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 8 беті

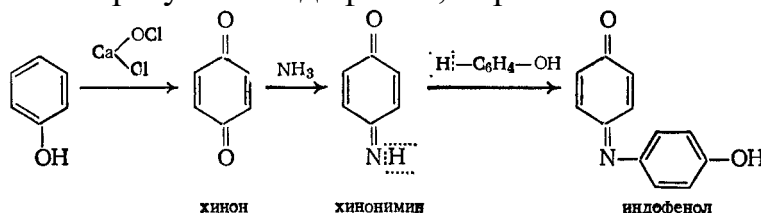


Трехатомные фенолы дают либо красное окрашивание (пирогаллол), либо темно-фиолетовое (флороглюцин):

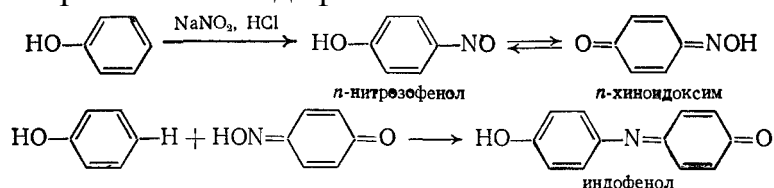


Однако реакция с раствором FeCl_3 положительна не только для фенолов.

б) *Индофеноловая реакция*. Фенол подвергается действию окислителя (бромная вода, гипохлорит кальция или натрия) и аммиака. Сначала получается хинон, который при взаимодействии с аммиаком превращается в хинонимин, вступающий в реакцию с непрореагировавшим фенолом. В присутствии аммиака образуется индофенол, окрашенный в синий цвет:



Разновидностью данной реакции является *нитрозореакция Либермана*, которая характерна для тех фенолов, у которых нет заместителей в *o*- и *p*-положениях. При действии азотистой кислоты образуется *p*-нитрозофенол, изомеризующийся в *p*-хиноидоксим, который, реагируя с избытком фенола в кислой среде, дает окрашенный индофенол:

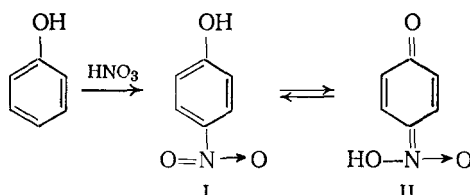


II. Цветные реакции, основанные на реакции сочетания в *o*- или *p*-положении.

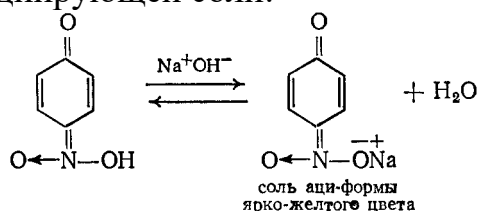
а) Широко распространенной реакцией этого типа является реакция сочетания фенолов с солью диазония в щелочной среде. Реакция очень чувствительная и дает возможность открывать фенолы в весьма малых количествах.

В качестве реактива берут обычно 0,1% раствор сульфаниловой кислоты и 1 % раствор нитрита натрия в кислой среде:

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 10 беті

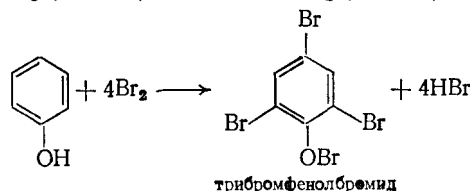


Образование хиноидной формы (ациформы) (II) обуславливает окраску (обычно желтую). Добавление щелочи усиливает окраску вследствие образования хорошо диссоциирующей соли:

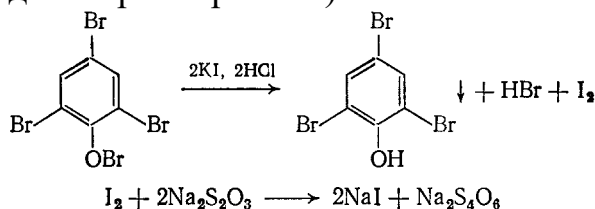


Методы количественного определения фенолов. До настоящего времени для количественного определения фенолов применяются преимущественно объемные методы, хотя в последние годы стали известны и некоторые физико-химические методы для определения фенолов.

Из объемных методов наиболее распространенным и принятым НД является *броматометрический*. При действии бромат-бромидной смеси на исследуемый фенол он бромруется с образованием промежуточного продукта — трибромфенолбромида:



При добавлении йодида калия выделяются трибромфенол, HBr и эквивалентное количество йода, которое оттитровывается раствором тиосульфата натрия (индикатор — крахмал):



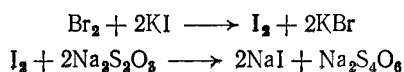
Методика проведения количественного определения фенолов с помощью раствора бромата калия может быть двоякой.

1. Метод прямого титрования: исследуемый раствор фенола подкисляют, добавляют бромид калия и далее титруют смесь раствором бромата калия до не исчезающей желтой окраски, характерной для избытка брома в реакции. В качестве индикатора в этом случае применяют обычно

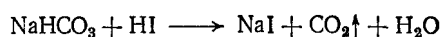
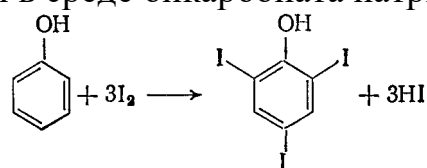
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 11 беті

метиловый оранжевый, обесцвечивающийся в эквивалентной точке от избытка брома.

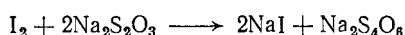
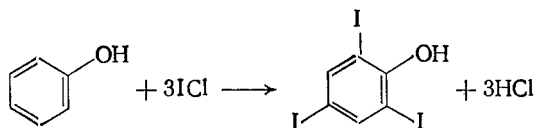
2. *Метод обратного титрования*: к исследуемому раствору фенола добавляют бромид калия, кислоты и избыток титрованного раствора KBrO_3 - Избыток брома определяют йодометрически:



Аналогично броматометрическому методу для количественного определения фенолов можно применить *йодометрический метод* с той лишь разницей, что проводится он в среде бикарбоната натрия:



Получил также распространение *йодхлорметрический метод* определения фенолов. В качестве титрованного раствора берут избыток солянокислого раствора хлористого йода, который йодирует фенол, а избыток его определяется йодометрически:



По разности между количеством взятого раствора йодистого хлора и количеством раствора тиосульфата натрия, пошедшего на титрование выделившегося йода, узнают количество хлористого йода, пошедшего на образование трийодфенола.

В литературе последних лет имеются данные о применении для количественного определения фенолов метода кислотно-основного титрования в неводных средах. Однако широкого практического применения этот метод еще не нашел, что связано, вероятно, с очень слабой кислотностью этих соединений.

Из физико-химических методов количественного определения фенолов в последние годы стали применяться *спектрофотометрические*. При спектрофотометрическом определении измеряют характеристичное поглощение фенолов в УФ- и ИК-областях спектра или окрашенных производных фенолов в видимой области спектра. В последнем случае используются цветные реакции на фенолы.

Фенолы используются как антисептические средства. Антисептическое действие их основано на способности свертывать белки.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 12 беті

Фенолы обладают бактерицидным свойством, т.е. способны убивать микроорганизмы или создавать неблагоприятные для их жизнедеятельности условия.

Сила антисептического действия фенолов зависит от структуры их молекулы. Так, введение в молекулу фенола таких заместителей, как алкил, алкоксил, галоген, приводит к усилению бактерицидной активности. Увеличение алкильного радикала еще больше усиливает антисептическое действие. Соединения с радикалами изостроения менее активны, чем с нормальным радикалом. При введении в молекулу фенола второго фенольного гидроксильного его химическая активность понижается, но в физиологическом отношении в отличие от спиртов по мере увеличения числа фенольных гидроксильных групп увеличивается токсичность вещества.

Так как фенолы легко окисляются, хранить препараты рекомендуется в хорошо закупоренных банках или склянках из темного стекла, залитых парафином.

Фармакопейными, препаратами являются *резорцин, тимол, фенолфталеин*.

Анализ лекарственных средств, производных фенолов

Получение:

1. Из дегтя, каменно-угольной смолы.
2. Из бензолсульфокислоты.
3. Из солей диазония.

Физические свойства: Бесцветные кристаллические вещества, могут иметь оттенок (легко окисляются), с запахом.

Растворимость: в воде хуже, чем в органических растворителях.

Химические свойства:

1) Реакции фенольного гидроксильного:

- ✓ Образование солей (фенолятов).
- ✓ Образование сложных эфиров.
- ✓ Образование комплексных солей с тяжелыми металлами.

2) Реакции ароматического ядра:

- ✓ Галогенирование.
- ✓ Сульфирование.
- ✓ Нитрование.
- ✓ Азосочетание с солями диазония.
- ✓ Реакция Либермана (смотри ниже).
- ✓ Нитрозирование, конденсация, окисление.

3) Реакции конденсации.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 13 беті

- ✓ С альдегидами (в прис H_2SO_4) → ауриновый или трифенилметановый краситель.
- ✓ С $\text{CHCl}_3/\text{OH}^-$ при нагревании
- ✓ С фталиевым ангидридом.

Phenolum purum seu Acidum carbolicum crystallisatum

Фенол чистый

Получение: из каменно-угольной смолы.

Описание: б/цв, тонкие, игольчатые кристаллы или мелкокр. масса, на воздухе розовый, запах.

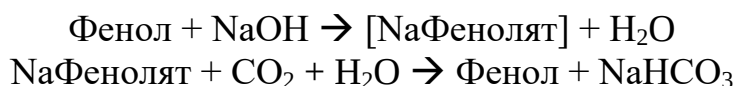
Растворимость: растворим в воде, легко р-м в спирте, эфире, хлороформе, жирных маслах, глицерине. Растворим в р-рах едких щелочей, р-х аммиака.

Phenolum purum liquefactum seu Acidum carbolicum liquefactum

10% р-р воды в феноле (100 ч расплавленного фенола + 10 ч воды).

Описание: б/цв или розоват. масл. жидкость со своеобразным запахом, слабокислая р. среды.

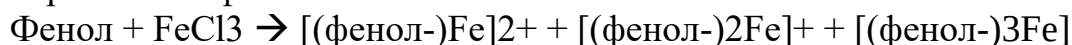
$\text{pK}_a \sim 1,28 \cdot 10^{-10}$ (слабокислые свойства, но сильнее воды и спиртов).



Не растворим в р-рах карбонатов, гидрокарбонатов (в отличие от ароматических карбоновых кислот)

Подлинность: ГФ 11:

1. Образование фенолятов с FeCl_3



Окрашивание исчезает от прибавления H^+ , или избытка воды или избытка спирта.

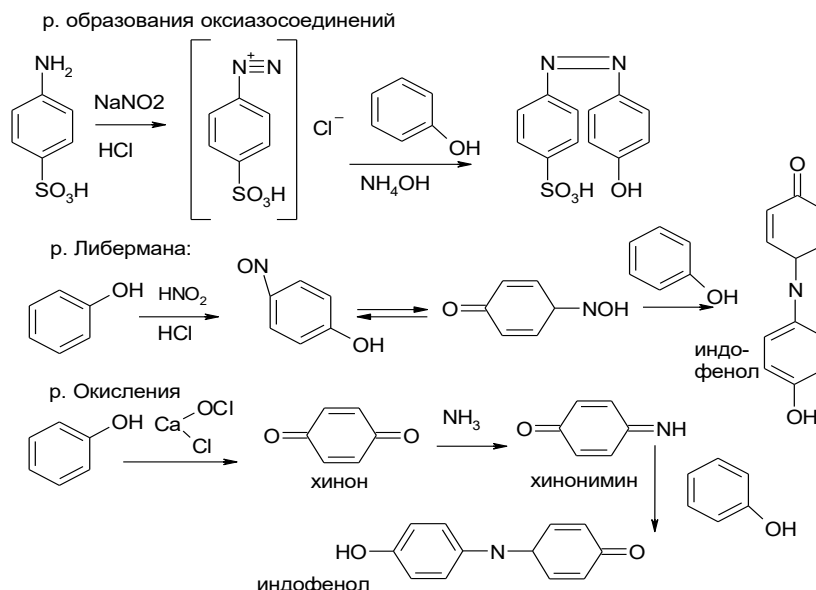
2. Se с бромной водой

Фенол + $3\text{Br}_2 \rightarrow$ трибромфенол↓(белый) + $3\text{HBr} \rightarrow (\text{Br}_2 \text{ изб})$ 2,4,4,6 тетрабромом циклогексан 2,5 диенон (двойная связь с кислородом, еще две двойные связи в бензольном кольце параллельно той связи с кислородом и 4 брома в соответствующих положениях).

Нефармакопейные реакции:

1. Конденсация с альдегидами (р-в Альки)
2. Азосочетание с солями диазония. $\text{pH}=8-10$
3. Нитрозирование. Индофенольная проба.

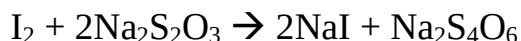
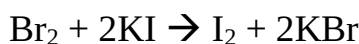
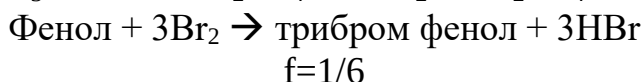
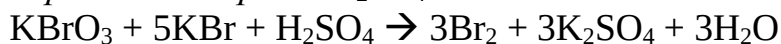
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 14 беті



Чистота: определенная температура кипения, затвердевания. Специфическая недопустимая примесь – вода (р-р в хлороформе должен быть прозрачным). Кислотность и крезолы (водный раствор д.б. прозрачным, рН=7 или слабокислая. Плотность больше 1.

Количественное определение. Фармакопейный метод:

1. Обратная броматометрия в H_2SO_4

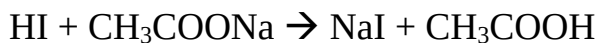


Нефармакопейные методы:

1) йодометрия



Недостаток: реакция обратима



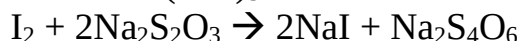
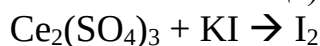
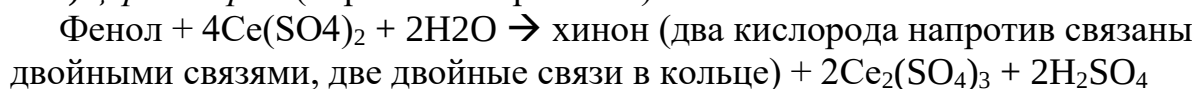
$f=1/6$, параллельно контрольный опыт.

2) йодхлорметрия (обратное титрование). Идет реакция йодирования.

Плюс: трийдпроизводные образуются необратимо.

$f=1/6$

3) цериметрия (обратное титрование)



$f=1/4$, параллельно контрольный опыт.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 15 беті

4) титрование в неводных средах

Растворитель - этилендиамин.

$f=1$

5) спектрофотометрия, фотоколориметрия.

Применение: дезинфицирующее 3%, 5% или мыльнокарболовый раствор.

0,5%, 1% - консервант. Для лечения Кожных заболеваний, заболеваний среднего уха. Легко всасывается через кожу, слизистые => токс. явления. Готовые растворы в глицерине 3%, 5%. 2% мазь. «Фукорцин».

Хранение: в хорошо закупоренных банках в защ. от света месте. По списку Б.

Resorcinum seu Resorcinolum. м-Дигидроксibenзол

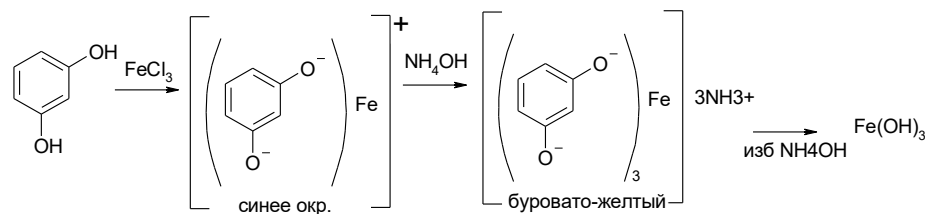
Получение: бензол – сульфирование – спекание с твердым NaOH

Описание: белый или со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым запахом, под действием света и воздуха приобретает розовый цвет.

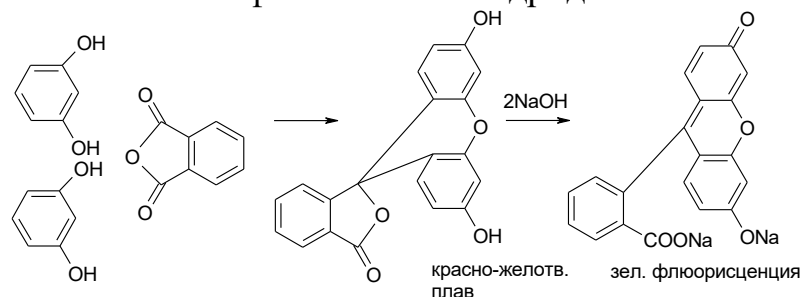
Растворимость: очень легко р-м в воде, спирте, легко р-м в эфире, очень мало р-м в хлороформе, р-м в глицерине, жирных маслах.

Подлинность, фармакопейные реакции

1. С р-ром FeCl_3 :

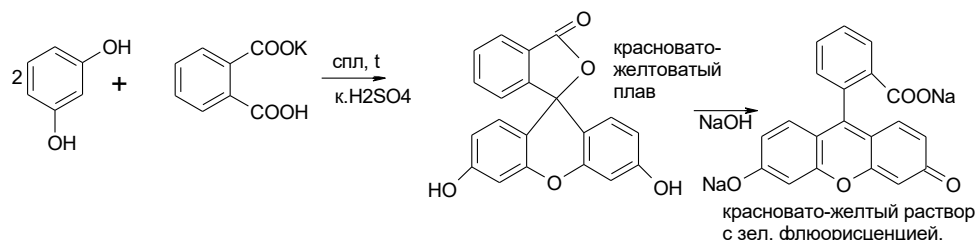


2. Сплавление с избытком фталиевого ангидрида:



3. УФ спектр: $\lambda_{\text{max}} - 275 \text{ nm}$.

4. С гидрофталатом калия:



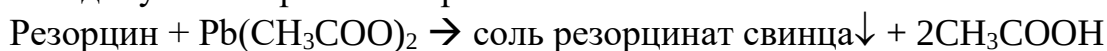
Нефармакопейные реакции:

1. Образование ауринового красителя.
2. С хлороформом или хлоралгидратом в щелочной среде.
3. конденсация с глюкозой – розовокрасная.

Чистота: температура плавления 109-112, прозрачность и цветность (сравнение с эталоном). рН 5% водн. р-ра 5-6,5

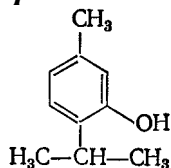
Специфические примеси:

1. Фенол – органолептически (при нагревании с водой не д.б. запаха).
2. Недопустима примесь пирокатехина.



Thymolum

2-Изопропил-5-метилфенол



Тимол представляет собой крупные бесцветные кристаллы или кристаллический порошок с характерным запахом тимьяна. В воде растворяется плохо, летуч с водяным паром. Легко растворяется в спирте, хлороформе, эфире, жирных маслах. Фенольный гидроксил обеспечивает хорошую растворимость тимола в щелочах.

Тимол дает все реакции, характерные для фенолов, кроме реакции с FeCl_3 , но есть и **специфические реакции на тимол**, преимущественно цветные:

1. При растворении препарата в ледяной уксусной кислоте и добавлении равных количеств концентрированной серной и азотной кислот появляется сине-зеленое окрашивание в отраженном свете и темно-красное — в проходящем.

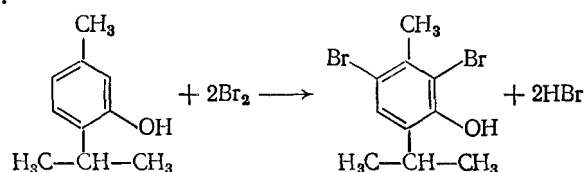
2. При продолжительном нагревании препарата с раствором едкого натра сначала получается бесцветный прозрачный раствор, затем он приобретает желто-розовую окраску, которая при взбалтывании с хлороформом переходит в красно-фиолетовую.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 17 беті

3. При добавлении к препарату тимола гипохлорита натрия или кальция в аммиачной среде раствор окрашивается в зеленый цвет, переходящий в сине-зеленый.

Государственная фармакопея требует отсутствия примесей фенола в препарате. Тимол не должен содержать примеси углеводов. Если тимол чистый, он должен полностью растворяться в щелочах с образованием прозрачных растворов.

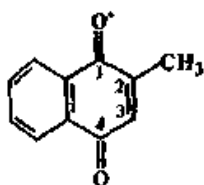
Количественное содержание тимола в препарате определяют броматометрически (прямое титрование); индикатор — метиловый оранжевый:



Изопропильная цепь в молекуле тимола значительно снижает его токсичность, поэтому он применяется не только наружно, но и внутрь как противоглистное средство. Наружно употребляется для полосканий в виде 0,05—0,1% растворов, а также как компонент в зубных порошках.

Анализ лекарственных средств, производных хинона

Синтетические аналоги витаминов К. Структурной основой веществ с К-витаминной активностью является 2-метил-1,4-нафтохион:



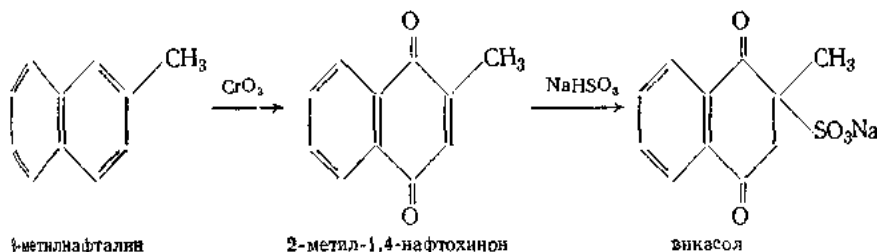
Было установлено, что это соединение, названное витамином К₃ или менадион, отличается от природных витаминов К отсутствием боковой цепи в положении 3. Оно в три раза более активно, чем филлохион, но в больших дозах имеет довольно значительную токсичность.

Простота химической структуры менадиона, его высокая биологическая активность привлекли внимание исследователей. Ими были предприняты попытки создания аналогов менадиона, которые, сохранив его высокую К-витаминную активность, отличались бы минимальной токсичностью и хорошей растворимостью в воде. Такой водорастворимый аналог был в 1947г. синтезирован одновременно А. А. Шмуком и А. В. Палладиным с сотр. в различных лабораториях. Препарат был назван викасолом (сокращенное от Vitaminum K solubile).

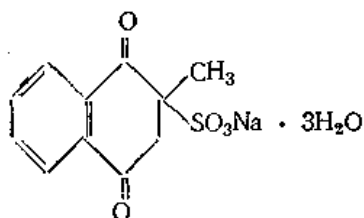
Синтез викасола осуществляют из β-метилнафталина, который является продуктом производства коксохимической промышленности.

Метилнафталин окисляют оксидом хрома (VI) до 2-метил-1,4-нафтохинона (менадиона). Менадион переводят в растворимое состояние введением гидрофильной сульфогруппы.

Схема синтеза:



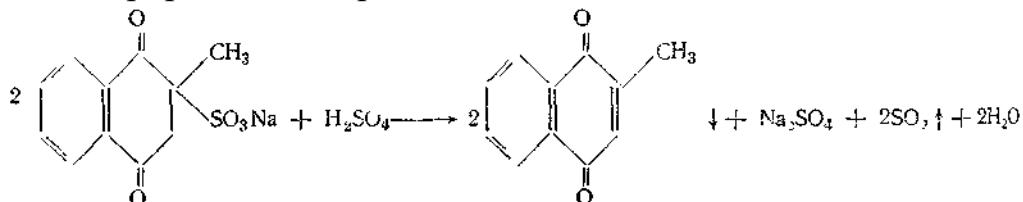
Vikasolum



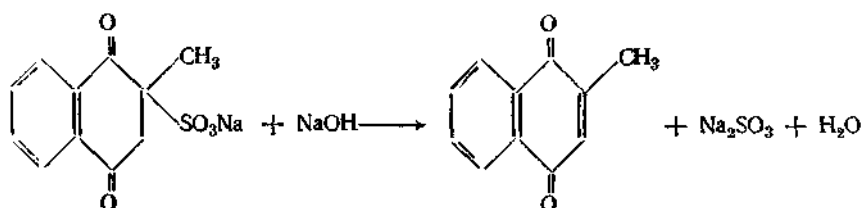
2,3-дигидро-2-метил-1,4-нафтохинон-2-сульфонат натрия

По физическим свойствам викасол подобен другим соединениям с гидрофильными группами). Он легко растворим в воде, но мало растворим в органических растворителях.

Подлинность викасола по НД устанавливают, обнаруживая ион натрия (по окрашиванию бесцветного пламени в желтый цвет) и оксид серы (IV) при действии концентрированной серной кислотой:



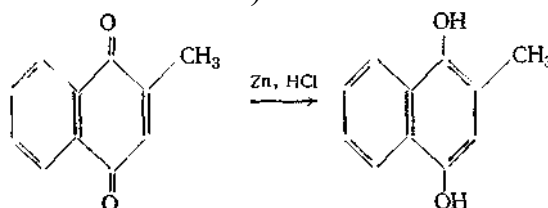
Для испытания **подлинности и количественного определения** используют реакцию разрушения викасола в щелочной среде. Сущность этого процесса заключается в образовании сульфита натрия и 2-метил-1,4-нафтохинона;



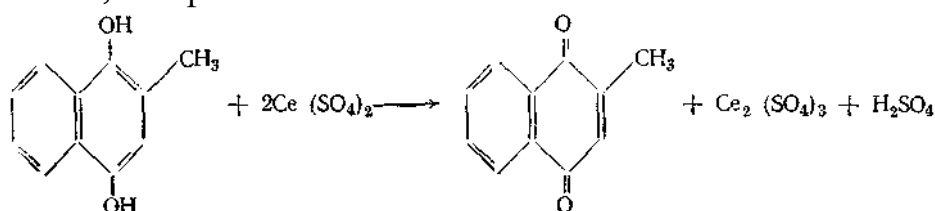
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		044-55/
«Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 19 беті

В результате этой реакции выпадает осадок, который извлекают хлороформом, очищают от примесей и устанавливают температуру плавления полученного 2-метил-1,4-нафтохинона (104-107°C), подтверждая таким образом подлинность викасола.

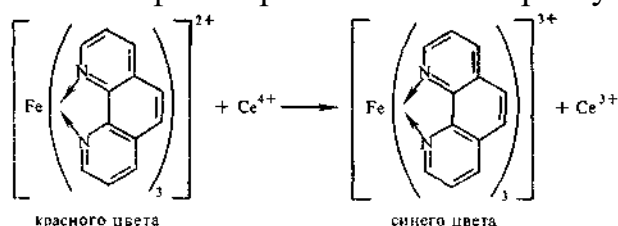
Количественное определение викасола по НД основано на восстановлении извлеченного из навески 2-метил-1,4-нафтохинона цинковой пылью (в присутствии соляной кислоты):



Полученный 1,4-диокси-2-метилнафталин затем титруют 0,1 н. раствором сульфата церия (IV) в присутствии индикатора о-фенантролина. Сульфат церия (IV) вновь окисляет 1,4-диокси-2-метилнафталин в кислой среде до 2-метил-1,4-нафтохинона:



В эквивалентной точке о-фенантролин меняет окраску:



Титруют до зеленого окрашивания, которое появляется вследствие очертания синего цвета комплекса с желтым раствором титранта.

Викасол применяют как препарат группы витамина К в качестве

специфического лечебного средства при капиллярных и других

кровотечениях, в предперационный период, перед родами Вводят внутрь

по 0,015—0,03 г или внутримышечно по 1 мл 1%-ного раствора.

Викасол хранят по списку Б, в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 20 беті

Иллюстративный материал:

- ссылка на лекцию:

https://drive.google.com/file/d/1FiwiNtmyzncGt_8MVERGr6GRzSqm9ED2/view?usp=sharing

- раздаточные материалы;

- презентация Microsoft Power Point.

Литература

основная:

на русском языке:

1. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том I: - Алматы: «Эверо», 2015.-572 с.
2. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, том II:- Алматы: «Эверо», 2015.-640с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы:«Жибек жолы», 2008.-Том 1.- 592с.
4. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы:«Жибек жолы», 2009.-Том 2.- 804с.
5. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы:«Жибек жолы», 2014.-Том 3.-729с.
6. Контроль качества и стандартизация ЛС: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: I МГМУ; - Шымкент: ЮКГФА, 2015. - 285 с.
7. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-Шымкент: «Әлем», 2015.- 249 с.
8. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
9. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В. Раменской.-М.: Пилот, 2016.-352 с.
10. Фармакопея ЕАЭС. – Москва, 2021.-566 с.
11. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с
12. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418 p.
13. Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textboor for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 21 беті

на казахском языке:

1. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы: «Эверо», 2015.-592 б.
2. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Эверо», 2015.-602б.
3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.-1 Т.-592б.
4. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.-2 Т.-804б.
5. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.
6. Краснов, Е. А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде : оқу құралы = Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 704 с
7. Ордабаева С.К. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент: «Әлем».- 2018.-92 с.

дополнительная:

1. Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент, 2012.- 175с.
2. Краснов, Е. А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
3. Ордабаева С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.-Шымкент: «Әлем», 2015. – 84 с.
4. Турсубекова, Б. И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Эверо», 2016. - 120 бет. С
5. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
6. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
7. Georgiyants V.A., Bezugly P.O., Burian G.O., Abu Sharkh A.I., Taran K.A. Pharmaceutical chemistry. Lectures for English-speaking students: Ph24 the study guide for students of higher schools – Kharkiv: NUPh; Original, 2013. – 527 p.

Контроль

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 22 беті

1. Медицинское значение соединений, производных фенолов, хинонов. Физические свойства, растворимость ЛС, производных фенолов, хинонов, нафтохинонов.
2. Особенности химической структуры ЛС, производных фенолов, хинонов, нафтохинонов. Общие и отличительные химические свойства.
3. Общие реакции идентификации препаратов, производных фенолов, хинонов, нафтохинонов как органических соединений.
4. Специфические реакции идентификации препаратов, производных фенолов, хинонов, нафтохинонов как органических соединений.
5. Характеристика примесей, предусмотренных НД в зависимости от способов получения и других процессов (окисления, гидролиза и др.)
6. Показатели качества препаратов, производных фенолов, хинонов, нафтохинонов по физическим свойствам (растворимость, температура плавления, и др).
7. Почему фенол чистый не применяют внутрь?
8. Почему на лекарственные препараты группы фенолов проводят испытания на «кислотность или щелочность», «прозрачность и цветность»?
9. Какие изменения претерпевает фенол в процессе неправильного хранения? Напишите реакции определения специфических примесей.
10. Методы количественного определения ЛС, производных фенолов, хинонов.
11. Предпосылки создания синтетического аналога витаминов группы К -0 викасола. Способы получения, требования к чистоте.
12. Физические и химические свойства викасола, требования к качеству, методы анализа.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 23 беті

Лекция №2

Тақырыбы: Ароматтық қышқылдар. Фенол, фенилсірке және фенилпропион қышқылдарының туындылары

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных фенолокислот, фенилпропионовой и фенилуксусной кислот и их производных, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

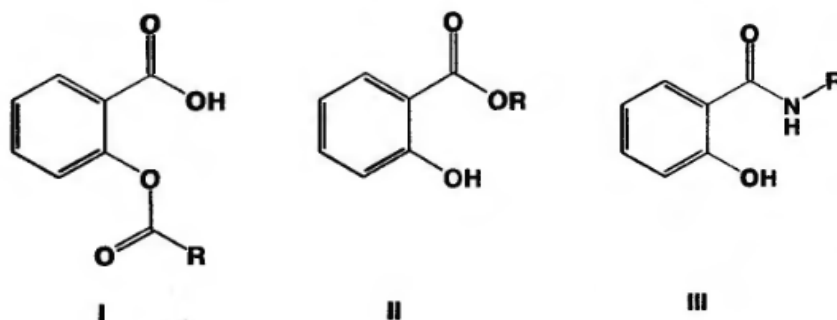
План:

1. Производные фенолокислот:
 - Способы получения и применение.
 - Требования к качеству, методы анализа.
 - Типы возможных химических превращений и требования к чистоте препарата.
 - Химические основы стабилизации.
2. Производные фенилпропионовой и фенилуксусной кислот:
 - Требования к качеству, методы анализа.
 - Применение в медицине. Связь между строением и фармакологическим действием. Химические превращения и поиск новых НПВС.

Производные фенолокислот

К производным фенолокислот относятся сложные эфиры салициловой кислоты и производные амида салициловой кислоты. Высокая реакционная способность салициловой кислоты позволяет получить сложные эфиры как за счет взаимодействия фенольного гидроксила с органическими кислотами (I), так и за счет карбоксильной группы - со спиртами или фенолами (II), а ее взаимодействие с аминами лежит в основе получения производных амида салициловой кислоты (III):

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 24 беті

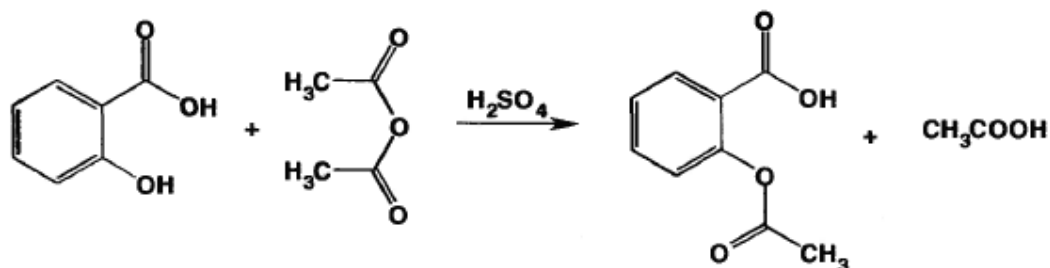


2.2.1 Сложные эфиры салициловой кислоты

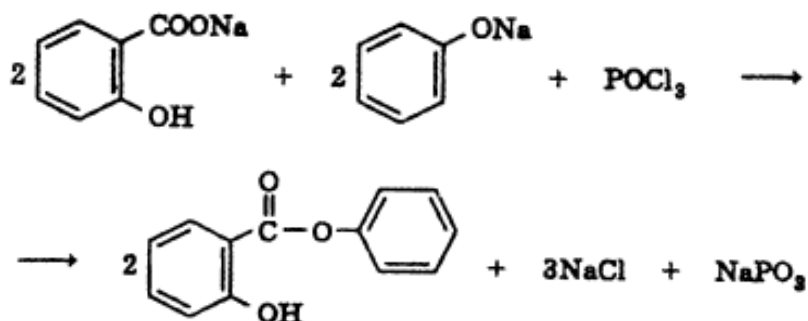
К производным сложных эфиров салициловой кислоты относятся кислота ацетилсалициловая и фенолсалицилат.

Получение

В основе промышленного синтеза кислоты ацетилсалициловой лежит реакция этерификации салициловой кислоты и уксусного ангидрида при нагревании в присутствии концентрированной серной кислоты:



Фенолсалицилат получают, нагревая смесь салицилата натрия, фенолята натрия и трихлороксида фосфора (V) по схеме:

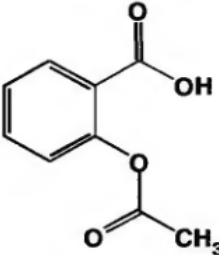
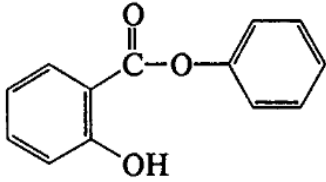


Требования к качеству и методы анализа

Кислота ацетилсалициловая и фенолсалицилат представляют собой белые кристаллические порошки или бесцветные кристаллы

со слабым запахом. Ацетилсалициловая кислота мало растворима в воде, легко - в спирте, фенолсалицилат в воде практически не растворим, растворим в спирте, оба препарата растворимы в растворах едких щелочей, по разному растворимы в хлороформе и эфире.

Таблица 21 - Лекарственные препараты

Латинское, рациональное название	Описание, физические свойства и константы
Acidum acetylsalicylicum <i>салициловый эфир уксусной кислоты</i> 	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом, слабокислого вкуса. Во влажном воздухе постепенно гидролизуются с образованием уксусной и салициловой кислот. Мало растворим в воде, легко растворим в спирте, растворим в хлороформе, эфире, в растворах едких и углекислых щелочей. Т. пл. 143 °С (мгновенный метод).
Phenylii salicylas <i>Фениловый эфир салициловой кислоты</i> 	Белый кристаллический порошок или мелкие бесцветные кристаллы со слабым запахом. Практически не растворим в воде, растворим в спирте и растворах едких щелочей, легко растворим в хлороформе, очень легко в эфире. Т. пл. 42-43 °С

Идентификацию кислоты ацетилсалициловой и фенолсалицилата проводят по температуре плавления, ИК- и УФ-спектрам. ИК-спектры препаратов, взятых в виде дисков с калия бромидом должны полностью совпадать с полосами поглощения прилагаемых к НД спектров стандартных образцов в области 4000-400 см⁻¹.

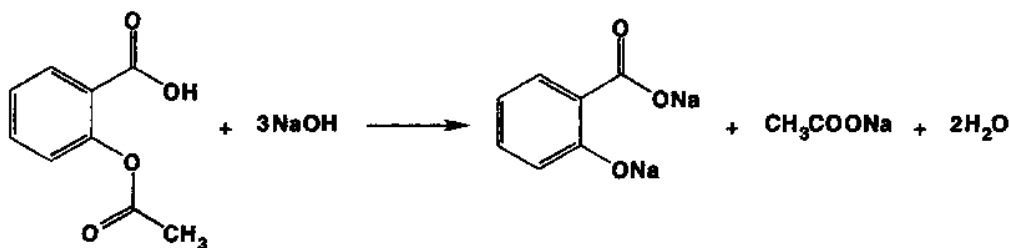
УФ-спектр 0,007%-ного раствора кислоты ацетилсалициловой в хлороформе имеет в УФ-области один максимум поглощения при длине волны 278 нм, а УФ-спектр 0,001%-ного раствора в 0,1 М растворе серной кислоты - два максимума при 228 и 276 нм и один минимум поглощения при 257 нм.

Таблица 22 - Спектральные характеристики лекарственных веществ

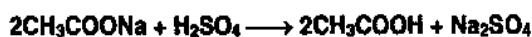
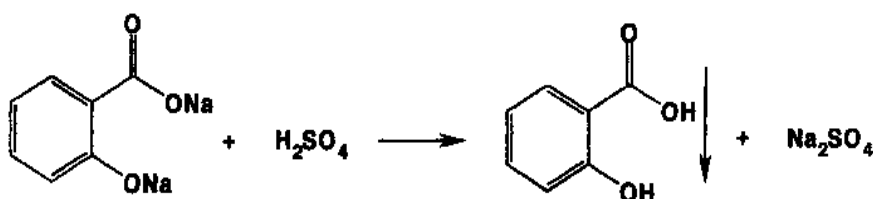
Лекарственное вещество	Растворитель	Концентрация, %	λ_{max} , нм
Кислота ацетилсалициловая	хлороформ	0,007	278±2
	0,1 М серная кислота	0,001	228±2, 276±2

Гидролитическое расщепление. Подлинность препаратов подтверждают по продуктам гидролиза. Для этого необходимо провести предварительный гидролиз препаратов в кислой или щелочной среде.

Кислоту ацетилсалициловую подвергают гидролизу в щелочной среде:

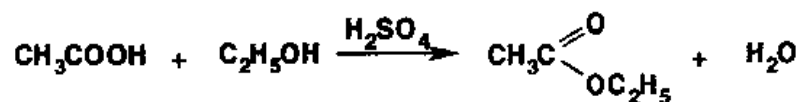


При последующем подкислении разведенной серной кислотой наблюдается образование белого кристаллического осадка салициловой кислоты:



Остаток уксусной кислоты, содержащейся в фильтрате,

обнаруживают с помощью этанола и концентрированной серной кислоты, при этом образуется этилацетат с характерным запахом свежих яблок:



Салициловую кислоту, содержащуюся в осадке, растворяют в этаноле и идентифицируют с помощью хлорида железа (III) по образованию фиолетового окрашивания.

Кислотный гидролиз кислоты ацетилсалициловой проводят с помощью концентрированной серной кислоты и воды, после которого ощущается запах уксусной кислоты. Остаток салициловой кислоты обнаруживают по реакции конденсации с раствором формальдегида, образуется метилен-бис-салициловая кислота розово-красного цвета.

Кислотные свойства фенолсалицилата и кислоты ацетилсалициловой лежат в основе образования солей со щелочами. В отличие от фенолсалицилата кислота ацетилсалициловая реагирует с натрия гидрокарбонатом за счет наличия в структуре свободной карбоксильной группы, но не образует комплекса с железом хлоридом. Тогда как фенолсалицилат после растворения в водно-спиртовом растворе (в воде растворим плохо) с железом хлоридом (III) образует комплекс фиолетового цвета.

Препараты вступают в реакцию образования индофенолов, окраска которых зависит от условий реакций. Для этого препараты растворяют в растворе аммиака, добавляют хлорамин и нагревают, через несколько минут появляется окрашивание, изменяющееся от добавления кислот.

Таблица 23 – Окрашка индофенолов

Лекарственное вещество	Без добавления кислот	При последующем добавлении кислот
Кислота ацетилсалициловая	светло-желтая	белый осадок

Фенилсалицилат	зеленая	розовая
----------------	---------	---------

После помещения препаратов на предметное стекло смачивают несколькими каплями 1 % раствора натрия нитрита в кислоте серной концентрированной, при этом наблюдается окрашивание, изменяющееся при добавлении раствора щелочи.

Таблица 24 – Окраска индофенолов

Лекарственное вещество	Без добавления щелочи	При последующем добавлении щелочи
Кислота ацетилсалициловая	желтая	сиреневая
Фенилсалицилат	красно-коричневая, переходящая в сине-зеленую	вишнево-красная

При анализе чистоты субстанции кислоты ацетилсалициловой определяют продукты или полупродукты синтеза. ГФ РК рекомендует определение родственных примесей (салицилсалициловую кислоту и ацетилсалициловый ангидрид) методом жидкостной хроматографии с УФ-детектором при аналитической длине волны 237 нм. Подвижной фазой служит система растворителей из кислоты фосфорной, ацетонитрила и воды в соотношении 2:400:600.

Метод ВЭЖХ рекомендует ГФ РК для определения примеси салициловой кислоты в желудочных и кишечнорастворимых таблетках ацетилсалициловой кислоты. Хроматографирование проводят в колонке, заполненной силикагелем октилсилильным, с подвижной фазой состава ацетонитрил-кислота уксусная (20:80). Используют УФ-детектор, измерения проводят при длине волны 280 нм.

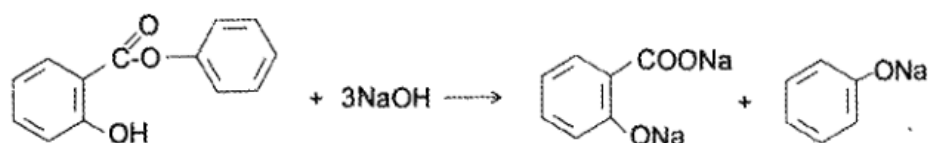
Определение примеси салициловой кислоты проводят также фотоколориметрическим методом по цветной реакции с железоаммониевыми квасцами, измерения проводят длине волны 520 нм.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 29 беті

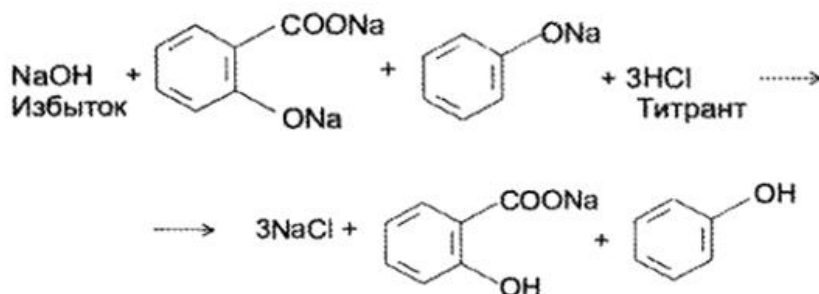
В фенилсалицилате не должно быть примесей кислоты салициловой, натрия салицилата и фенола. Для их обнаружения препарат встряхивают с водой, при этом примеси растворяются в воде и при добавлении раствора железа (III) хлорида раствор окрашивается в фиолетовый цвет.

Обнаруживают также органические примеси, примеси веществ, нерастворимых в растворе карбоната натрия, остаточные растворители и др.

Количественное определение. Общим для определения кислоты ацетилсалициловой и фенилсалицилата является метод нейтрализации (обратный способ). Для этого проводят щелочной гидролиз сложного эфира в течение 1,5 часа с обратным холодильником с помощью избытка 0,5 М натрия гидроксида (не содержащего карбонатов):



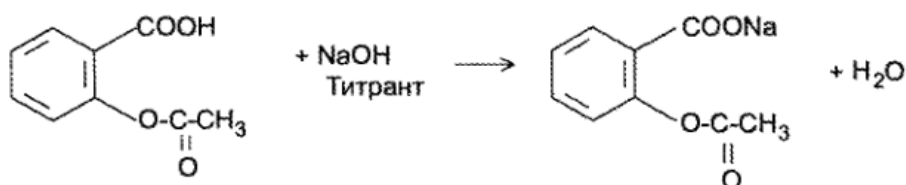
Избыток титрованного раствора щелочи, натрия фенолята, динатриевой соли салициловой кислоты оттитровывают 0,5 М раствором кислоты хлороводородной, индикатор - бромкрезоловый пурпурный. Изменение окраски индикатора происходит при переходе динатриевой соли салицилата в мононатриевую соль (рН - нейтральная):



Параллельно проводят контрольный опыт.

Для количественного определения кислоты ацетилсалициловой НД рекомендует прямой метод нейтрализации без предварительного гидролиза:

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 30 беті



Для предотвращения гидролиза кислоту ацетилсалициловую растворяют в нейтрализованном и охлажденном до 8-10°C этаноле и титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин).

Разработаны методики спектрофотометрического определения кислоты ацетилсалициловой и других сложных эфиров салициловой кислоты непосредственным и дифференциальным методами, в основу которых положены результаты исследования УФ-спектров поглощения растворов препаратов в различных растворителях: вода, этанол, хлороформ, дихлорэтан, 0,1 М раствор гидроксида натрия (С.Г. Тираспольская).

Для идентификации и количественного определения фенилсалицилата может быть использован флюориметрический метод, который основан на реакции препарата с алюминия хлоридом в кислой среде (рН 2,5-3,0). При этом наблюдается спектр возбуждения в области 240-400 нм с максимумом 360 нм, а спектр флюоресценции - в области 340-480 нм с максимумом 420 нм. Методика специфична для фенилсалицилата, поэтому может быть использована для его количественного определения в лекарственных формах.

ГФ РК для количественного определения ацетилсалициловой кислоты в таблетках (желудочных и кишечнорастворимых) рекомендует метод ВЭЖХ при условиях, описанных в данном разделе для определения примеси салициловой кислоты в лекарственных препаратах.

Применение

Кислоту ацетилсалициловую применяют внутрь в качестве противоревматического, противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего средства по 0,25-0,5 г 3-4 раза в день. Исследования последних лет показали, что кислота

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	130 беттің 31 беті	

ацетилсалициловая в малых дозах оказывает также антитромботическое действие, так как угнетает агрегацию тромбоцитов.

Кислоту ацетилсалициловую называют лекарством XX века. Считают, что указанным ее «лечебный потенциал» не исчерпан. Однако она не лишена побочных явлений, т.к. раздражает слизистую оболочку желудка, может вызвать кровотечение, аллергические реакции и др.

Хранение

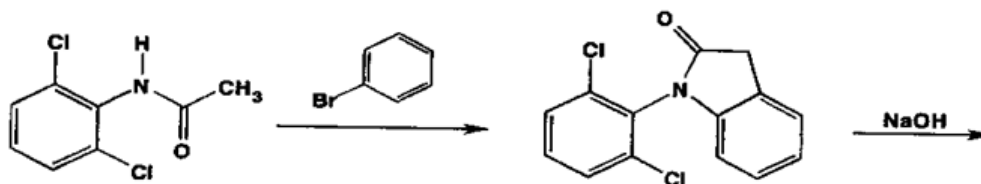
Кислоту ацетилсалициловую хранят в сухом месте, в хорошо укупоренной таре. Она устойчива в сухом воздухе, во влажном - постепенно гидролизуется с образованием кислот уксусной и салициловой.

Производные фенилуксусной и фенилпропионовой кислот

Производное фенилуксусной кислоты диклофенак, применяемый в медицине в виде натриевой соли, и фенилпропионовой кислоты – ибупрофен относятся к числу современных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Получение

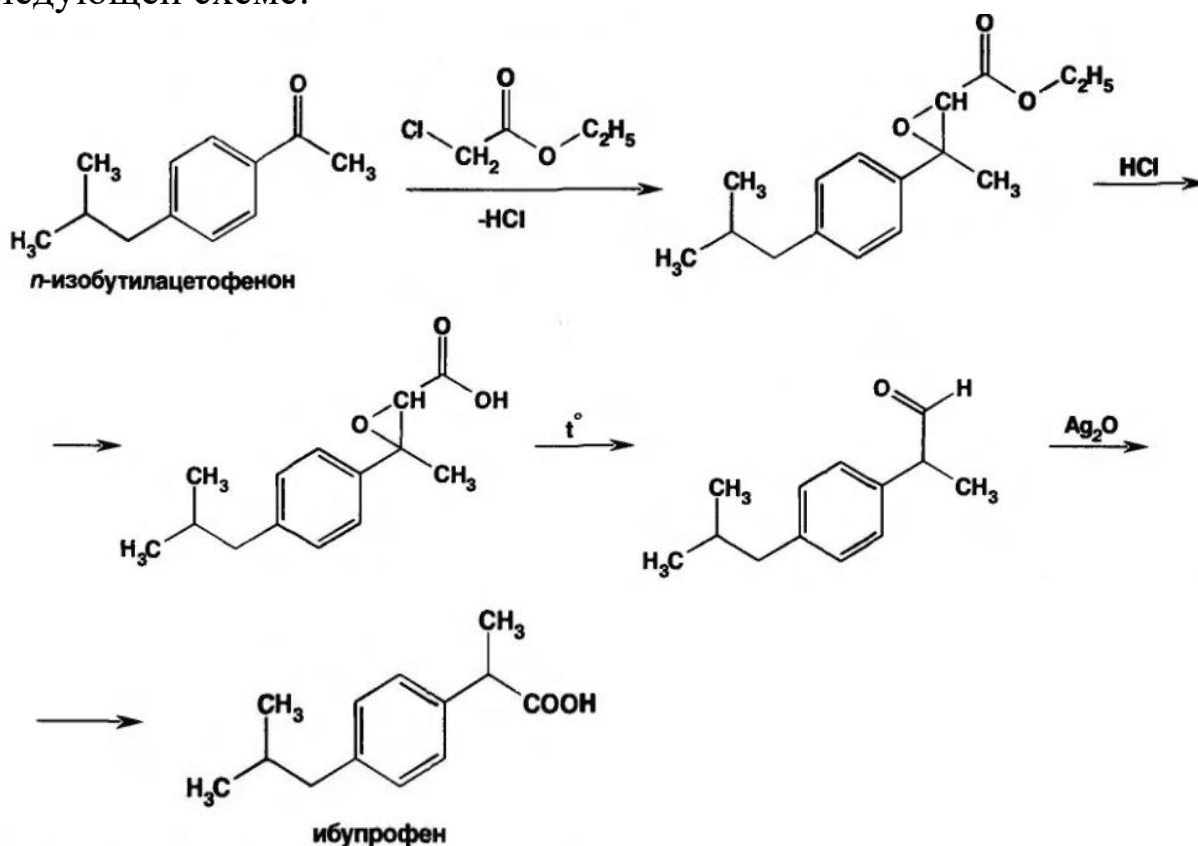
Синтез натрия диклофенака осуществляют из 2,6-дихлорацетанилида и бромбензола. Образующийся N-(2,6-дихлорфенил)-индолинона-2 подвергают щелочному гидролизу:



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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 32 беті



Ибупрофен синтезируют из *n*-изобутилацетофенона по следующей схеме:

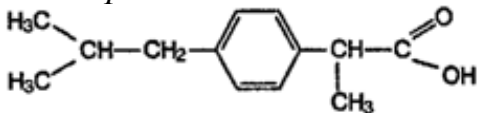
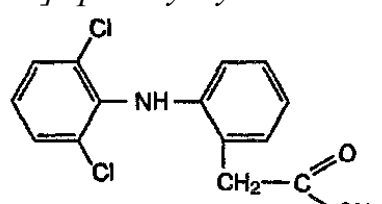


В ГФ РК включены ФС на субстанции диклофенака натрия и ибупрофена, на лекарственные препараты диклофенака натрия в виде геля, раствора для инъекции, суппозиторий и таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, а также на таблетки ибупрофена.

Таблица 27 - Лекарственные препараты

Латинское, рациональное название, химическая структура	Описание, физические свойства и константы
--	---

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 33 беті

Ibuprofenum (±)-2-(4-изобутилфенил)- пропионовая кислота 	Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Практически не растворим в воде, легко растворим в ацетоне, метаноле и метиленхлориде. Т.пл. 75-78°C.
Diclofenac-Natrium натриевая соль o-[(2,6-дихлорфенил)- амино]-фенилуксусной кислоты 	Кристаллический порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Умеренно растворим в воде, легко растворим в метаноле, растворим в 96 % спирте, мало растворим в ацетоне. Т.пл. около 280°C с разложением.

Требования к качеству и методы анализа

По физическим свойствам натрия диклофенак и ибупрофен - белые или почти белые кристаллические вещества, диклофенак натрия может иметь желтоватый оттенок. Ибупрофен, являющийся органической кислотой, легко растворим в органических растворителях (ацетоне, метаноле, метиленхлориде, этаноле, эфире, хлороформе), практически не растворим в воде. Натрия диклофенак умеренно растворим в воде, легко растворим в метаноле, в растворим в этаноле, мало растворим в ацетоне практически не растворим в хлороформе.

Подлинность лекарственных препаратов подтверждают по температуре плавления, ИК- и УФ-спектрам.

ИК-спектры натрия диклофенака и ибупрофена, снятые в области 4000-400 см⁻¹ должны полностью соответствовать ИК-спектрам стандартных образцов лекарственных веществ.

УФ-спектры натрия диклофенака и ибупрофена используют для их идентификации и количественного определения. УФ-спектр раствора натрия диклофенака в 0,1 М растворе натрия гидроксида имеет максимум поглощения при 276 нм и минимум при 249 нм.

УФ-спектр поглощения ибупрофена в 0,1 М растворе натрия гидроксида имеет два максимума при 264, 272 нм и плечо от 257 до 261 нм. ГФ РК регламентирует измерить отношение оптической

плотности в максимуме при длине волны 264 нм к оптической плотности в плече при длине волны 258 нм, которое должно быть от 1.20 до 1.30. Отношение оптической плотности в максимуме при длине волны 272 нм к оптической плотности в плече при длине волны 258 нм должно быть в пределах 1.00-1.10.

Таблица 28 - Спектральные характеристики лекарственных веществ

Лекарственное вещество	Растворитель	Концентрация, %	λ_{max} , нм
Натрия диклофенак	вода	0,002	276±2
Ибупрофен	0,1 М натрия гидроксид	0,002	264±2, 272±2, плечо: 257-261

Одним из методов, рекомендуемых ГФ РК для идентификации ибупрофена, является ТСХ. В качестве подвижной фазы используют систему растворителей из кислоты уксусной безводной, этилацетата и гексана (5:24:71). Детектируют хроматограмму УФ-хроматоскопом при длине волны 365 нм.

Метод ТСХ использует ГФ РК для идентификации диклофенака натрия в лекарственных препаратах: геле, растворе для инъекции, суппозиториях и таблетках, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Подвижной фазой во всех случаях служит смесь аммиака концентрированного, метанола и этилацетата (10:10:80). Пластинку просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Химические свойства диклофенака натрия и ибупрофена лежат в основе реакций идентификации препаратов. Наличием вторичного атома азота в молекуле натрия диклофенака обусловлены реакции солеобразования и комплексообразования. При добавлении к нейтральному раствору натрия диклофенака по 2 капли растворов солей тяжелых металлов: 2% нитрата серебра, 3% хлорида железа (III), 10% сульфата меди (II) выпадает соответственно белый, желто-коричневый, светло-зеленый осадок.

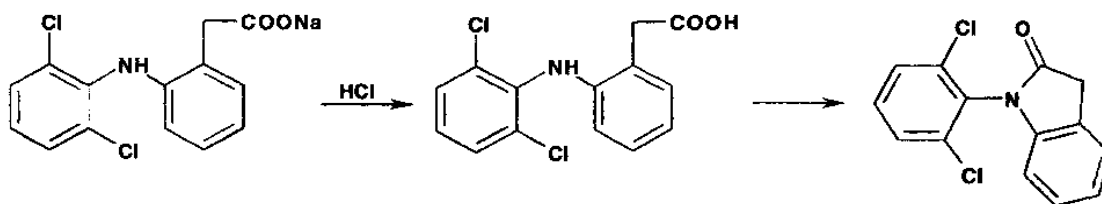
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		044-55/
«Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 35 беті

Окислительно-восстановительные свойства лежат в основе реакции с концентрированной серной кислотой - кристаллы натрия диклофенака приобретают малиновое окрашивание (реакцию выполняют на часовом стекле). Цветные реакции окисления под действием раствора дихромата калия, нитрита натрия, перманганата калия, йодата калия в присутствии концентрированной серной кислоты также используются для идентификации натрия диклофенака.

Зелено-белое кольцо образуется при наплаивании на раствор натрия диклофенака раствора формальдегида в среде концентрированной серной кислоты за счет образования продукта конденсации по ароматическому циклу диклофенака и последующему окислению образовавшегося продукта.

Ковалентно-связанные атомы хлора в молекуле диклофенака натрия обнаруживают после минерализации. Для этого препарат прокалывают в тигле и растворяют содержимое тигля в воде, к фильтрату добавляют серебра нитрат в азотнокислой среде, образуется белый творожистый осадок хлорида серебра. Диклофенак-натрий дает характерную реакцию на ион натрия (окрашивание пламени горелки в желтый цвет).

Кислотный гидролиз натрия диклофенака с помощью разведенной хлороводородной кислоты приводит к выпадению белого осадка 2-[2,6-(дихлорфенил)-амино]-фенилуксусной кислоты, которая частично превращается в индолинон:



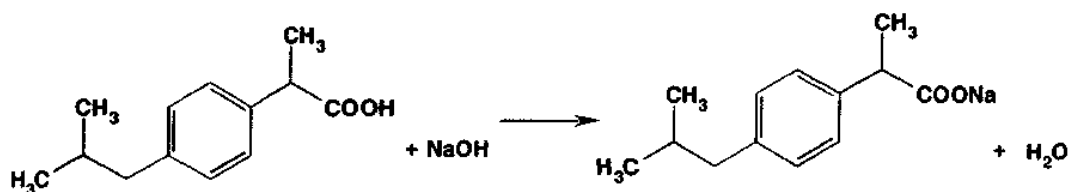
Доброкачественность натрия диклофенака устанавливают по наличию примесей промежуточных продуктов синтеза: [2-(2,6-дихлорфенил)-амино]фенилуксусной кислоты и N(2,6-дихлорфенил)индолинона-2. Определение проводят методом ВЭЖХ, в качестве подвижной фазы используют смесь метанола и фосфатного буферного раствора с pH 2,5 в соотношении 66:34,

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 36 беті

измерения проводят с УФ-детектором при длине волны 254 нм. В препарате также определяют наличие остаточных растворителей.

Наличие родственных примесей в ибупрофене устанавливают методом ВЭЖХ с УФ-детектором и подвижной фазой, состоящей из кислоты фосфорной, ацетонитрила и воды (0,5:340:600). В препарате также определяют обнаруживаемую примесь F (3-[4-(2-метилпропил)фенил]пропановая кислота) методом ГЖХ с пламенно-ионизационным детектором. В метанольном растворе препарата определяют угол оптического вращения, который должен быть от $-0,05^\circ$ до $+0,05^\circ$.

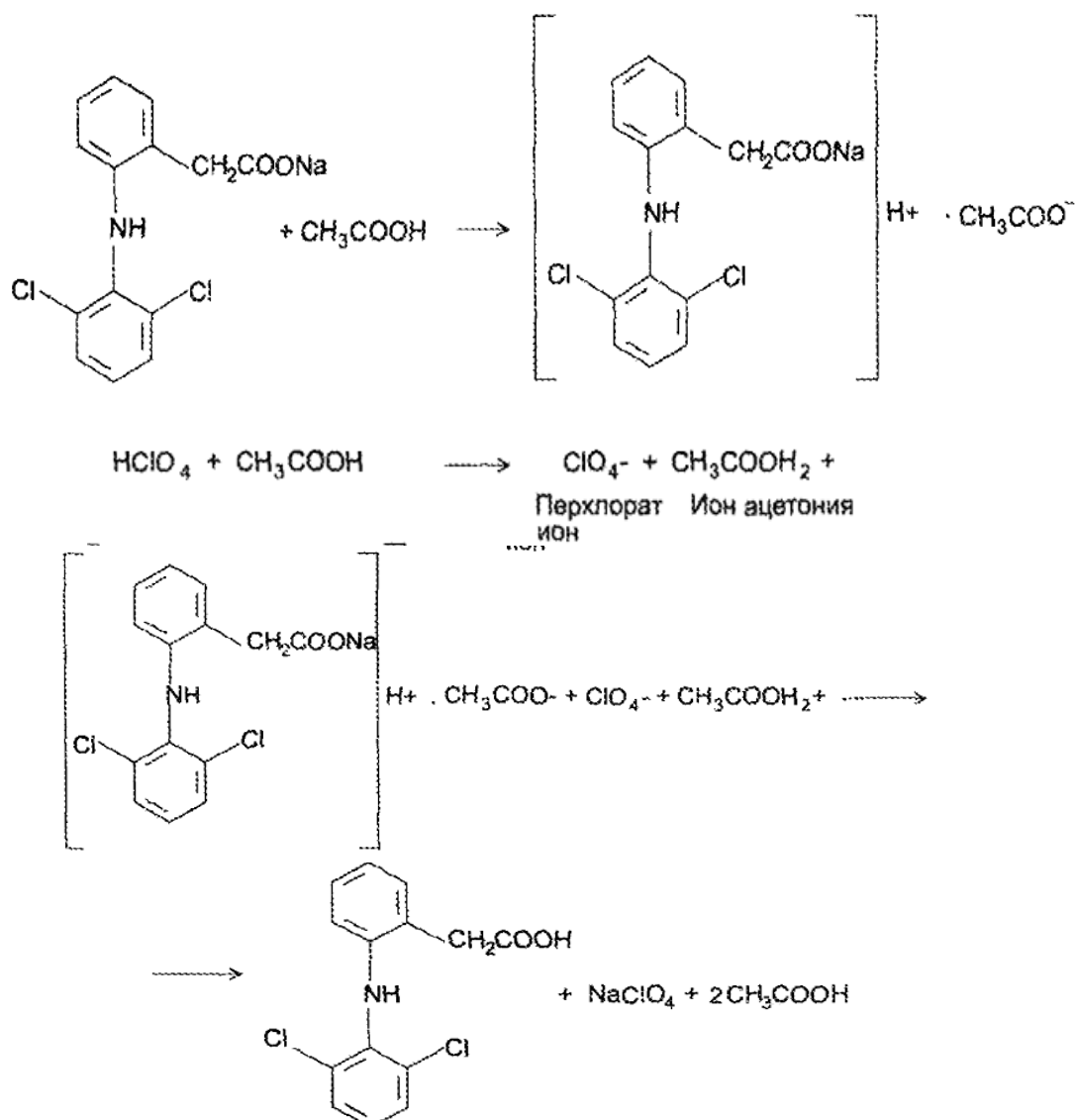
Количественное определение ибупрофена выполняют алкалиметрическим методом. После растворения в предварительно нейтрализованном этаноле титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин):



В титранте не должно быть примеси карбонатов. Параллельно проводят контрольный опыт без исследуемого вещества.

Для количественного определения ибупрофена используют метод ВЭЖХ с подвижной фазой состава: хлоруксусная кислота-раствор аммиака-ацетонитрил, детектируют при длине волны 254 нм.

Натрия диклофенак определяют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты, титрантом является 0,1 М раствор хлорной кислоты, в качестве индикатора используют кристаллический фиолетовый. Точку эквивалентности устанавливают потенциометрическим методом:



По ГФ РК количественное определение таблеток ибупрофена и кишечнорастворимых таблеток диклофенака натрия проводят методом ВЭЖХ. Другие лекарственные препараты (гель, раствор для инъекции, суппозитории) раствора диклофенака натрия в 0,1 М растворе натрия гидроксида проводят методом абсорбционной спектрофотометрии.

Применение

Натрия диклофенак и ибупрофен обладают противовоспалительной, анальгезирующей, жаропонижающей активностью. Их применяют при ревматоидном и других артритах, артрозах, а также при болевом синдроме (невралгии, миалгии).

OÑTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 38 беті

Натрия диклофенак выпускают в виде 2,5%-ного раствора для инъекции в ампулах по 3 мл, таблеток по 0,025 г, таблеток-ретард по 0,1 г; суппозиторийев, гелей и мазей для наружного применения. Ибупрофен - в виде таблеток по 0,2 г.

Хранение

Хранят лекарственные вещества по списку Б, в сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре, в хорошо укупorenной таре.

Иллюстративный материал:

- раздаточные материалы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература

основная:

1. Арзамасцев А.П.. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр.-М.:ГЭОТАР-Медиа.-2006. - 640с.
2. Арыстанова Т.А. Общая фармацевтическая химия: учебное пособие.- Алматы: Эверо.-2013.-238с.
3. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, том I: - Алматы, изд. «Эверо», 2015.-572 с.
4. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, том II: - Алматы, изд. «Эверо», 2015.-640с.
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 4-е изд., перераб. и доп.-М.: МЕДпресс-информ.-2007.- 624с.
6. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том 1.- 592с.
7. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.- 804с.
8. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2014.-Том 3.-729с.
9. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-2012.-250 с.
10. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
11. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В. Раменской.-М.: Пилот.-2016.-352 с.
12. British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 39 беті

13. European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
14. Japanese Pharmacopoeia, 16th edition.- 2013.
15. International Pharmacopoeia, 5th ed. – Geneva: WHO.- 2015.
16. The United States Pharmacopeia, 38 National Formulary 33.-2015.

дополнительная:

1. Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент.-2012.- 175с.
2. Ордабаева С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.-Шымкент: «Элем». 2015. – 84 с.
3. Ордабаева С.К. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания и стандартизации лекарственных препаратов препаратов глицирризиновой кислоты: дисс. на соиск. уч. степ. д. фарм. н.- Шымкент, 2006.-231с
4. Georgiyants V.A., Bezugly P.O., Burian G.O., Abu Sharkh A.I., Taran K.A. Pharmaceutical chemistry. Lectures for English-speaking students: Ph24 the study guide for students of higher schools – Kharkiv: NUPh; Original, 2013. – 527 p.

Контроль

1. Способы получения лекарственных препаратов, производных фенолокислот, фенилуксусной и фенилпропионовой кислот.
2. Связь между строением и фармакологическим действием в ряду производных фенолокислот, фенилуксусной и фенилпропионовой кислот. Применение в медицине.
3. Физические и химические свойства кислоты ацетилсалициловой, фенилсалицилата, ибупрофена, ортофена.
4. Требования к качеству, методы контроля и стандартизация кислоты ацетилсалициловой, фенилсалицилата.
5. Каким методом определяют кислотность и щелочность лекарственных препаратов, производных фенолокислот?
6. Требования к качеству, методы контроля и стандартизация ибупрофена, ортофена.
7. Общие и частные специфические реакции идентификации кислоты ацетилсалициловой, фенилсалицилата, ибупрофена, ортофена.
8. Методы количественного определения кислоты ацетилсалициловой, фенилсалицилата, ибупрофена, ортофена.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 40 беті

Лекция №3

Тақырыбы: Ароматтық аминқышқыл дар және олардың туындылары

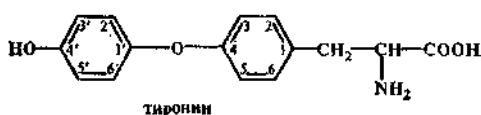
Мақсаты: Студенттерге ароматтық және арилалифаттық амин қышқылының иодталған туындылары дәрілік препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

Лекция тезісі

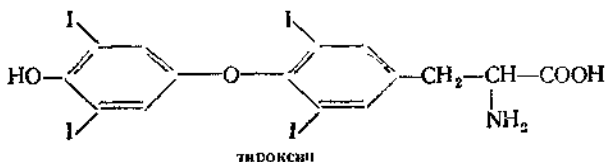
Жоспар:

- ароматтық және арилалифаттық амин қышқылының иодталған туындылары дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері
- ароматтық және арилалифаттық амин қышқылының иодталған туындылары дәрілік препараттарының фармакопоялық препараттары
- ароматтық және арилалифаттық амин қышқылының иодталған туындылары дәрілік препараттарының сапалық реакциялары
- ароматтық және арилалифаттық амин қышқылының иодталған туындылары дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтау, сақтау жағдайлары.

Қалқанша без гормондары. Тиронин туындылары қалқанша безде биологиялық белсенділік көрсетеді:



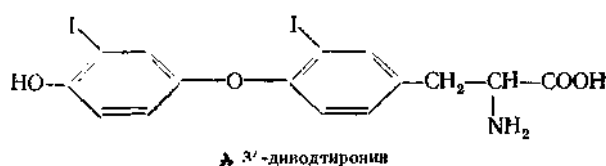
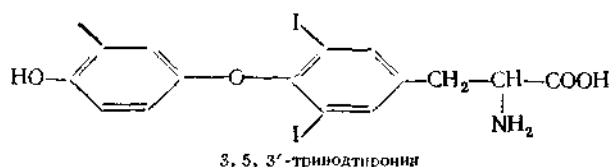
1919ж Кендалл ірі қара малдардың қалқанша безінен тирониннің тетраиод туындысын бөліп алған (оның химиялық құрылысы 1927ж анықталды). Бұл зат т и р о к с и н (3,5,3',5'-тетраиодтиронин) деп аталды:



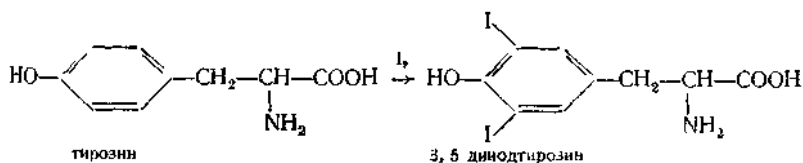
Молекуласындағы ассиметриялық көміртегі атомына байланысты екі оптикалық изомері кездеседі, оның ішінде L-тироксин d-изомеріне қарағанда 10 есе белсенді.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 41 беті

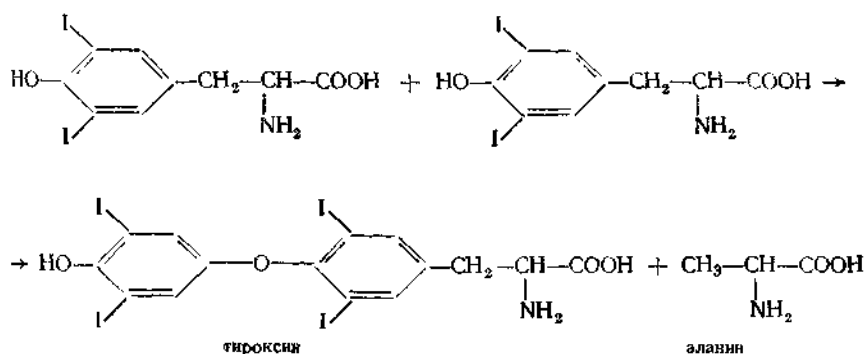
1952—1955 жж. жүргізілген зерттеулер қалқанша безде гормоналды белсенділікті тироксин ғана емес тирониннің иод туындыларының да көрсететіндігін дәлелдеді. Оның ішінде ең белсендісі - 3,5, 3'-трииодтиронин және 3,3'-дииодтиронин:



Бұл гормондардың ағзадағы биосинтезі ағзаға су және тамақ арқылы түсетін иод пен тирозиннен басталады. Алдымен тирозинді иодтау процесі жүреді:



Одан кейін 3,5-дииодтирозиннің екі молекуласы конденсирленеді:



Осы схемаға ұқсас қалқанша бездің басқа да гормондары биосинтезге ұшырайды.

Тиреоидин фармакопоялық препаратын малдың кептіріп, майсызданған қалқанша безін ұнтақтау арқылы алады. Препарат суда және басқа да еріткіштерде ерімейді. L -тироксин және L -3,5,3'-трииодтирониннен 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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 42 беті

Тиреоидиннің қасиеті

Препарат	Сипаттамасы
Thyreoidinum — тиреоидин	Сарғыш-сұр түсті ұнтақ, кептірілген жануарлар ұлпасының әлсіз иісі бар

Препараттың өзі екендігін құрамындағы ақзаттар және органикалық байланысқан иод бойынша анықтайды. Ақзатты анықтау препаратты натрий гидроксиді ерітіндісінде қайнатқанда сары түстің пайда болуымен сипатталады, одан ары сұйытылған күкірт қышқылын қосқанда ерітінді түссізденіп, ақ коллоидты тұнба түзіледі.

Органикалық байланысқан иодты анықтау үшін препаратты калий нитраты мен натрий карбонаты қоспасымен күйдіріп, бұзады. Түзілген иодидті сумен бөліп алып, қышқылды ортада тотығу реакциясымен (хлорлы су немесе хлорамин) анықтайды. Бөлінген иодты хлороформмен бөліп алып, хлороформ қабатын қызыл-күлгін түске бояуы бойынша анықтайды.

Тиреоидиннің сандық мөлшерін органикалық байланысқан иодтың құрамы бойынша анықтайды. Әдіс препаратты сутегі асқын тотығы мен концентрлі күкірт қышқылы қосындысымен бұзуға негізделген. Нәтижесінде иодидтер түзіліп, бөлшекті түрде иодатқа дейін тотығады. Иодидтердің иодатқа дейін тотығуы 5% калий перманганаты ерітіндісімен жүргізіледі:



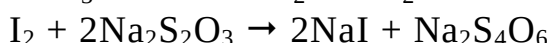
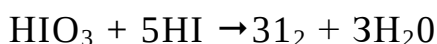
Калий перманганатының артық мөлшерін натрий нитритімен бұзады:



Нитриттердің артық мөлшерін мочеви́на көмегімен бұзады:



Тотықтырғыштарды бұзғаннан кейін ерітіндіде тиреоидиндегі иод мөлшеріне эквивалентті иодноват қышқылы қалады. Йодноват қышқылын иодометрия әдісімен анықтайды:



OÑTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 43 беті

Препарат құрамында 0,17—0,23% органикалық байланысқан иод болады.

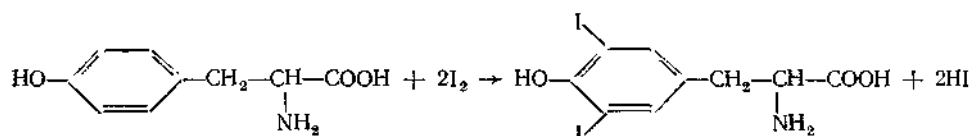
Тиреоидин Б тізіміне жатады, қоңыр түсті, жақсы жабылған ыдыста, салқын және құрғақ жерде сақталады, себебі препарат ыдырап, иодидтер түзілуі мүмкін.

Тиреоидин қалқанша бездің гипофункциясы кезінде пайда болатын микседема, гипотиреоз, кретинизм, семіздік, спорадикалық немесе эндемиялық зоб және т.б. ауруларда қолданылады.

Қалқанша без гормондарының синтетикалық аналогтары

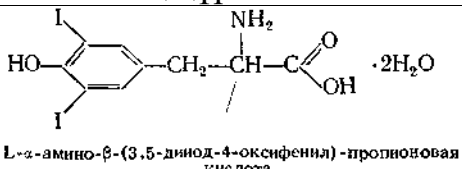
Қалқанша без гормондарының синтетикалық аналогтарының ішінде медицинада қолданылатын — дииодтирозин препараты. Фармакологиялық әсері бойынша тироксиннің антагонисті болып табылады.

Дииодтирозинді құрамында калий иодидінде еріген иод ерітіндісі бар аммиак ерітіндісінде тирозинді ерітіп, синтездеген:



Дииодтирозин қиыршықты зат, суда, спирте қиын ериді, басқа органикалық еріткіштерде іс жүзінде ерімейді. Ввиду наличия в молекуле Карбоксил және фенол топтарына байланысты препарат сілті ерітіндісінде жеңіл ериді.

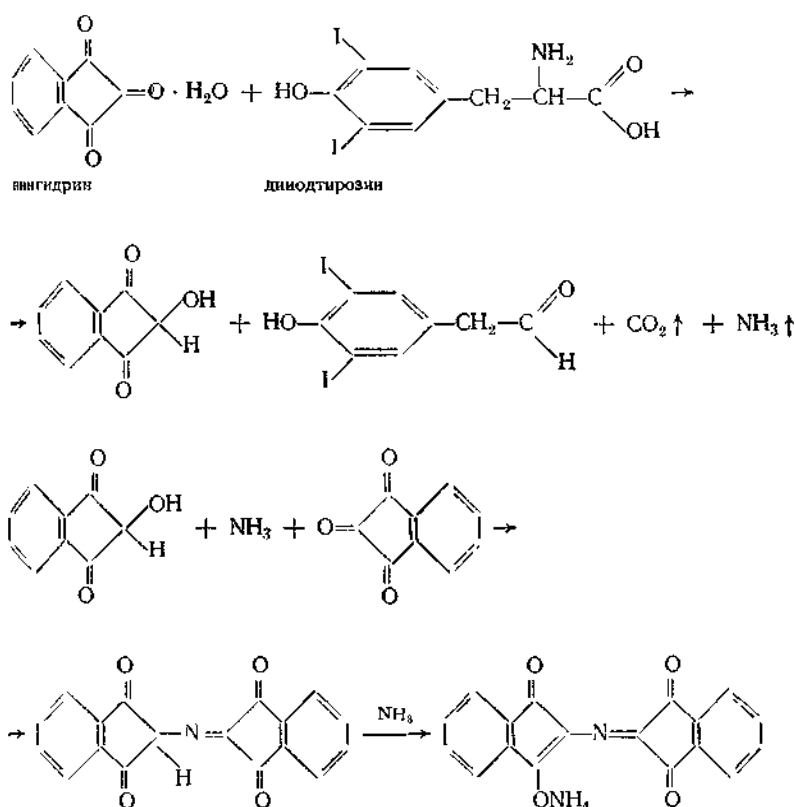
Дииодтирозиннің қасиеті

Препарат	Химиялық құрылысы	Сипаттамасы
Diiodthyrosinum дииодтирозин	 L-α-амино-β-(3,5-дииод-4-оксифенил)-пропионовая кислота	Ақ немесе ақ әлсіз сұр реңді қиыршықты ұнтақ, иссіз, әлсіз ащы дәмді Т.балқу 196— 202°C ыдырауымен

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 44 беті

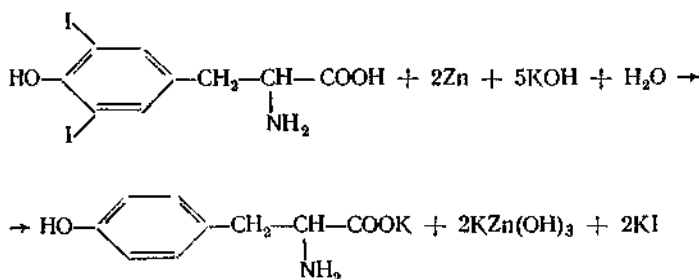
Диiodтирозиннің өзі екендігін органикалық байланысқан иодтың қыздырғанда күлгін бу бөлуі бойынша анықтайды. Диiodтирозиннің сұйытылған күкірт қышқылындағы ерітіндісіне концентрлі азот қышқылын қосқанда, қызғылт түс береді.

Диiodтирозин молекуласындағы тирозинді нингидрин сынағымен ашады. Бұл түсті реакция табиғи 6-амин қышқылдарына тән жалпы реакция, олар қанық-күлгін түс береді:



Препараттың сандық мөлшерін анықтау сілтілі ортада мырыш тозаңымен қыздырып, дегалоидирлеу реакциясына негізделген. Түзілген иодидтің эквивалентті мөлшерін тура аргентометрия әдісімен анықтайды.

Диiodтирозинді дегалоидирлеу схемасы:



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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 45 беті

Диодтирозин Б тізіміне жатады, жақсы тығындалған ыдыста, жарық пен ылғал әсерінен тыс жерде сақталады. Дұрыс сақтамаған жағдайда препарат ыдырап, бос иод қоспасы түзілуі мүмкін.

Диодтирозин гипертиреозда гипофиздің тиреотропты гормонының синтезін тежеу үшін қолданылады.

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. Қалқанша безінің қызметін тежейтін немесе күшейтетін иодталған арилалифаттық амин қышқылдарына жалпы сипаттама.
2. Қалқанша безінің қызметін тежейтін немесе күшейтетін иодталған арилалифаттық амин қышқылдарының сапасына қойылатын талаптар.
3. Құрамында иоды бар органикалық заттардың сапасын бағалауда химиялық және физикалық әдістерді қолдану.
4. Оттекті колбада жағу әдісі. Тұрақтылығы.
5. Жеке және топтық реакцияларды таңдау

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	130 беттің 46 беті	

Лекция №4

Тақырыбы: Арилалкиламиндер, гидроксифенилалкиламиндер және олардың туындылары.

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

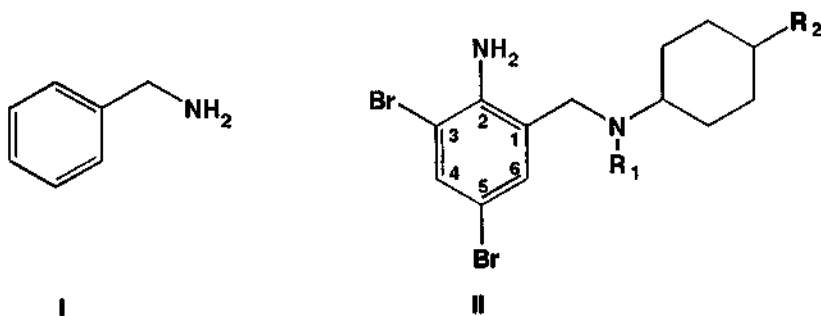
Лекция тезісі

Жоспар:

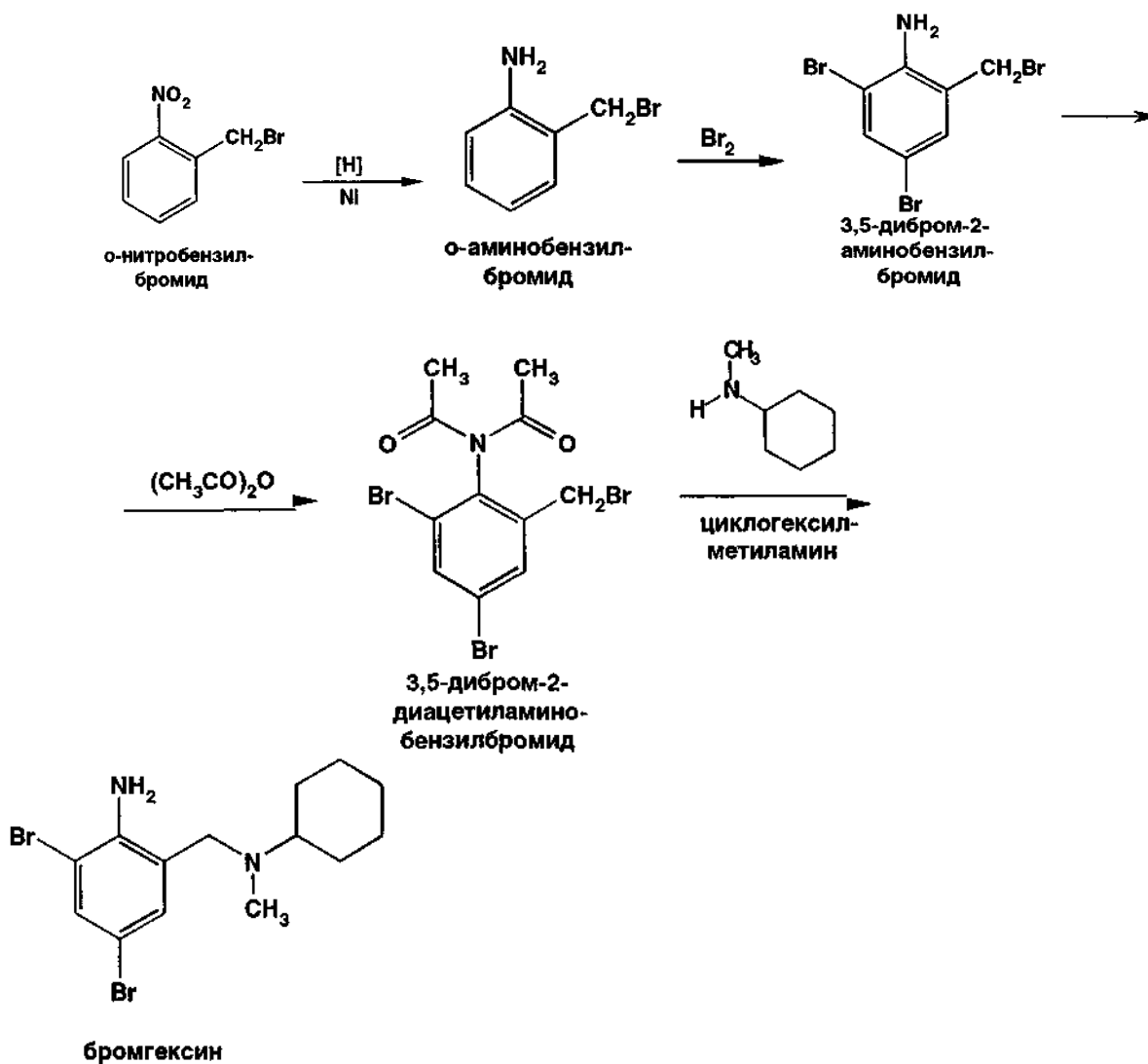
- арилалкиламиндер, оксифенилалкиламиндер және олардың туындылары дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері
- арилалкиламиндер, оксифенилалкиламиндер және олардың туындылары дәрілік препараттарының фармакопоялық препараттары
- арилалкиламиндер, оксифенилалкиламиндер және олардың туындылары дәрілік препараттарының сапалық реакциялары
- арилалкиламиндер, оксифенилалкиламиндер және олардың туындылары дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтау, сақтау жағдайлары.

Аминодибромфенилалкиламиндер

Бұл топқа фенилалкиламин (I) туындыларының дәрілік препараттары – бромгексин гидрохлориді және амброксол гидрохлориді жатады (II).



Бромгексин синтезі келесі жолдармен жүргізіледі:

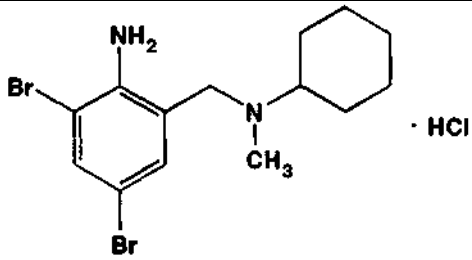
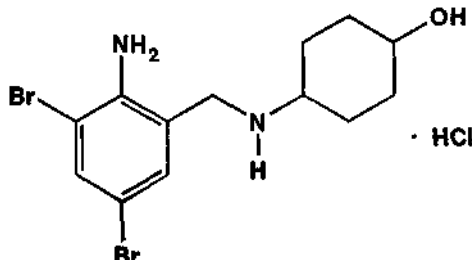


Амброксолдың бромгексиннен айырмашылығы бүйір тізбектегі азот атомындағы метил тобының болмауы және гексил ядросындағы гидроксил топтың болуымен ерекшеленеді. Екі препарат та ақ қиыршықты ұнтақтар.

Аминодибромфенилалкиламиндер туындыларының қасиеттері

Дәрілік зат	Химиялық құрылысы	Сипаттамасы

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 48 беті

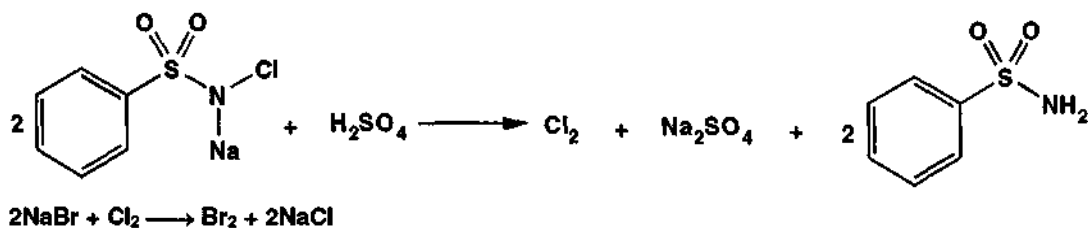
Bromhexme Hydrochloride бромгексин гидрохлориді	 N-(2-амино-3,5-дибромбензил)-N-метилциклогексиламина гидрохлорид	Ақ қиыршықты ұнтақ, иссіз T балку 234-239°C
Ambroxol Hydrochloride амброксол гидрохлориді	 транс-4-[(2-амино-3,5-дибромбензил)амино]циклогексанола гидрохлорид	Ақ қиыршықты ұнтақ, иссіз

Бромгексин гидрохлориді суда, этанол, хлороформда жеңіл ериді, эфир мен ацетонда іс жүзінде ерімейді. Амброксол гидрохлоридіне химиялық құрылысы ұқсас болғандықтан көрсетілген еріткіштерде ериді.

Аминодибромфенилалкиламидердің өзі екендігін УК аймақта жұтылуы бойынша анықтайды. Бромгексин гидрохлоридінің максимум жұту аймағы 240 және 315 нм (еріткіш- этанол), ал амброксол гидрохлориді — 245 және 307 нм (0,1 М хлорсутек қышқылы ерітіндісі).

Бромгексин гидрохлоридінің өзі екендігіне сынақ жүргізу үшін меншікті жұтылу көрсеткішін және екі максимумдағы оптикалық тығыздықтардың қатынасы анықталады,

Бромгексин гидрохлориді препаратындағы бром атомын анықтау үшін, органикалық бөлігін 30% натрий гидроксиді ерітіндісімен қайнатып, натрий бромидіне дейін тотықтырады. Салқындағаннан кейін сұйытылған күкірт қышқылымен қышқылдап, 5% хлорамин және тетрахлорметан ерітіндісін қосқанда хлороформ қабаты қызғылт-сары түске боялады



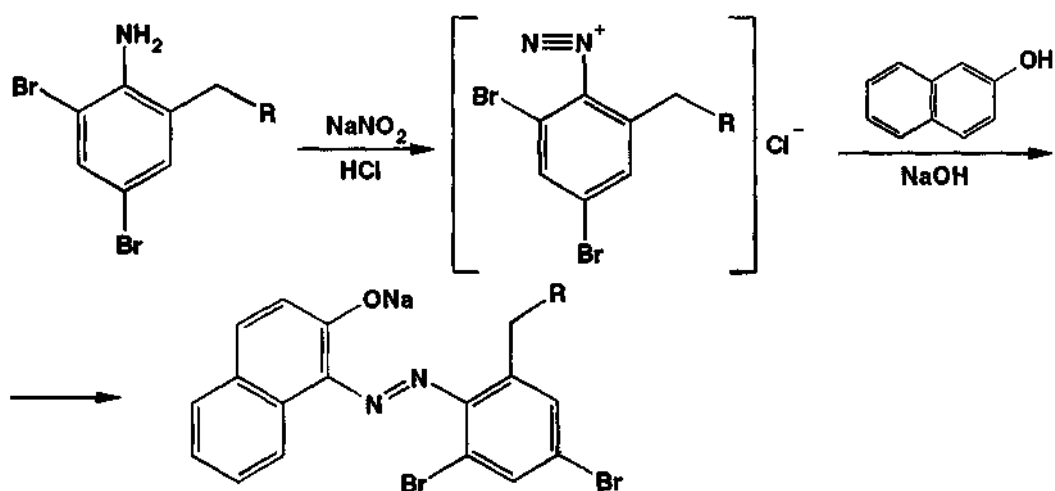
Бромгексин гидрохлориді аммоний нитраты ерітіндісімен қызғылт түсті өнім береді. Дәрілік препараттар молекуласында үшіншілік азот атомының болуын 2% сірке ангидридіндегі лимон қышқылының ерітіндісімен су

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 49 беті

моншасында қыздырғанда қызыл-күлгін түстің пайда болуы бойынша дәлелдейді. Сонымен бірге хлорид-ионға тән реакцияны да жүргізуге болады.

Бромгексин мен амброксол гидрохлоридінің өзі екендігі мен бөгде қоспаларды анықтауда ЖҚХ әдісі қолданылады. Зерттелетін зат пен стандартты үлгінің Сорбфил пластинкасындағы хроматограммаларын салыстырады.

Молекуладағы біріншілік ароматты амин тобына байланысты азобояу реакциясын береді:



Бұл реакция бромгексин гидрохлоридін идентификациялауда және фотоколориметриялық анықтауда қолданылады.. Бромгексин және амброксол гидрохлоридінің өзі екендігін жалпы алкалоидты реактивтермен дәлелдеуге болады; олардың ішінде ең сезімтал реакцияға Драгендорф реактивімен реакциясын атауға болады, қызғылт тұнба пайда болады.

Амброксол гидрохлоридінің өзі екендігін көрінетін аймақта спектрофотометрия әдісімен анықтауда екі реакция қолданылады. Біріншісі 3-метил-2-бензотиазолинонгидразон және церий (IV) сульфатымен әсерлесуіне негізделген. Боялған өнімнің жұтылу аймағы 545 нм. Екінші реакция қышқыл ортада темір (III) хлориді және калий (III) гексацианоферратымен әсерлесуіне негізделген. Оптикалық тығыздығын 740 нм толқын ұзындығында өлшейді. Осы реакцияға ұқсас жасыл түсті өнімді бензолмен бөліп алу арқылы бромгексин гидрохлоридін анықтайды. Оны сонымен бірге тотығу конденсация реакциясымен, мысалы п-диметиламинобензальдегидпен идентификациялайды.

Бромгексин гидрохлоридінің (ФС) сандық мөлшерін сусыз ортада құмырсқа қышқылы мен сірке ангидридіннің қоспасы (2:40) қатысында анықтайды. 0,1 М хлорлы сутек қышқылымен титрлейді, индикатор кристалды күлгін.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 50 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.-440б.

Бақылау сұрақтары

1. Фенилалкиламин қатарындағы дәрілік заттарды алудағы биохимиялық ізденістер.
2. Адреналин, норадреналин, изодрин, эфедрин, фенотерол, сальбутамол препараттарының талдау әдістері.
3. Оксифенилалифаттық амин қышқылдары – леводопа, метилдофа. Сапасына қойылатын талаптар, 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 «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 51 беті

Лекция №5

Тақырыбы: Бензолсульфаниламидтер және олардың туындылары

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

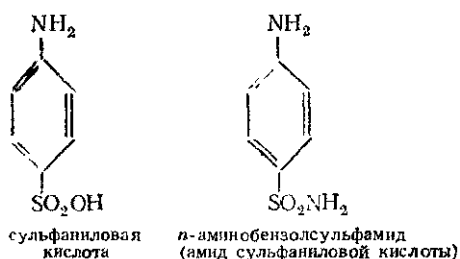
Лекция тезисі

Жоспар:

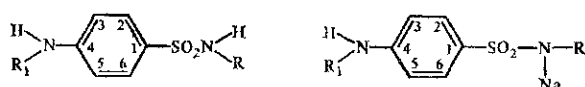
- бензолсульфаниламидтер және олардың туындылары дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері
- бензолсульфаниламидтер және олардың туындылары дәрілік препараттарының фармакопоялық препараттары
- бензолсульфаниламидтер және олардың туындылары дәрілік препараттарының сапалық реакциялары
- бензолсульфаниламидтер және олардың туындылары дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтау, сақтау жағдайлары.

Сульфанил қышқылы амидінің туындылары

п-аминобензолсульфамидінің туындылары (амида сульфанил қышқылының амиді)- сульфаниламид препараттары



Осы топтағы препараттардың және олардың натрий тұздарының жалпы формуласы:

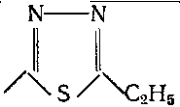
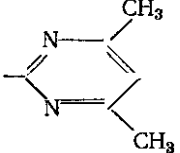
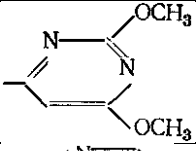
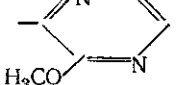


Сульфаниламид препараттары радикалдың R және Rj мінездемесі бойынша классификацияланады. Ерігіш стрептоцидтен, фтазолдан,

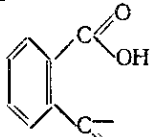
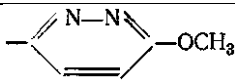
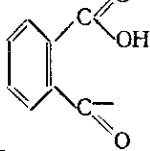
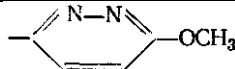
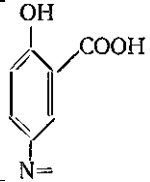
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		044-55/
«Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 52 беті

фтазиннен және салазопиридазиннен басқасы, сульфаниламидтердің көбісі біріншілік ароматтық амин болып табылады ($R_t = H$). Амид тобындағы сутек алифатты және гетероциклді радикалмен (R) ығысуы мүмкін.

Сульфаниламид препаратының классификациясы және химиялық құрылысы

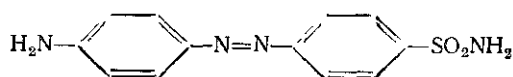
Препараттары	Радикалы R (сульфамид тобындағы)	Радикалы R, (ароматты аминотобындағы)
Алифатты (R) туындылары		
Стрептоцид	-	-
Ерігіш стрептоцид	-	$-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$
Сульфацил натрий	$-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	-
Сульгин	$-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$	-
Уросульфан	$-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$	—
Гетероциклді (R) туындылары		
Норсульфазол		-
Этазол		-
Сульфадимезин		--
Сульфадиметокси		-
Сульфален		-
Ароматты (R_t) және гетероциклді (R) туындылары		

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 53 беті

Фталазол		
Фтазин		
Салазопиридазин		

1908 ж ең бірінші рет Гельмо сульфанил қышқылының амидін синтездеген.

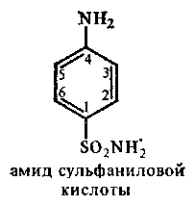
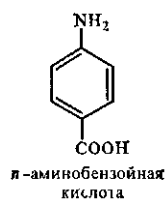
Бірақтан олардың емдік қасиеті 27 ж кейін анықталған. 1935 ж февральда венгер ғалымы Домагк химиотерапияның жаңа эрасына жаңа мәліметтер енгізді. Домагк егуқұйрықтарға пронтозилдің әсерін зерттеді, ол 4-сульфамидо-4-аминоазобензол (сульфанил қышқылы амидінен алынған бояу):



Алынған эффект жоғары болып шықты.

Сульфаниламидтер препараттарының микробқа қарсы әсерінің механизмі конкурентті антагонизм теориясына негізделген. Патогенді микроорганизмдердің тіршілігін қамтамасыз ету үшін құрамында пуринді негізі бар өсу факторлары қажет. Олардың биосинтезі адам организмінің ұлпаларында кездесетін п-аминобензой қышқылының негізінде жүргізіледі.

Сульфаниламидтер п-аминобензой қышқылымен тек құрылысы бойынша ғана ұқсас емес, олардың сферикалық ұқсастығы да бар:



Сондықтан организмнің ұлпаларына сульфаниламидтердің препараттары түскен кезде, олар п-аминобензой қышқылымен алмасады.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 54 беті

Бәсекелестік антагонизм теориясы сульфанил препараттарының тиімді дозасын негіздеп таңдауға және сульфаниламидотерапияның жүргізілуіне мүмкіншілік береді.

Алғашқы дозалары келесі бірінші реттік дозасынан екі есе жоғары болуы қажет. Сульфаниламид препараттарын қабылдаған уақыт аралығында үзіліс болмауы қажет, себебі бұл жағдай қанның құрамындағы олардың мөлшерін, минимальді бактериостатикалық концентрациясынан төмендеуге әкеліп соғады. Осы шаралар бұзылса, онда микроорганизмдермен п-аминобензой қышқылын меңгеру қабілеті артып, соңында емделу эффектісі төмендейді.

Бәсекелестік антагонизм теориясы сульфанил препараттарының химиялық құрылысымен антибактериальдық әсері арасындағы байланысы арқылы нақтыланады.

4 жағдайдағы NH_2 тобын басқа радикалмен ($-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{Cl}$, $-\text{COOH}$ және т. б.) алмастырса, белсенділігі жоғалады. Ал бірақ 4 жағдайдағы NH_2 тобын мынадай радикалдармен $\text{CONH}-$; $\text{R}-\text{N}=\text{N}-$; $\text{R}=\text{N}-$; $\text{HO}-\text{NH}-$; $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ және т. б. алмастырылса да белсенділігі сақталады, олар гидролизге және де басқа да химиялық өзгерістерге ұшырағанда бос аминотобын түзеді.

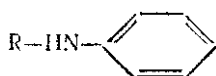
Аминотобының 4 жағдайдан 2 немесе 3 жағдайға ауысуы, және де бензол сақинасына қосымша радикалдарды енгізу сульфанил препараттарының белсенділігін төмендетуге немесе жоғалуына әкеліп соғады.

Сульфамид тобындағы сутектің алмасуы улылығы төмен және әр түрлі белсенділігі бар қосылыстарды алуға мүмкіндік береді.

Бұл сульфанил қышқылы амидінің (20 000 аса) туындыларын синтездеуге мүмкіншілік берді. Медицинада қолданылады бірнеше ондығы ғана. Химиотерапияның дамуы үшін сульфаниламид препараттарының маңыздылығы өте күшті. Олар стрептококк, пневмококк, стафилококк, менингококк және т. б. сияқты бактериальды инфекцияның қоздырғыштарына әсер ететін эффективті дәрілік препараттарды жасаудың жаңа эрасының ашылуына мүмкіншілік береді.

Сульфаниламид препараттарының синтезі

Сульфаниламид (стрептоцид) — барлық сульфаниламид препараттарының құрнылысының негізі. Сульфаниламидті алу үшін жалпы формуласы бар әртүрлі қосылыстар қолданылады.



Сульфаниламидтің синтезін сульфоқышқылы амиді алынуының жалпы схемасы бойынша жүзеге асырады.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 55 беті

Синтездің алғашқы өнімдерінің құрамында ацилденген біріншілік ароматтық аминотоп болуы қажет. Бұл синтез процессіндегі өзгерістерден сақтауға мүмкіндік береді.

Синтездің соңғы сатысында ацилденген аминді гидролиздейді.

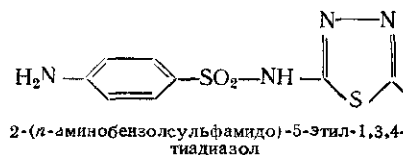
Сульфаниламид препараттарының қасиеттері

Препараттары	Химиялық құрылысы	Сипаттамасы
Алифатты (R) туындылары		
Streptocidum — стрептоцид	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ <i>p</i>-аминобензолсульфамид	Ақ қиыршықты иісі жоқ ұнтақ, Т. балқу. 164—167°C
Streptocidum soluble — ерігіш стрептоцид	$\text{NaO}_3\text{S}-\text{CH}_2-\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ <i>p</i>-сульфамидобензоламинометансульфат натрия	Ақ қиыршықты ұнтақ
Sulfacylurn-natrium — сульфацил-натрий	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{N}(\text{Na})-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ <i>p</i>-аминобензолсульфонилатамид-натрий	Ақ қиыршықты, иісі жоқ ұнтақ
Sulginum — сульгин	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ <i>p</i>-аминобензолсульфонилгуанидин	Ақ майда қиыршықты иісі жоқ ұнтақ. Т. балқу. 189—192 C
Urosulfanum — уросульфан	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ <i>p</i>-аминобензолсульфонилмочевина	Ақ қиыршықты, иісі жоқ, дәмі ащы ұнтақ
Гетероциклді (R) туындылары		
Norsulfazolum — норсульфазол	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2\text{S}$ 2-(<i>p</i>-аминобензолсульфамидо)-тиазол	Ақ немесе сары реңі бар, қиыршықты иісі жоқ ұнтақ. Т. балқу. 198—203°C

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 56 беті

Aethazolum

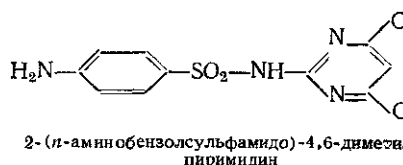
этазол



Ақ немесе сары реңі бар,
қиыршықты иісі жоқ ұнтақ.
Т. балқу. 186—190°C

Sulfadimezinum

сульфадимезин



Ақ немесе сары реңі бар,
қиыршықты иісі жоқ ұнтақ.
Т. балқу. 197—200°C

Sulfadiraethoxinum

м

сульфадиметокс

ин



Ақ немесе сары реңі бар,
қиыршықты иісі жоқ ұнтақ.

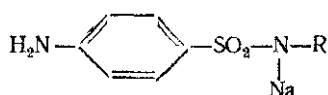
Т. пл. 198—204°C

Физикалық және химиялық қасиеттері

Сульфаниламид препараттары ақ немесе ақ сары реңі бар, иісі жоқ, қиыршықты ұнтақ. Ескерту ретінде сульфапиридазин – сары түсті, және салазопиридазин – қызыл - сары түсті ұнтақ.

Сульфаниламид препараттары аз ериді немесе суда және органикалық еріткіштерде: спирт, эфир, хлороформда мүлдем ерімейді. Ацетонда кейбір сульфаниламидтердің препараттары ериді, ал уросульфан – жеңіл ериді.

Сульфацил – натрийден басқа химиялық құрылысы өте ұқсас сульфаниламидтердің натрий тұздары: норсульфазол-натрий, этазол-натрий, сульфапиридазин-натрий қолданылады және олардың жалпы формуласы:



Сульфаниламид препараттарының натрий тұздары суда жеңіл ериді (бөлме температурасында) және мүлдем ерімейді немесе органикалық еріткіштерде (спиртте, эфирде, хлороформда, ацетонда) аз ериді.

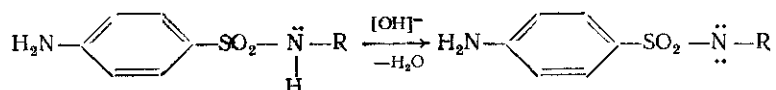
Сульфаниламид препараттарының қышқылда және сілтіде еруі, олардың амфотерлік қасиетіне байланысты. Молекуласындағы ароматты аминотопқа байланысты негіздік қасиет көрсетеді. Сондықтан сульфаниламидтер қышқылда еріп, тұз түзе алады (қатты гидролизденген ерітіндіде).

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	130 беттің 57 беті	



Олардың молекуласындағы біріншілік аминотоптың сутегі ароматты радикалға алмасқан фталазол, фтазин және салазопиридазин бөлме температурасында сұйытылған қышқылда ериді.

Сульфаниламид препараттарының қышқылдық қасиеті, негіздік қасиетіне қарағанда күшті. Олар молекуласындағы $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ топтың болуына байланысты және олардың құрамында жылжымалы сутек атомы бар. Нәтижесінде сульфаниламидтер сілтілермен тұз түзеді:



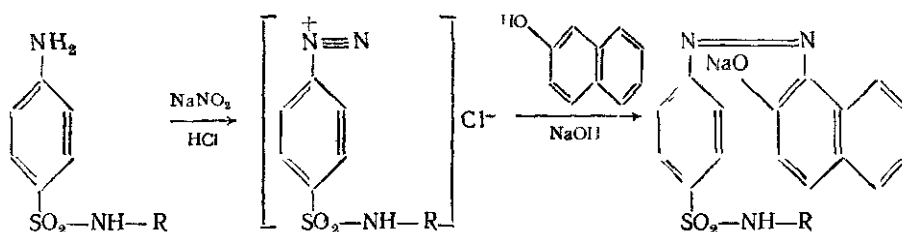
Сондықтан барлық сульфаниламид препараттары сілті ерітіндісінде еріп, тұз түзеді. Ескерту ретінде тек ғана сульгин болып саналады.

Өзі екендігін анықтау

Сульфаниламидтердің өзі екендігіне жалпы реакциялар және функционалды топқа тән реакциялар қолданылады.

Азобояудың түзілу реакциясы. Бұл жалпы реакция тек ғана сульфаниламидтер ғана үшін емес және де молекуласының құрамында біріншілік ароматты аминотобы алмаспаған барлық қосылыстарға арналған.

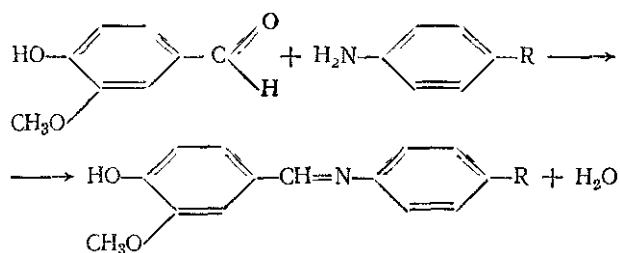
МФ Х және ФМ бойынша азоқосылыс реакциясын барлық сульфаниламид препараттарымен және олардың натрий тұздарының өзі екендігін анықтау үшін ұсынады, тек ғана ескерту ретінде салазопиридазин болып табылады?



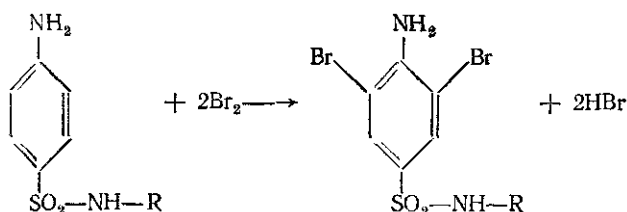
Реакция нәтижесінде шие-қызыл түс немесе қызыл-сары тұнбаға түседі.

Лигнин сынағы. Бұл сынақты жүргізу үшін қағаздың бетіне сульфаниламид препаратының ерітіндісін енгізу қажет және сұйытылған тұз қышқылының тамшысын тамызған жағдайда сары түс пайда болады. Бұл реакцияның химиялық процессінің маңыздылығы лигнин гидролизге ұшырап ароматты альдегидтер түзеді: п-оксибензальдегид, сирень льдегиді, ванилин (лигниннің түріне байланысты). Бөлінген альдегидтер біріншілік ароматты аминмен әрекеттесіп, шиффа негізін түзеді:

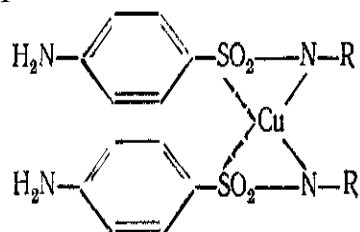
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 58 беті



Галогендену реакциясы. Бұл реакция сульфаниламидтер молекуласындағы біріншілік ароматты амингтоптың болуына байланысты:

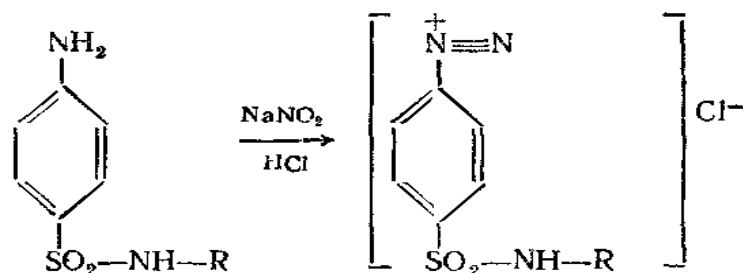


Ауыр металлдардың тұздарымен (мыс, кобальт, күміс, темір және т.б.) реакция, нәтижесінде комплексті қосылыс түзіледі:



Сандық мөлшерін анықтау әдістері

Нитритометрия. Бұл әдіс МФ Х бойынша құрамында бірінші ароматты амин тобы бар сульфаниламид препараттарының сандық мөлшерін анықтау үшін ұсынылады. Мысалы: ерігіш стрептоцидті алдын-ала гидролизге ұшыратып, қышқылдық ортада диазоқосылыс түзеді:



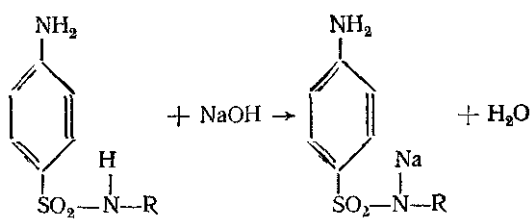
Титрант ретінде нитрит натрийдің (0,1М ерітіндісі) қолданылады. 18-20° С немесе 0—10° С калий бромидінің қатысуымен тирленеді. Калий бромиді

диазотталу процесін катализдейді, реакциялық қоспаны суыту диазония тұзының ыдырауына және азоты қышқылдың жоғалуына мүмкіндік бермейді.

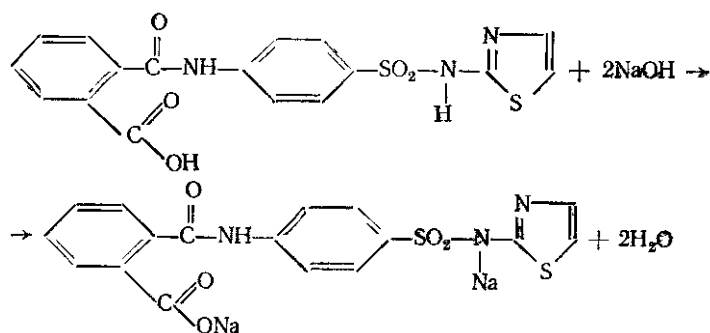
Эквивалент нүктесін үш әдістің біреуімен анықтауға болады:

Ішкі индикатордың көмегімен (тропеолин 00, нейтральды қызыл, метилен көк, сыртқы индикатор (иодкрахмальды қағаз) немесе потенциометриялық.

Нейтралдау. Бұл әдіс сульфаниламидтердің препараттарының және олардың тұздарының сандық мөлшерін анықтау үшін қолданылады. Сульфаниламидтер негіздермен тұздар түзуіне негізделген:

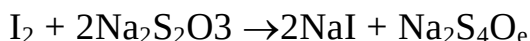
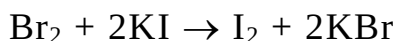
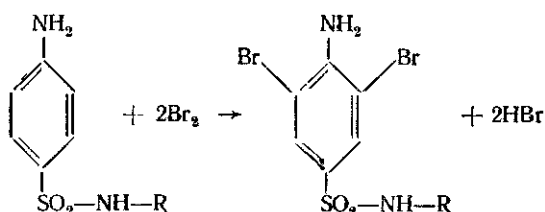
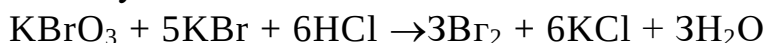


Түзілген натрий тұзы гидролизге тез ұшырап кетеді, сондықтан нәтижелерінің мәні төмен болуы мүмкін. Сондықтан оптимальды еріткішті константа диссоциациясына байланысты таңдау қажет. Константа диссоциациясы 10^{-7} — 10^{-8} сульфаниламид препараттарын (норсульфазол) сулы- ацетонды немесе спиртті (индикатор - тимолфталейн) ерітіндіде титрлеуге болады. Константа диссоциациясы 10^{-9} сульфаниламид препараттарын сусыз еріткіштерде титрлейді. Фталазол, фтазин және салазопиридазиннің сандық мөлшерін анықтау үшін МФХ және ФМ бойынша диметилформамид еріткішінің қатысуымен сусыз ортада титрлеу әдісі ұсынылып отыр. Титрант ретінде сілті ерітіндісі метанол және бензол қоспасының қатысуымен (индикатор – тимол көк) титрлену жүзеге асады. Фталазол 0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісімен сусыз ортада екі негізді қышқыл ретінде титрленеді:



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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 60 беті

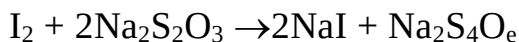
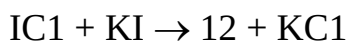
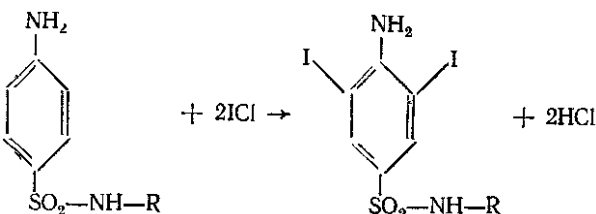
Броматометрия әдісі. Бұл әдіс сульфаниламид препараттарының галогендену реакциясына негізделген. Қышқылдық ортада калий бромат ерітіндісімен бромидтің қатысуымен титрлейді. Титрленудің соңын (броммен) түссіздену, индикатор метил - оранждың көмегімен немесе иодометриялық арқылы анықтауға болады:



Иодхлорометрия әдісі. Бұл әдісте броматометрия әдісі сияқты галогендену реакциясына негізделген.

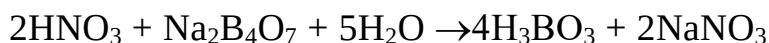
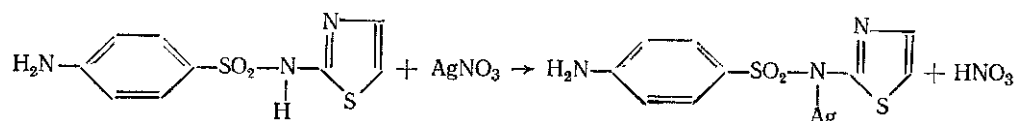
Иодталу қышқылды хлорид иоды ерітіндісінің көмегімен жүзеге асады.

Хлорид иодтың артық мөлшерін иодометриялық әдіспен анықтайды:



Аргентометрия әдісі. Бұл әдіс күміс тұздарын түзетін препараттар, мысалы норсульфазолдың (индикатор — хромат калий) сандық мөлшерін анықтау үшін қолданылады.

Сутекті иондардың концентрациясын (тұнбаны ерітетін) төмендету үшін реакцияны бураның қатысуымен жүргізеді:



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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 61 беті

Сульфаниламид препараттарының сандық мөлшерін анықтау үшін физико-химиялық әдістердің ішінен фотометрия, полярография, рефрактометрия қолданылады. Сульфаниламид препараттарының сандық мөлшерін анықтау үшін УФ – аймағындағы спектрофотометрия әдісін қолдануға болады.

Сақталуы және қолданылуы

Барлық сульфаниламид препараттарын Б тізімі бойынша, ауызы жақсы тығындалған шыны ыдыста сақтау қажет. Кейбір препараттар (уросульфан, сульгин) гидраттар болып табылады, дұрыс сақталмаған жағдайда, олар құрамындағы суды жоғалтады, ол физикалық қасиеттерінің өзгеруіне әкеліп соғады. Сульфаниламид препараттары химиотерапевтикалық (антибактериальды) дәрілерге жатады.

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.: МЕД пресс-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. Сульфаниламидтердің алыну тарихы, қолданылуы, скрининг.
2. Микробтарға қарсы, деуретиктер, диабетке қарсы және антисептикалық дәрілік заттар.
3. Сульфаниламидтердің сапасына қойылатын талаптар, талдау әдістері.

O'NTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 62 беті

Лекция №6

Тақырыбы: Гетероциклдік қосылыстар. Құрамында оттегі бар гетероциклдер фуран және бензопиран туындылары

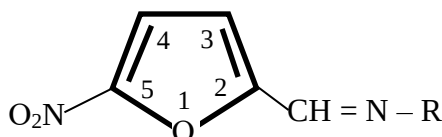
Фуран, 5-нитрофуран туындыларының дәрілік препараттарын талдау

Жоспары:

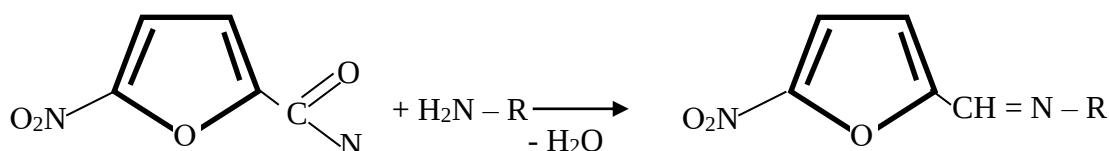
1. Фуран, 5-нитрофуран туындылары. Дәрілік препараттары, талдау әдістері.
2. Бензопиран туындылары, классификациясы. Фармакопоялық препараттары, талдау әдістері.
3. Тиофен туындылары. Фармакопоялық препараттары, талдау әдістері.

Гетероциклді қосылыстардың биологиялық активтілігін зерттеу нәтижесінде әртүрлі фармакологиялық қасиеті бар дәрілік заттар жасалды. Олардың синтетикалық аналогтарын зерттеу барысында көптеген жаңа дәрілік заттар синтезделді. Соңғы кездері дәрілік заттарды компьютерлік модельдеу программасы кең қолданылады.

Фуран бес мүшелді құрамында бір гетероатом оттегісі бар гетероциклді жүйе. Ол бензолға ұқсас ароматтық қасиеттер көрсетеді. Бұл топтағы дәрілік заттар антибактериалдық қасиет көрсетеді:



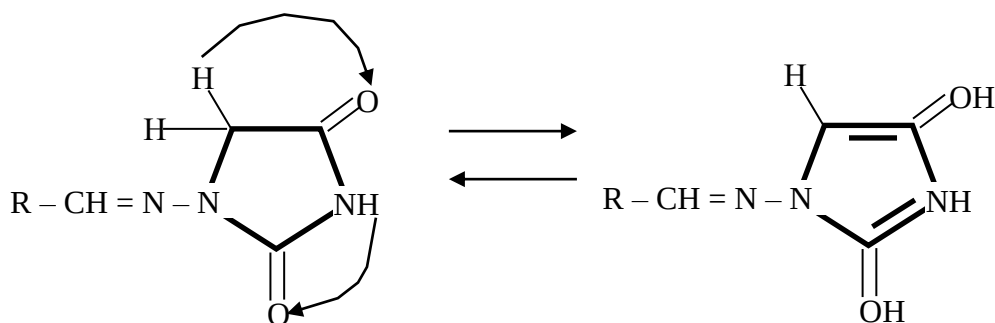
Құрылысы бойынша бұл заттарды альдегид 5-нитрофурфуролдың амин туындыларымен конденсациясы нәтижесінде түзілгенін көруге болады.



Сонымен, бұл топтағы дәрілік заттар Шифф негізі типі бойынша құралғанын және азометин тобы барын – $\text{CH}=\text{N}-$ байқауға болады.

Қышқылдық негіздік қасиеттері

5-нитрофуран туындылары қышқылдық қасиет көрсететін заттар. Фурациллиннің қышқылдық қасиеті семикарбозид қалдығындағы амид тобының жылжымалы сутегіне байланысты. Фурадониннің қышқылдық қасиетін гидантоин фрагментіндегі кето-енолды және лактим – лактам таутомериясына байланысты көрсетеді:

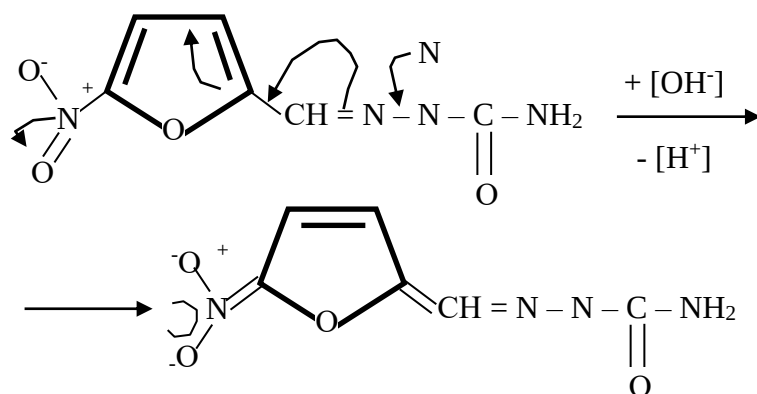


Лактим-лактамы таутомерия сонымен қатар фурагиннің екі түрлі формада – қышқылдық (лактамы) және тұз (лактимді) түрінде екендігін дәлелдейді. Фуразолидонның қышқылдық қасиеті басқа дәрілік түрлермен салыстырғанда аз байқалады.

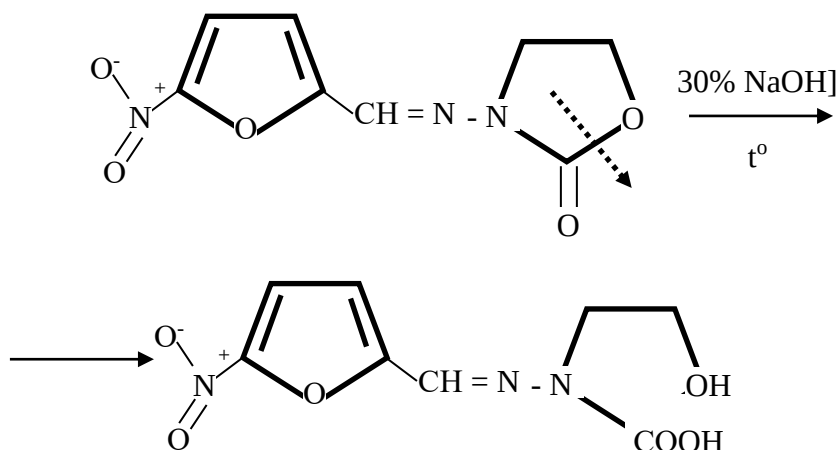
5-нитрофуран туындыларының дәрілік препараттарының қышқылдық қасиеті төмендегіше көрсетіледі:

- сілтінің сулы ерітінділері бойынша;
- протофильді еріткіштермен (пиридин, диметилформамид);
- ауыр металл тұздарымен.

Бұл топтың барлық дәрілік препараттары натрий гидроксиді ерітіндісімен реакцияға оңай түсіп, түсті реакция береді. Сондықтан сілтімен реакция бұл топ үшін жалпы реакция болып табылады. Фурациллин 10% натрий гидроксиді ерітіндісімен сарғыш-қызыл түске боялады. Бұл кезде NH-қышқылдық ортаның депротондануы электрондық тығыздықты өзгертіп, заттарды ионизациялап, жаңа қабысқан қос байланыстың пайда болуына әсер етіп, түстің пайда болуын көрсетеді :



Фурадонинге натрий гидроксидімен әсер еткенде жоғарыда көрсетілгендей гидантоин ядросында таутомерлі өзгеріске ұшырап, онда да қабысқан қос байланыс пайда болып, ионизацияға ұшырайды. Фуразолидонды 30% натрий гидроксидімен қыздырғанда, лактон сақинасы ашылып, ионизацияланған тұз түзіледі:



5-нитрофуран туындыларының дәрілік препараттарының жалпы реагенті натрий гидроксидімен реакциясы олардың сандық мөлшерін фотометриялық әдіспен анықтауда қолданылады.

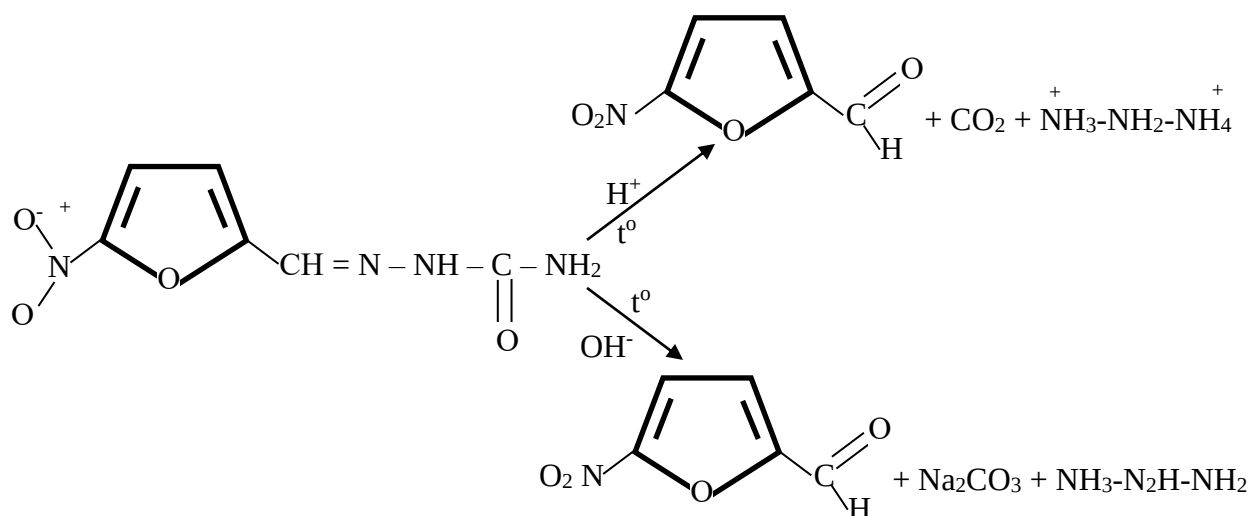
5-нитрофуран туындыларының қышқылдық қасиетіне байланысты олар протофильді еріткіштерде (пиримидин, диметилформамид) еріп, боялған аниондар түзеді, ал олар сілтілік металл катиондарымен түрлі-түсті тұздар түзеді. Бұл реакция олардың бірі-бірінен дифференциациялау үшін қолданылады.

5-нитрофуран туындыларының қышқылдық қасиеті олардың ауыр металл тұздарымен (Cu^{2+} , Co^{2+} , Ag^{+}) комплексті тұздар түзуіне мүмкін береді. Бұл реакциялар спецификалық реакцияларға жатпайды.

Гидролиздік ыдырау реакциялары

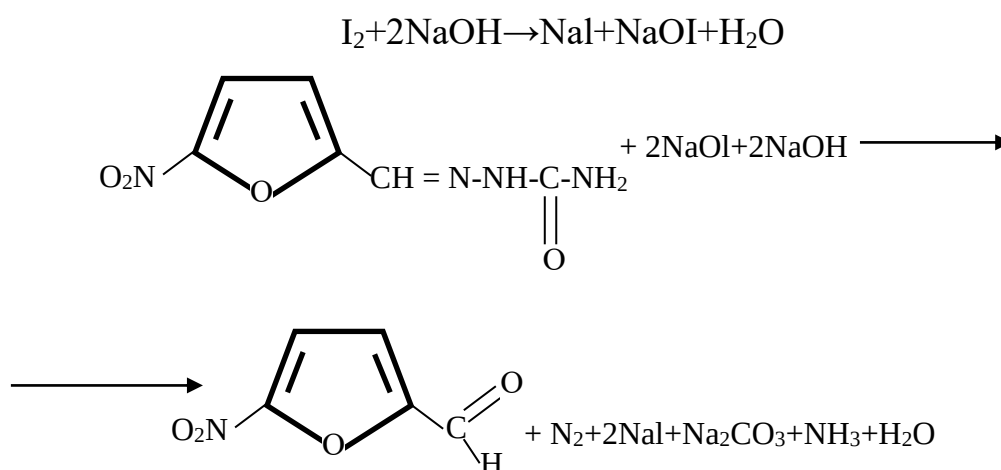
5-нитрофуран туындыларының бұл қасиеті олардың құрылысындағы азометин, амид тобы және күрделі эфир тобына байланысты. Осы қасиеті фурациллинді басқа дәрілік түрлерден ажырату үшін қолданылады. Фурациллин семикарбазон болғандықтан, ол қышқыл және сілтілі ортада қыздыру кезінде гидролизге ұшырап, төмендегі өнімдерді 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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 65 беті



Сандық мөлшерін анықтау әдістері

- 1) Сусуз ортадағы қышқылдық-негіздік титрлеу. 5-нитрофуран туындыларының қышқылдық қасиетіне байланысты оларды протофильді еріткіштер ортасында (диметилформамид, пиридин, бутиламин) натрий метоксидінің немесе литий метоксидінің стандарты ерітінділерімен титрлейді. ХФ (3 томында 111) фурадонин препараты үшін осы әдіс қолданылады (ортасы-диметилформамид, титрант-0.1н. литий метоксид ерітіндісі), ол бір негізді қышқыл ретінде титрленеді.
- 2) Фотометрия әдісі 5-нитрофуран туындыларының протофильді еріткіштерде (боялған қосылыстарының бос хромофорлы топтары бар қосылыстар үшін) көрінетін аймақтағы спектрлері бойынша жарықты жұтуына негізделген. Кейбір жағдайларда ионизацияның дұрыс жүруі үшін сілтінің спирттегі немесе судағы ерітінділері қолданылады.
- 3) Йодометриялық титрлеу. Кері йодометрия әдіс фурациллиннің сандық мөлшерін анықтауда қолданылады, яғни фурациллиндегі гидразин қалдығының сілтілі ортада йодпен тотығуына негізделген. Сілті фурациллиндегі гидразин қалдығын гидролизге ұшыратады. Бұл кезде натрий гипоиодиді пайда болып, ол фурациллинді тотықтырады :



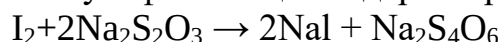
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 66 беті



Гипоиодидке күкіртқышқылын қосқанда төмендегі реакция жүреді:



Бөлінген иодты натрий тиосульфатының стандарты ерітіндісімен титрлейді:



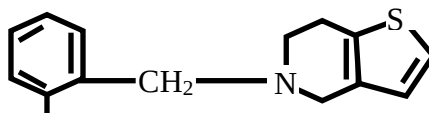
Фурацилиннің М (1/z) берілген әдіс бойынша z= 4.

Әдістің жүру шарты (сілтінің аз мөлшері жұмсалып, аз уақытта 1-2 мин. реактив тез әсер етіп, гидразинді тотықтыруы тиіс, мұнда фурфуролдағы альдегид тотықпауы керек).

Тиофен бес мүшелді құрамында бірінші жағдайда күкірт гетероатомы бар гетероциклды жүйе. Тиофен туындысына тиклопидин препараты жатады, ол сонымен қатар пиридин туындысына жатады.

Ticlopidine

5-[(2-Хлорфенил) метил-4,5,6,7-тетрагидротиено [3,2-с] пиридин:



Тиклопидин «таза» (тақдаулы) антиагрегант, антитромботикалық активтігі бойынша ацетилсалицил қышқылынан асып түседі, өзінің әсері жәй болғанымен (пик –7-8 тәуілктен соң пайда болады, ал ацетилсалицил қышқылының әсері 1сағат аралығында жүреді).

Тиклопидинді тромбоздарды емдеуде, ишимиялық цереброваскулярлы ауруларды емдеуде, жүректің ишимиялық ауруларын емдеуде, инфаркт миокардінен кейінгі кездерде, буындардың атеросклеротикалық өзгерулері кезінде, қант диабетінің ретинопатиясы кезінде, қан тамырларында тромб пайда болулары кезінде 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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 67 беті

Тиклопидиннің химиялық құрылысының ерекшеліктері оның фармацевтикалық талдауында қолданылады. Бұл кезде оның қышқылдық-негіздік қасиеттері және ковалентті байланысқан хлор атомына тән реакциялары бойынша анықталады.

Бензопиран туындыларының дәрілік препараттарына құрамында бір оттегісі бар алтымүшелді гетероциклдер жатады. Бұл препараттар кумариндер түрінде қолданылады -неодикумарин, фепромарон және нитрофарин, псорален; хроман туындылары - токоферол және оның ацетаты; хромон туындылары - карбокромен; фенилхроман туындылары -рутин және кверцетин.

Кумарин туындыларының дәрілік препараттарының химиялық қасиеті құрамындағы лактон сақинасына, күрделі эфир тобына және енолдық гидроксилға байланысты.

Неодикумариндегі ди-/4-оксикумаринил-3/сірке қышқылы қоспасын қағазды хроматографияда 2,5% препаратты ацетонда еріту арқылы және 0,1% стандартты ерітіндімен салыстыру арқылы анықтайды.

Кумариндердің өзі екендігін және сандық мөлшерін олардың қышқылдық қасиетіне негізделген молекуласындағы гидроксил тобына байланысты анықтайды.

Токоферол ацетатының сапалық және сандық талдауын оның тотығу қасиетіне негізделген түсті реакциялары бойынша анықтайды. Мысалы, 80° С ысытылған концентрлі азот қышқылымен әсер еткенде пайда болатын қызыл түсті о-токоферолхинон МФ Х басылымы бойынша токоферол ацетатының өзі екендігін анықтауда қолданылады. 0,01% абсолютті спирттегі ерітіндісі өзіне тән меншікті жұтылу көрсеткіші бойынша толқын ұзыдығы 282 нм, аймақта препараттың өзі екендігін анықтауда қолданылады.

Токоферол ацетаты ультракүлгін сәулесінің әсерінен оңай тотығады.

Рутин және кверцетин Р витаминдер тобына жатады (флавоноидтар). Химиялық құрылысы бойынша рутин гликозид тобына жатады. Оның қант компоненті (дисахародрутиноза) Д-глюкоза және Д-рамнозадан тұрады. Рутиннің агликоны кверцетин онын өзі дәрілік зат ретінде қолданылады. Олардың құрамындағы фенолдық гидроксиндер оларға қышқылдық қасиет береді. Сондықтан сілтіде оңай еріп сары-қызылт түске боялады. Рутин қышқылдық гидролизден соң қант бөлігіне ыдырайды, оларды Феллинг реактивімен анықтайды (МФ Х). Рутиннің өзі екендігін, тазалығын және сандық мөлшерін анықтауда ультракүлгін аймақтағы спектроскопия әдісі қолданылады. Флавоноид препараттарын жарықтан тыс жерде сақтайды.

Токоферол ацетаты ультракүлгін сәулесіне сезімтал. Соның әсерінен оңай тотығады, сондықтан жарықтан тыс жерде сақтайды. Неодикумарин А тізіміне 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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 68 беті

Бұл топқа фармакологиялық әсері әртүрлі дәрілік түрлер жатады: **кумарин туындылары** (антикоагулянттар), **хроман және фенилхроман туындылары** (витаминдер).

Кумарин туындылары

Бұл топқа этилбискумацетат (неодикумарин), фепромарон, аценокумарол (синкумар) жатады.

Этилбискумацетат – неожикумариннің құрылысы о-кумар қышқылының лактонынан тұрады. Бұл топтағы дәрілік түрлер сірке қышқылының этил эфирі болып табылады, онда 2-енолды гидроксил бар. Осы құрылыстың фрагменттері оның химиялық қасиеттерін және талдау әдістерін көрсетеді.

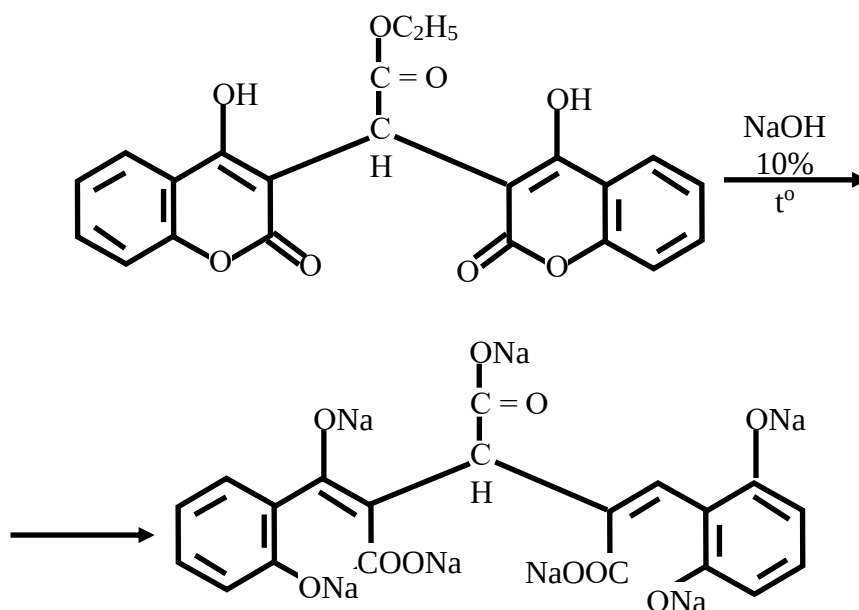
Қышқылдық қасиеті

Этилбискумаацетат ОН-қышқылға жатады. Сондықтан ол натрий гидроксиді ерітіндісімен реакцияға оңай түседі. Бұл реакцияны сандық мөлшерін анықтауда қолданылады. Сонымен қатар ол темір (II) хлоридімен боялған комплексті тұз түзеді (өзі екендігін анықтау реакциясы).

Гидролиздік ыдырау реакциялары

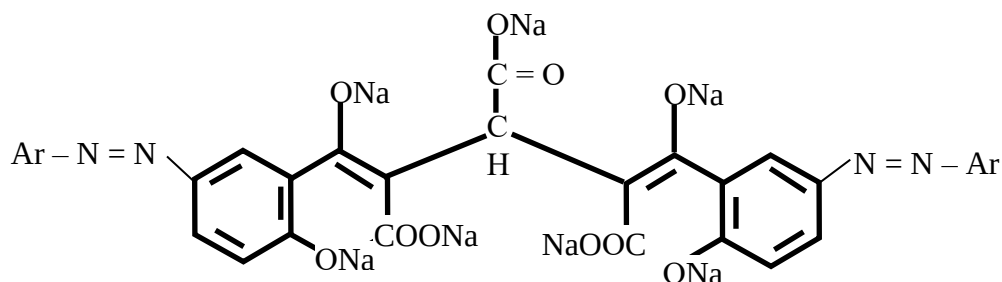
Неодикумарин лактон және күрделі эфир болғандықтан гидролиздік ыдырауға оңай түседі. Реакцияның өнімдері оның жүру жағдайына байланысты.

Егер 10% натрий гидроксиді ерітіндісімен қыздырсақ онда лактон сақинасы ашылып, фенол қышқылы пайда болады :

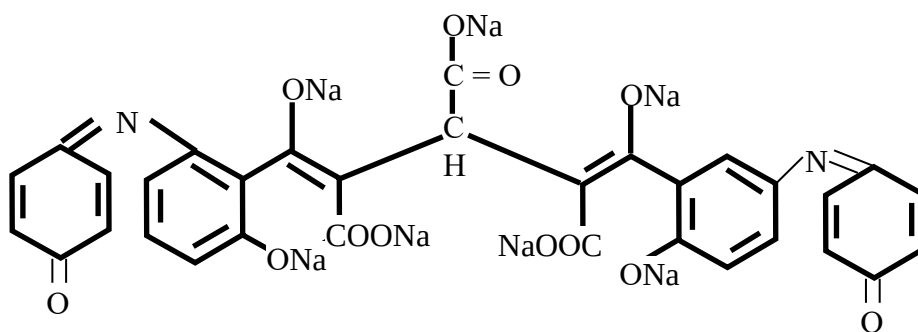


Пайда болған өнімді (фенол) электрофильді орынбасу реакциялары бойынша, азобояу түзу реакциясы бойынша (дiazония тұзымен конденсациялау) және индофенол бояуын түзу реакциясы бойынша (хинониминмен) анықтайды:

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 69 беті

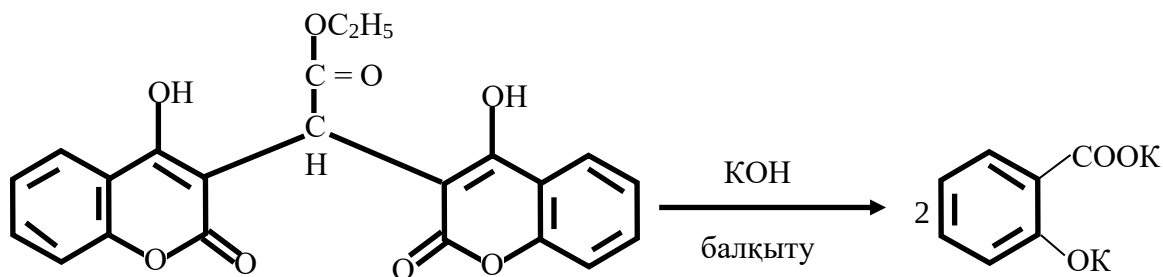


Азобояу (қызыл-шие түсті)



Индофенол бояуы (көк түсті)

Қатаң жағдайдағы гидролиз реакциясы кезінде (кристалды натрий гидроксидімен балқыту) молекула деструкцияға ұшырап, салицил қышқылының натрий тұзын түзеді оны темір (III) хлоридімен анықтайды:



Гидроксам реакциясы

Неодикумарин құрамындағы лактон сақинасына және күрделі эфир тобына байланысты гидроксам реакциясын береді. Бұл реакция өзі екендігін және сандық мөлшерін анықтауды қолданылады. Бұл реакция спецификалық реакция емес, себебі оны басқа да күрделі эфир, лактон, амид, лактам тобы бар дәрілік заттар да 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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 70 беті

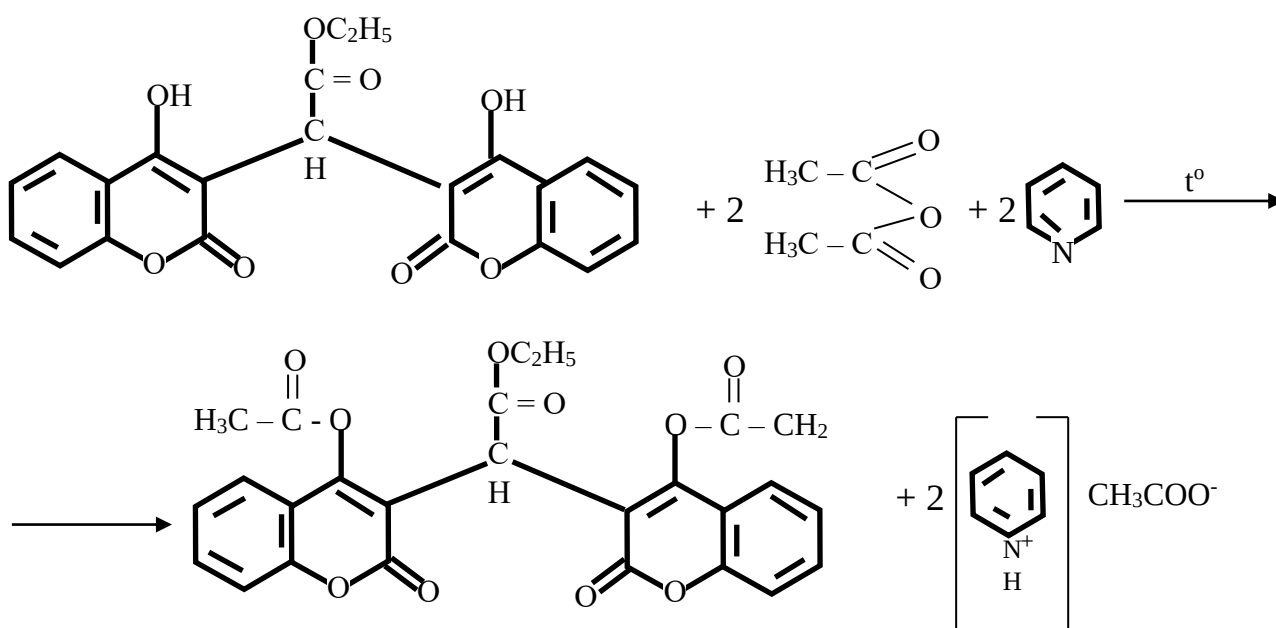
Бұл реакцияны жүргізу үшін дәрілік затты гидроксилминнің сілтілік ерітіндісімен қыздырады. Осы кезде гидроксам қышқылы молекуланың үш фрагменті бойынша түзіледі: күрделі эфир тобы және 2-лактон сақинасы бойынша. Одан соң боялған темір (111) және мыс (11) гидроксаматы түзіледі.

Ацетилдеу реакциясы

Неодикумариндегі енолдық гидроксилге байланысты күрделі эфирлер түзеді: яғни сірке ангидридімен әсер еткенде диацетат түзіледі, оны $T_{балқу}$ бойынша анықтайды. Бұл реакция сонымен қатар сандық мөлшерін анықтауда да қолданылады.

Сандық мөлшерін анықтау әдістері

- 1) Алкалиметрия. Неодикумариннің қышқылдық қасиетіне байланысты оны ацетонда ерітіп, натрий гидроксидінің сулы ерітіндісімен титрлейді. Бұл жағдайда этилбискумацетат бір негізді қышқыл ретінде бір орын басқан тұз (енолят) түзеді. $M_{(1/2)}$ бұл жағдайда, M дәрілік затқа тең.
- 2) Сусыз ортадағы қышқылдық негіздік-титрлеу. Этилбискумацетат сынамасын протофильді еріткіш (бутиламинде) ерітіп, литий гидроксидінің стандарты ерітіндісімен титрлейді. Бұл кезде дәрілік зат екі негізді қышқыл ретінде әсер етеді. $M_{(1/2)}$ тең $1/2 M$ этилбискумацетатқа.
- 3) Ацетилдеу әдісі. Бұл әдіс этерификация реакциясына негізделген. 1-сатыда неодикумаринді пиридин қатысында сірке ангидридімен қыздырады. Осы кезде диацетат түзіліп, пиридинмен байланысқан сірке қышқылы бөлінеді:



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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	130 беттің 71 беті	

Реакцияның екінші сатысында сірке ангидридінің артық мөлшері гидролизге ұшырап, сірке қышқылы бөлінеді:

$$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{H} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{CH}_3\text{COOH}$$
 Реакцияның 3-сатысында бөлінген сірке қышқылын 0,1 М натрий гидроксидінің стандартты ерітіндісімен титрлейді.

Параллельді жағдайда бақылау тәжірибесі жүргізіледі.

Этилбискумацетаттың сандық мөлшерін (В %) төмендегі формула бойынша анықтайды:

$$C = \frac{(V_{k.o} - V_{o.o}) \cdot k \cdot T \cdot 100}{a}$$

мұндағы $V_{6.T}-V_{н.т}$ - (0,1М натрий гидроксидінің бақылау тәжірибесіндегі және негізгі тәжірибедегі айырмасы), мл;

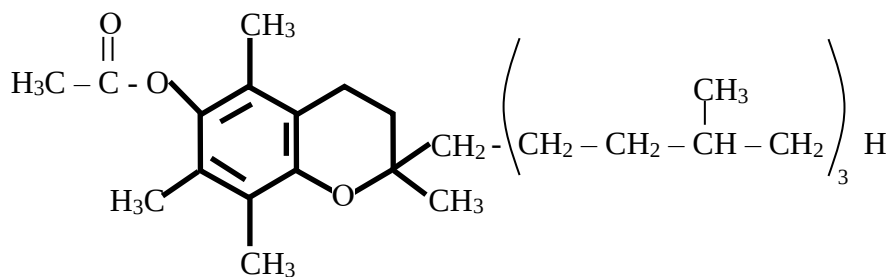
k – титрленген ерітіндінің коэффициенті;

T - титрі ;

a - сынама, г.

Хроман туындылары

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



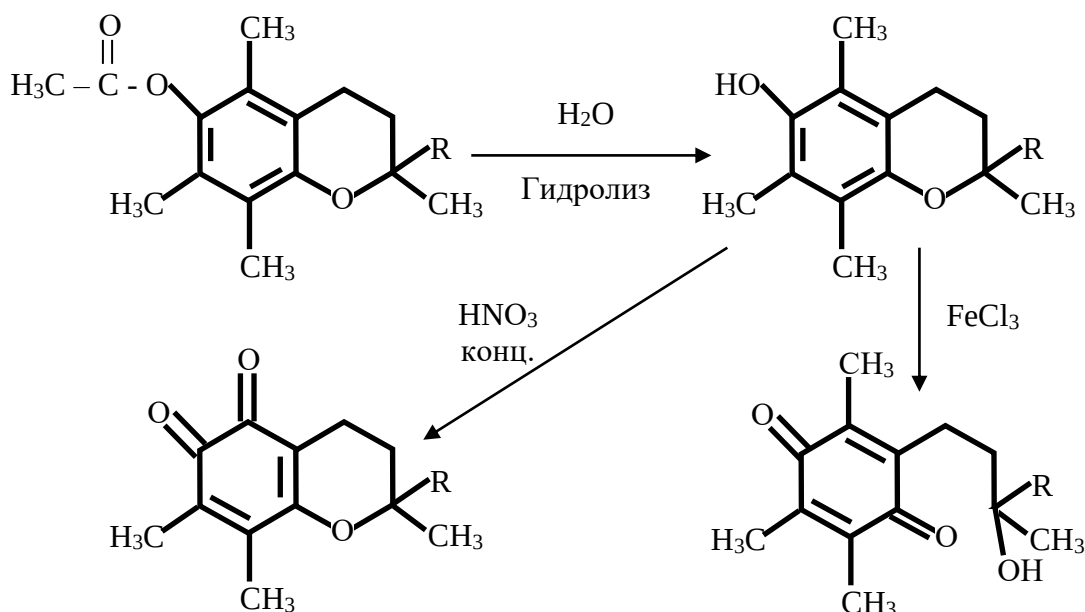
Ашық сары түсті тұтқыр, майлы сұйықтық, өзіне тән иісі бар, ауада тотығып, қараяды. Суда мүлдем ерімейді, 95% спирте ериді, эфирде, хлороформда және өсімдік айларында өте жақсы ериді..

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

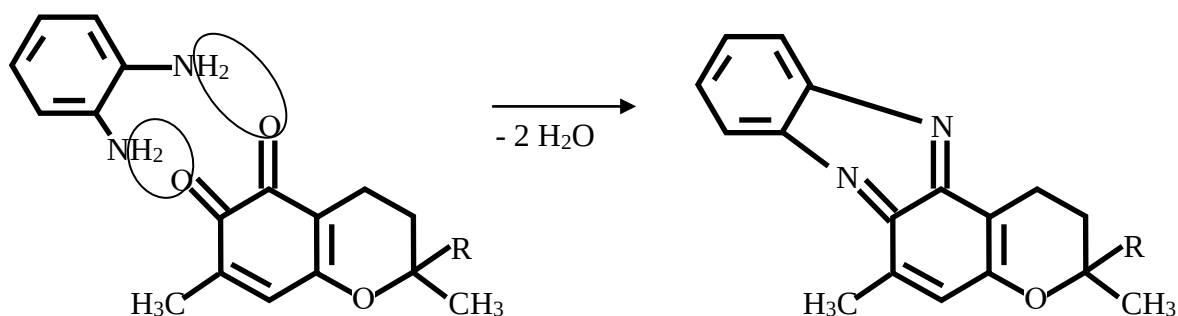
Токоферол спектрдің УК-аймағында, максимумы 285 нм аймақта абсолютті спирттегі ерітіндісі бойынша жұтылады.

Тотықсыздандырғыш қасиеттері

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



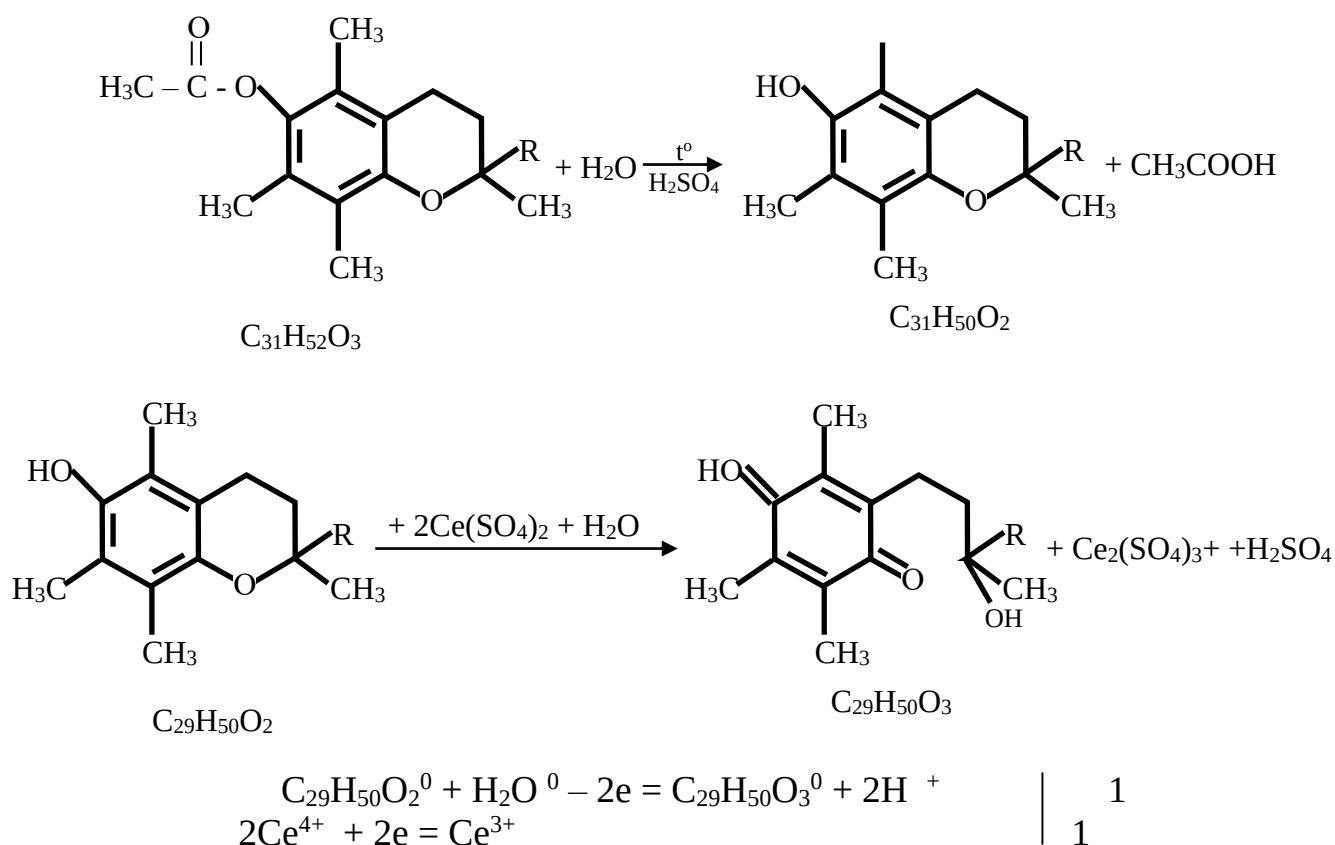
Әлсіз тотықтырғыштар токоферол ацетатына гидролизден кейін әсер етеді. Егер дәрілік зат темір (III) хлоридімен реакцияға түссе, онда Fe^{3+} ионы Fe^{2+} ионына дейін тотықсызданады, ол о-фенантролин немесе α, α -фенилендиаминмен сарғыш қызыл түсті хелатты комплекс түзеді. Токоферолдың тотыққан өнімі о-токоферилхинон — о-фенилендиаминмен конденсацияланып, қызғылт – сары түсті сарғыш- жасыл флюоресценциясы бар фенозин бояуын түзеді:



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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 73 беті

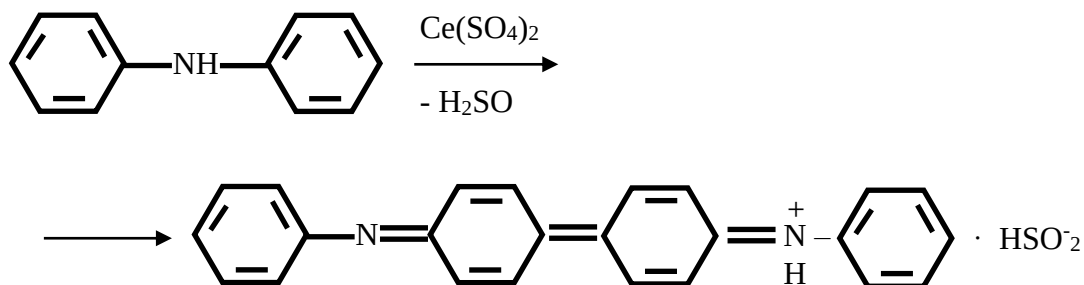
Сандық мөлшерін анықтау

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



Реакция теңдеуі бойынша $M_{(1/2)}$ тең $1/2M$ токоферол ацетатына. Индикатор ретінде дифениламин (түссіз) қолданылады, ол эквивалент нүктесінде титранттың артық мөлшерімен тотығып, көк түске боялған цвет дифенилдифенохинондиимин сульфатын түзеді:

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 74 беті



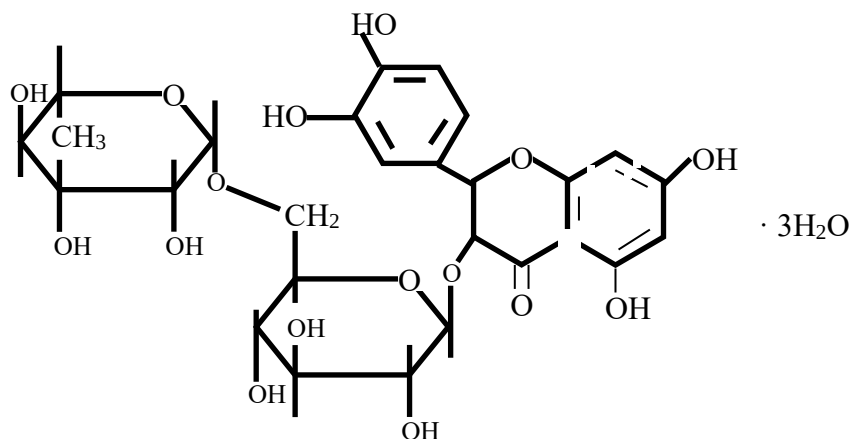
Дифенилдифенохинондиимин гидросульфаты (көк түсті)

Токоферол ацетатының жарықта оңай тотығуы оның сақтау кезіндегі тұрақсыздығын көрсетеді.

Фенилхроман туындылары

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

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



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

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

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 75 беті

Рутозид УК- аймақтағы пектрді 2 максимумда— 259 и 362,5 нм жұтатын қасиеті бар. Осы қасиеті оның өзі екендігін, тазалығын (кверцетин қоспасын идентификациялауда) және сандық мөлшерін анықтауда қолданылады.

Қышқылдық қасиеттері

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

Азобояу түзу реакциялары

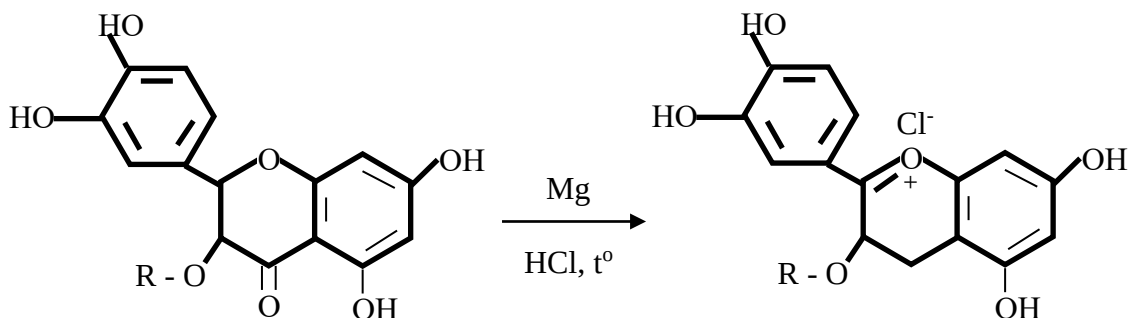
Рутозид құрамындағы фенолдық гидроксилге байланысты азобояу түзу реакциясына оңай түседі. Бұл үшін алдымен диазония тұзын алып, оған рутиннің сілтілік ерітіндісін қосу керек, бұл кезде қара-қызыл түс пайда болады.

Қант бөлігіне тән реакциялар

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

Пирилия тұзының пайда болуы (цианидин сынағы)

Рутозид және кверцетиннің спецификалық реакциясы цианидин сынағы. Бұл реакция флавоноидты фрагменттің сутекпен тотықсыздануы нәтижесінде боялған пирилия тұзының пайда болуымен түсіндіріледі. Рутозидтің спиртті ерітіндісіне концентрлі хлорсутек қышқылымен және магний ұнтағымен әсер еткенде қызыл түске боялған цианин-хлорид, немесе - бензопирилия немесе бензопироксония тұздары 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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 76 беті

Цианин-хлорид
(қызыл түсті)

Сандық мөлшерін анықтау

Рутозид - құрылысындағы ароматты сақинаға байланысты және карбонил тобымен қабысқан қос байланыстың әсерінен УК- аймақтағы спектрді жұтады. Осы қасиеті оның сандық мөлшерін анықтауда қолданылады. Дәрілік заттың спирттегі ерітіндісінің оптикалық тығыздығын анықтауға негізделген.

Тақырыбы: Бензопиран туындылары. Кумариндер.

Мақсаты: Студенттерге бензопиран туындылары , кумариндер 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 тезісі

Жоспар:

- Бензопиран туындылары, кумариндер туындылары дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері
- Бензопиран туындылары, кумариндер туындылары дәрілік препараттарының фармакопоялық препараттары
- Бензопиран туындылары, кумариндер туындылары дәрілік препараттарының сапалық реакциялары
- Бензопиран туындылары, кумариндер туындылары дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтау Бензопиран туындылары , кумариндер

Бұл топқа фармакологиялық әсері әртүрлі дәрілік түрлер жатады: **кумарин туындылары** (антикоагулянттар).

Кумарин туындылары

Бұл топқа этилбискумацетат (неодикумарин), фепромарон, аценокумарол (синкумар) жатады.

Этилбискумацетат – неожикумариннің құрылысы о-кумар қышқылының лактонынан тұрады. Бұл топтағы дәрілік түрлер сірке қышқылының этил эфирі болып табылады, онда 2-енолды гидроксил бар.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 77 беті

Осы құрылыстың фрагменттері оның химиялық қасиеттерін және талдау әдістерін көрсетеді.

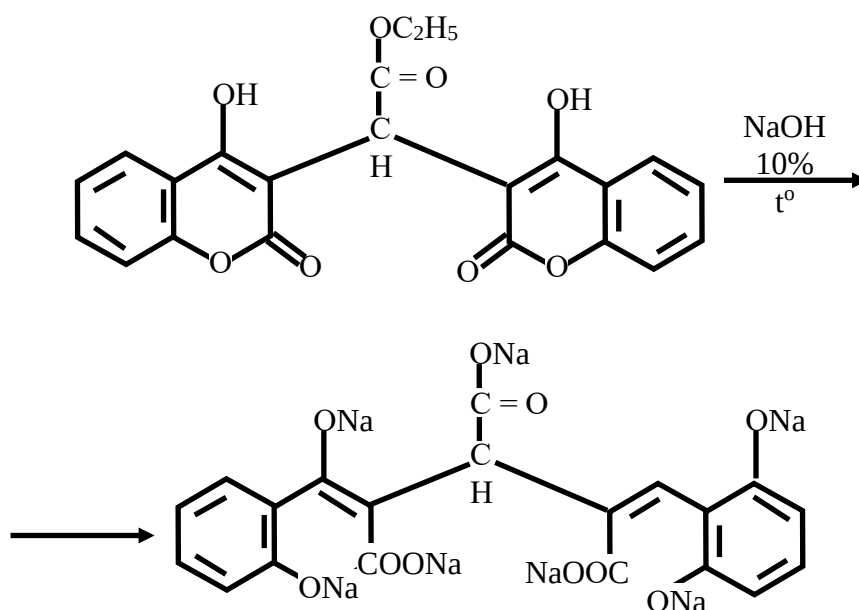
Қышқылдық қасиеті

Этилбискумаацетат ОН-қышқылға жатады. Сондықтан ол натрий гидроксиді ерітіндісімен реакцияға оңай түседі. Бұл реакцияны сандық мөлшерін анықтауда қолданылады. Сонымен қатар ол темір (ІІІ) хлоридімен боялған комплексті тұз түзеді (өзі екендігін анықтау реакциясы).

Гидролиздік ыдырау реакциялары

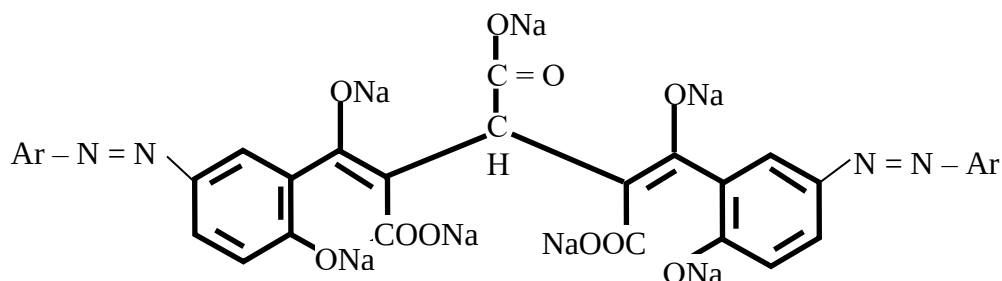
Неодикумарин лактон және күрделі эфир болғандықтан гидролиздік ыдырауға оңай түседі. Реакцияның өнімдері оның жүру жағдайына байланысты.

Егер 10% натрий гидроксиді ерітіндісімен қыздырсақ онда лактон сақинасы ашылып, фенол қышқылы пайда болады :

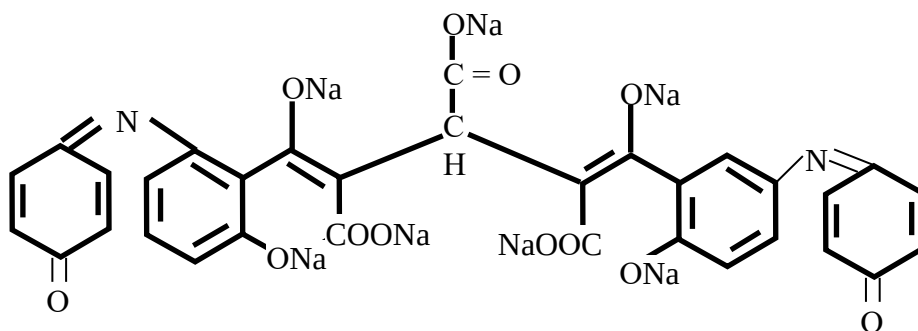


Пайда болған өнімді (фенол) электрофильді орынбасу реакциялары бойынша, азобояу түзу реакциясы бойынша (дiazония тұзымен конденсациялау) және индофенол бояуын түзу реакциясы бойынша (хинониминмен) анықтайды:

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 78 беті

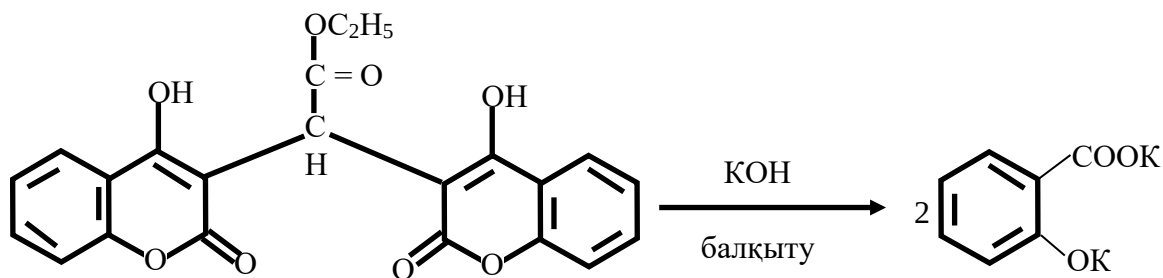


Азобояу (қызыл-шие түсті)



Индофенол бояуы (көк түсті)

Қатаң жағдайдағы гидролиз реакциясы кезінде (кристалды натрий гидроксидімен балқыту) молекула деструкцияға ұшырап, салицил қышқылының натрий тұзын түзеді оны темір (III) хлоридімен анықтайды:



Гидроксам реакциясы

Неодикумарин құрамындағы лактон сақинасына және күрделі эфир тобына байланысты гидроксам реакциясын береді. Бұл реакция өзі екендігін және сандық мөлшерін анықтауды қолданылады. Бұл реакция спецификалық реакция емес, себебі оны басқа да күрделі эфир, лактон, амид, лактам тобы бар дәрілік заттар да береді.

Бұл реакцияны жүргізу үшін дәрілік затты гидроксиламиннің сілтілік ерітіндісімен қыздырады. Осы кезде гидроксам қышқылы молекуланың үш фрагменті бойынша түзіледі: күрделі эфир тобы және 2-лактон сақинасы бойынша. Одан соң боялған темір (111) және мыс (11) гидроксаматы түзіледі.

Ацетилдеу реакциясы

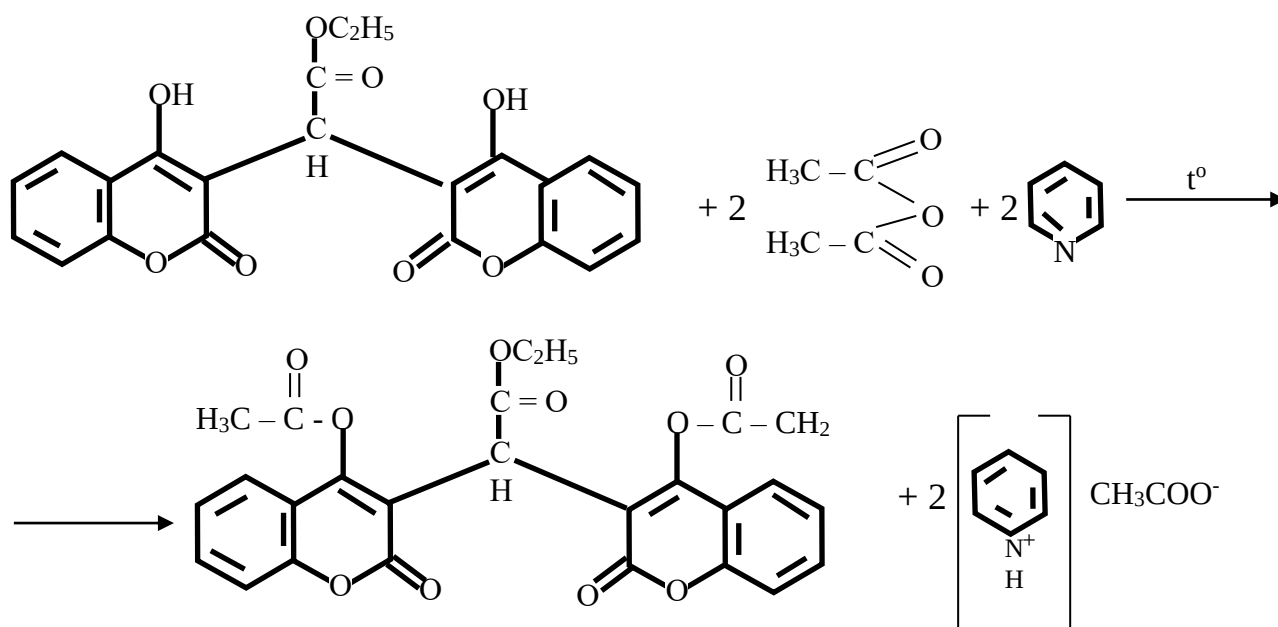
Неодикумариндегі енолдық гидроксилге байланысты күрделі эфирлер түзіледі: яғни сірке ангидридімен әсер еткенде диацетат түзіледі, оны $T_{балқу}$ бойынша анықтайды. Бұл реакция сонымен қатар сандық мөлшерін анықтауда да қолданылады.

Сандық мөлшерін анықтау әдістері

1) Алкалиметрия. Неодикумариннің қышқылдық қасиетіне байланысты оны ацетонда ерітіп, натрий гидроксидінің сулы ерітіндісімен титрлейді. Бұл жағдайда этилбискумацетат бір негізді қышқыл ретінде бір орын басқан тұз (енолят) түзеді. $M_{(1/2)}$ бұл жағдайда, M дәрілік затқа тең.

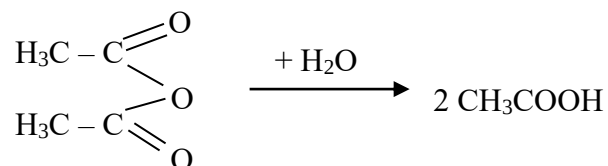
2) Сусыз ортадағы қышқылдық негіздік-титрлеу. Этилбискумацетат сынамасын протофильді еріткіш (бутиламинде) ерітіп, литий гидроксидінің стандарты ерітіндісімен титрлейді. Бұл кезде дәрілік зат екі негізді қышқыл ретінде әсер етеді. $M_{(1/2)}$ тең $1/2 M$ этилбискумацетатқа.

3) Ацетилдеу әдісі. Бұл әдіс этерификация реакциясына негізделген. 1-сатыда неодикумаринді пиридин қатысында сірке ангидридімен қыздырады. Осы кезде диацетат түзіліп, пиридинмен байланысқан сірке қышқылы 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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 80 беті

Реакцияның екінші сатысында сірке ангидридiнiң артық мөлшерi гидролизге ұшырап, сірке қышқылы бөлінеді:



Реакцияның 3-сатысында бөлінген сірке қышқылын 0,1 М натрий гидроксидінің стандартты ерітіндісімен титрлейді. .

Параллельді жағдайда бақылау тәжірибесі жүргізіледі.

Этилбискумацетаттың сандық мөлшерін (В %) төмендегі формула бойынша анықтайды:

$$C = \frac{(V_{k.o} - V_{o.o}) \cdot k \cdot T \cdot 100}{a}$$

мұндағы $V_{б.т}-V_{н.т}$ - (0,1М натрий гидроксидінің бақылау тәжірибесіндегі және негізгі тәжірибедегі айырмасы), мл;

k – титрленген ерітіндінің коэффициенті;

T - титрі ;

a -сынама, г.

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Бақылау сұрақтары;

- 1.Кумариндердің туыныдыларының химиялық құрылысы мен фармакологиялық қасиеті арасындағы өзара байланысты көрсетіңіз.
2. Кумариндердің өзі екендігін анықтайтын жалпы және жеке реакцияларды көрсетіңіз.
- 3.Кумарин және фурукумарин (карбокромон және псорален) туындыларының әртүрлі фармакологиялық қасиет көрсететін дәрілік препараттарын іздеу жолындағы талпыныстарды атаңыз.
4. Бензопиран туындыларының дәрілік препараттарының латынша рационалдық атауларын және структуралық формуласын жазыңыздар? 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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 81 беті

5. Неодикумариннің өзі екендігін анықтайтын реакция теңдеуін жазыңыз. Қандай физикалық константа сапалық сипатын көрсетеді.
6. Бензопиран туындыларының дәрілік препараттарын талдауда қандай физика-химиялық қасиеттер қолданылады. Мысал келтіріңіз.
7. Бензопиран туындыларының дәрілік препараттарындағы болуы мүмкін қоспаларды көрсетіңіз және оларды қалай анықтайды?
8. Бензопиран туындыларының қоспаларын анықтауда қолданылатын жұқа қабатты хроматография әдісін көрсетіңіз?
9. Бензопиран туындыларының алу жолдарын көрсетіңіз. Осы топтағы дәрілік препараттардың латынша және рационалдық атауын жазыңыз.
10. Бензопиран туындыларының сандық мөлшерін анықтауда қолданылатын нормативті құжатқа енген әдістерді көрсетіңіз.
11. Бензопиран туындыларының дәрілік препараттарын талдауда қолданылатын ультракүлгін аймақтағы спектраскопия әдісі неге негізделген?
12. Бензопиран туындыларының химиялық құрылысының ерекшелігі неде? Химиялық құрылысы мен физика-химиялық қасиеттері арасындағы байланысты көрсетіңіз.
13. Бензопиран туындыларының дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтайтын әдісті көрсетіңіз. Реакция химизмін және есептеулерін көрсетіңіз?
14. Кумарин туындыларының медицинада қолдану жолдарын сипаттаңыз?
15. Неодикумарин препаратындағы спецификалық қоспаны анықтау әдісін көрсетіңіз?
16. Кумарин тобындағы дәрілік препараттардың химиялық құрылысы мен фармакологиялық қасиеті арасындағы өзара байланысты көрсетіңіз (фепромарон, неодикумарин, нитрофаринді мысалға ал)?
17. Псорален препаратының структуралық формуласын латынша және рационалдық атауын жазыңыз. Оның физикалық және физика-химиялық қасиеттерін сипаттаңыз. Өзі екендігін анықтайтын реакцияларды жазыңыз.
18. Карбокромен препаратының структуралық формуласын латынша және рационалдық атауын жазыңыз. Оның физикалық және физика-химиялық қасиеттерін сипаттаңыз. Өзі екендігін анықтайтын реакцияларды жазыңыз.
19. Егер неодикумаринді титрлеуге 5 мл 0,1 М натрий гидроксил ерітіндісі кетсе, онда титрлеуге қанша препарат алынған?
20. Мемлекеттік фармакопояның Х басышымы бойынша 10 мл неодикумарин ерітіндісінде (1:100) хлоридтер қоспасы анықталады, ол препаратта 0,025% аспауы керек. Осы қоспаны анықтауда жүргізілетін операцияларды және есептеулерді көрсетіңіз?
21. Бензопиран туындыларының фармакопоялық препараттарын жарық түсетін жерге сақтаса қандай күйге ұшырайды. Реакция химизмін жазыңыз?

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 82 беті

22. Бензопиран туындыларының ультракүлгін аймақтағы спектрді жұту қасиеті оның қандай структуралық фрагментіне негізделген?
23. Неодикумарин және фепромарон препараттарының қышқылдық-негіздік қасиетін сипаттаныз. Реакция теңдеуін жазыңыз.
24. 0,05 неодикумарин таблеткасының 0,4 г ұнтағына 0,05 М натрий гидроксидінің қандай көлемі жұмсалады (таблетканың орташа салмағы 0,25 г)?

ӘДЕБИЕТТЕР

Негізгі:

1. Государственная фармакопея СССР X, XI издания, выпуск 1,2 Москва, «Медицина», 1989г.
2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия, часть 1 «Общая фармацевтическая химия»: уч. для фарм. институтов и факультетов медицинских институтов. - М., Высшая школа, 1993г. - 320 с.
3. Беликов В.Г. с соавт. Лабораторные работы по фармацевтической химии. Москва, «Высшая школа», 1985г.
4. Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках, М., 1989г.
5. Андрианова О.П., Аксенова Э.Н. с соавт. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под ред. А.П. Арзамасцева. М., «Медицина», 1995г.-320 с.
6. Погодина А.П. Анализ многокомпонентных лекарственных форм. Москва, 1989г.
7. Бейсенбеков А.С. Фармацевтикалық химия оқулығы, Алматы, 1999ж. - 440 б.
8. Арыстанова Т.А., Ордабаева С.К. Стандартизация лекарственных средств. Учебное пособие - Шымкент, 2002 г.
9. Лекционный материал по данному разделу.

Қосымша:

1. Дорохов Е.Н., Прохорова Г.В. Аналитическая химия. Физико-химические методы анализа. М., 1991г.
2. Лепяхин В.К., Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С. Клиническая фармакология с международной номенклатурой лекарств М., 1989г.
3. Пономарев В.Д., Беликов В.Г., Коковин - Щербак Н.И. Математические методы в фармации. М., 1983г.
4. Директивные материалы (приказы, инструктивные письма, нормативная документация), регламентирующие оценку качества лекарственных средств.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 83 беті

Лекция №7

Тақырыбы: Құрамында азоты бар гетероциклдер: пиррол және индол туындылары.

Мақсаты: Студенттерге құрамында азоты бар гетероциклдер. Пиррол туындылары және 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

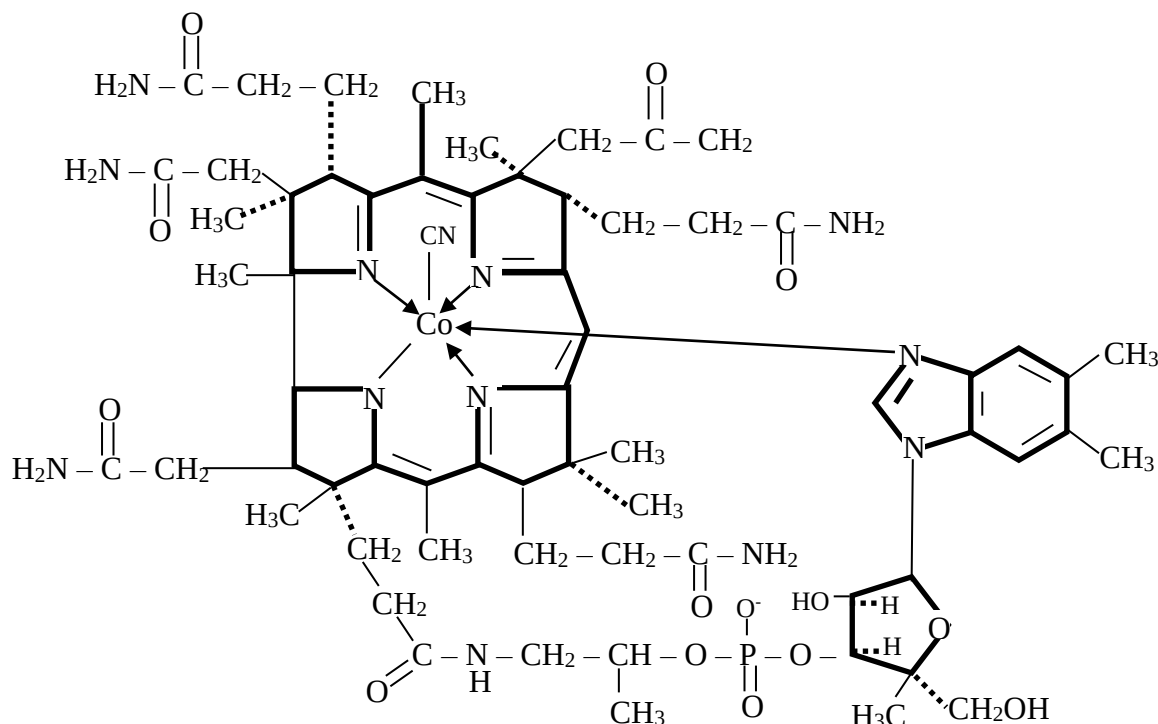
Жоспар:

- 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
- 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

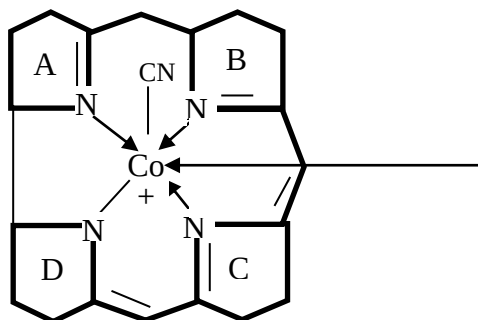
Пиррол құрамында бір атом азоты бар бес мүшелді гетероциклді жүйе. Пиррол құрылысы табиғи және синтетикалық дәрілік заттардың құрамында әртүрлі фармакологиялық қасиет көрсететін В₁₂ витамині, алкалоид платифиллин, антибактериалды препараттар: клиндамицин, линкомицин, пирацетам, гемодезде кездеседі.

В₁₂ витаминінің құрылысы

Бұл топтағы дәрілік заттар тобына цианокобаламин, гидрксобаламин, 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 циклді арқылы және бір пирролидин цикліндегі азоттар арқылы координациялық байланыстар мен байланысқан. Сонымен қатар кобальт циан тобымен ковалентті байланыс арқылы және нуклеотидті бөлімдегі 5,6-диметилбензимидазолдағы азот гетероатомымен де байланысқан. Кобальттің фосфор қышқылымен қалдығымен байланысы электровалентті яғни

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 85 беті

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 гетератомымен 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).

Оксиkobаламиннің 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-дезоксаденозил қалдығымен байланысқан.

Физика-химиялық қасиеттері

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

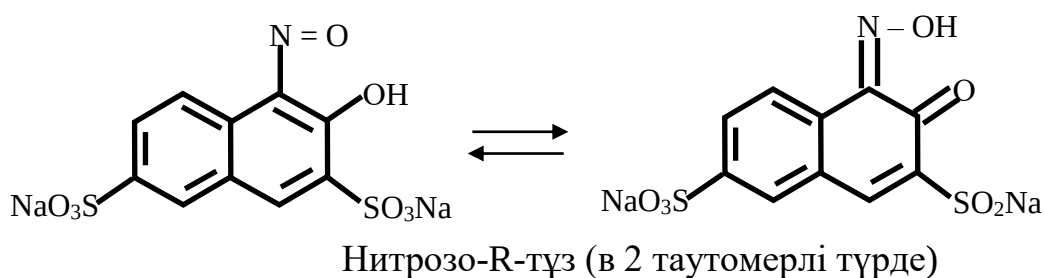
Цианокобаламиннің жұтылу спектрлері 3-максимумда жүреді 278 нм, 361 нм, 550 нм. 278 нм аймақтағы жұтылуы 5,6-диметилбензимидазол сақинасына байланысты, 361 нм аймақта коррин системасындағы 6 қабысқан қос байланыстарға байланысты, ал 550 нм аймақта кобальт атомына байланысты жұтылады.

Талдау әдістері

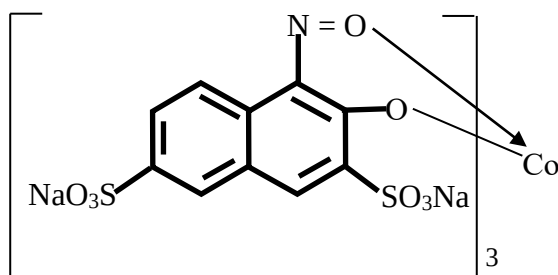
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		044-55/
«Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 86 беті

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

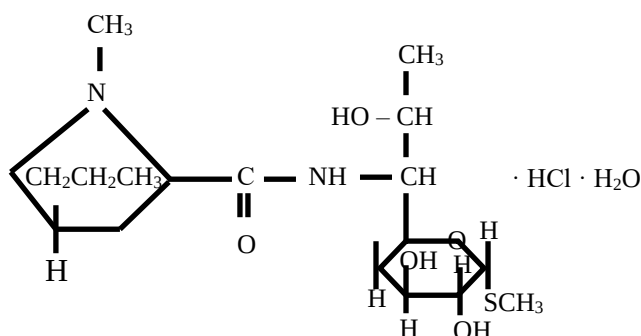
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 87 беті

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.

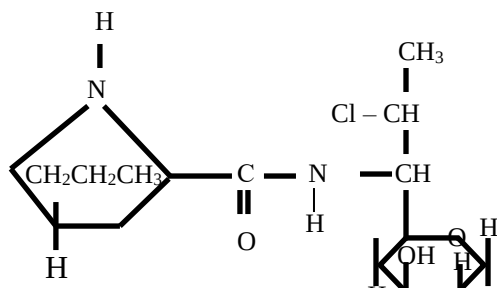
Streptomyces lincolniesis антибиотигі. Моногидрат түрінде шығарылады. Линкомицин антибактериалды әсері бойынша макролидтер тобына ұқсас. Құрылысы бойынша өзгеше. Грамм оң микроорганизмдерге эффективті (стафилококк, стрептококк, пневмококк, дифтерия таяқшасы) және кейбір анаэробтар, соның ішіндегі гангрено 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-Хлордезоксид 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	044-55/	
«Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	130 беттің 88 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.

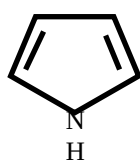
Қолданылуы бойынша да линкомицинге ұқсас (тыныс алу жолдарының инфекциясы тканьдердің, сүйек, суставтардың септицемиясында) қолданылады.

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

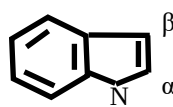
Химиялық құрылысының ерекшелігі құрамындағы пирролдық ядроларға, ковалентті байланысқан күкірт атомына байланысты анықталады.

Б тізімі бойынша сақталады.

Индол (бензпиррол) пирролдан және бензолдан тұратын конденсацияланған жүйе:

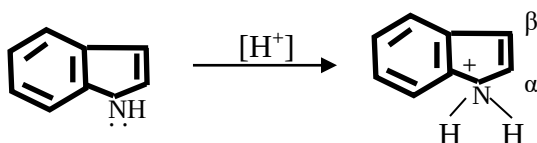


пиррол



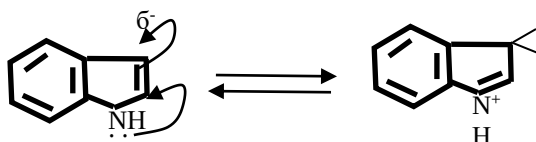
индол

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:



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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 89 беті

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

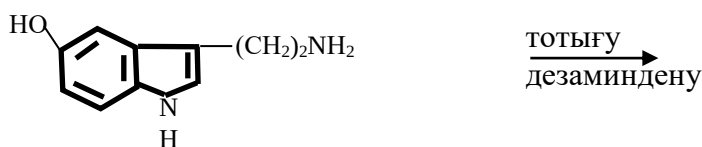
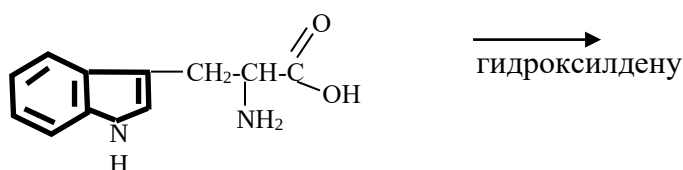
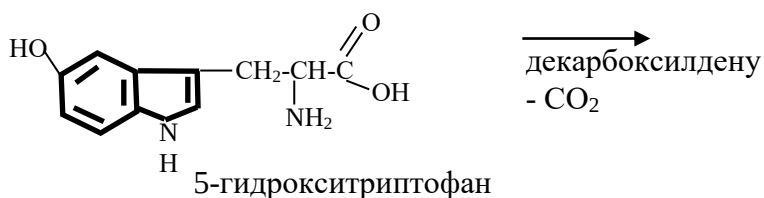


Индол туындыларына әртүрлі фармакологиялық әсері бар табиғи және синтетикалық дәрілік заттар жатады:

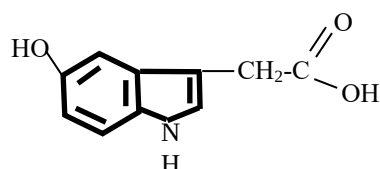
- резерпин (жылан раувольфия алкалоиды — гипотензивті және нейролептикалық әсер көрсетеді);
- индометацин (синтетикалық жолмен алынған қабынуға қарсы, ыстықты басатын және анальгетикалық қасиеті бар дәрілік заттар);
- триптофан (табиғи амин қышқылы, метаболит);
- серотонин адипинаты (медиатор);
- суматриптин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

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 90 беті

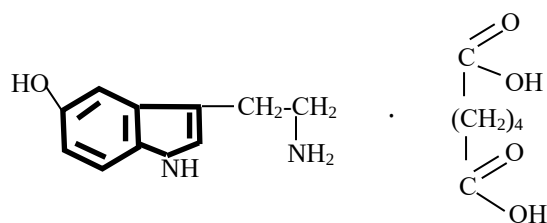


5-гидрокси-β-индолил сірке қышқылы

Серотонин адам тіршілігінде 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.

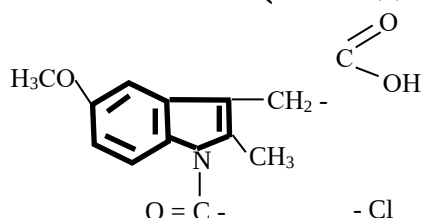
Serotonini adipinas



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)



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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 91 беті



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

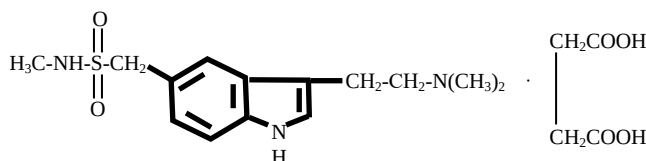
Индометацин – қабынуға қарсы және ревматизмге қарсы қолданылатын стероидты емес дәрілік зат.

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:



Триптаминың 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 антагонисті 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

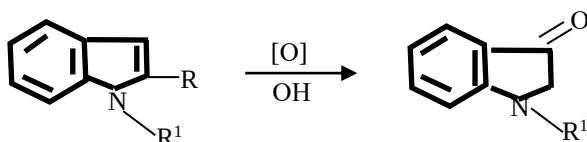
Серотонин адипинаты ақ немесе сұрғылт түсті, индометацин ақ немесе ақ-сарғыш түсті кристалды ұнтақтар, иіссіз, дәмсіз. Серотонин адипинаты және суматриптан суда жеңіл ериді, органикалық еріткіштерде аз ериді, ал индометацин керісінше суда аз ериді, органикалық еріткіштерде ериді.

Өзі екендігін анықтау

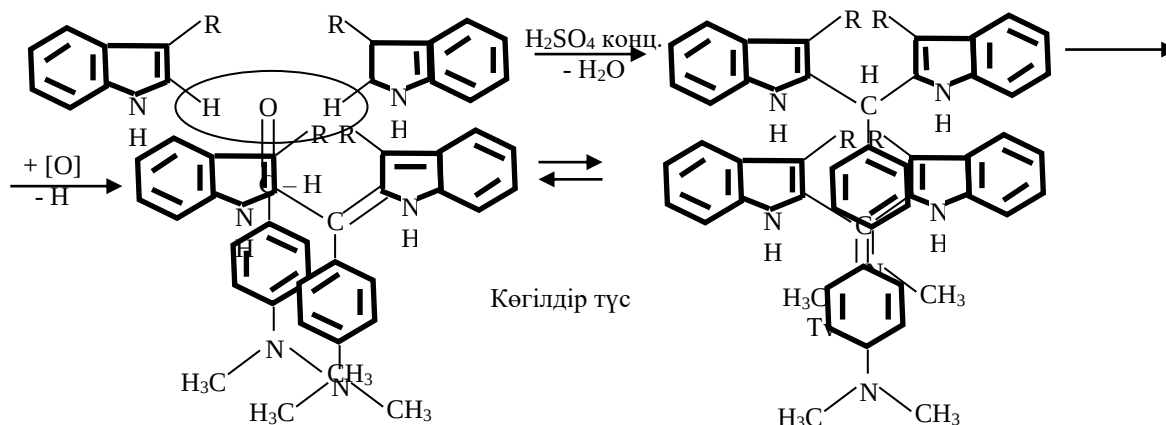
Стандартпен салыстыра отырып, УК және ИҚ аймақтағы спектрофотометрия әдісімен анықтайды.

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).

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 93 беті

- б) фенолдық гидроксилға тән реакциялар.
- в) екіншілік аминге тән реакциялар (натрий нитритімен сілтілік ортада нитрозо-қосылыстар түзу).
- г) біріншілік аминге тән реакциялар (аммиак бөлінгеннен кейін нингидринмен реакция).

Индометацин

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

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

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

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

Гидроксам сынағы амид тобына байланысты гидроксам сынағын береді.

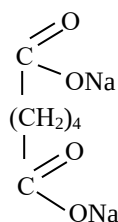
Марки реактивімен 5 жағдайдағы метокси топқа байланысты арилметан бояуын түзеді.

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

Сандық мөлшерін анықтау

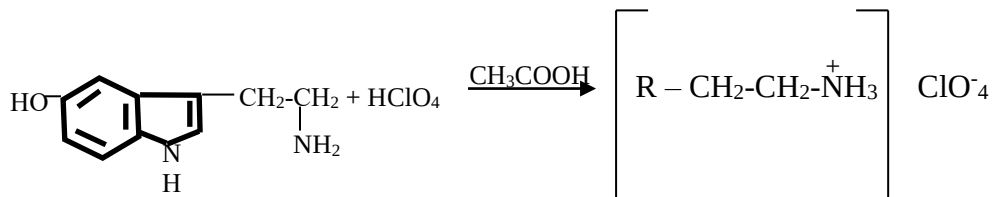
Серотонин адипинаты

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



- 2) сусыз ортада әлсіз негіз ретінде нейтрализации 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	044-55/	
«Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	130 беттің 94 беті	



3) ФЭК (фенольолдық 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. 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?

ОҢТҮСТІК-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 95 беті

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.
19. Индол туындыларының қатарының химиялық құрылыстары мен фармакологиялық әсерінің арасындағы өзара байланыс.
20. Серотонин адипинаттың, индометациннің латынша және рациональдық аттарын, химиялық формулаларын жазыңыздар.
21. Препараттардың тотығу-тотықсыздану қасиеттері және алу жолдары.
22. Серотонин адипинат, индометацин – препараттарының рациональдық аттарын, құрылыстық формулаларын жазыңыздар.
23. Индометацин – препараттарын алудағы биохимиялық алғы шарт.
24. Серотониннің тұзын неге минералдық қышқылдардан емес, органикалық қышқылдардан алады?
25. Серотонин адипинаты индометациннен қандай физикалық параметрлері (ерігіштігі, иісі, т.сі ж.т.б.) арқылы ажыратуға болады?
26. Индол туындыларының препараттарын қолдану және оны сақтау.
27. Индол препараттары үшін қандай химиялық реакциялар топтың реакциялар болып саналады?
28. Серотонин адипинатындағы біріншілік алифаттық аминге тән барлық реакцияларды жазыңыздар.

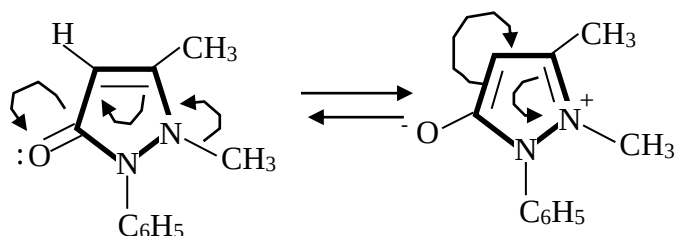
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		044-55/
«Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 96 беті

29. Серотонин туындыларының қатарының химиялық құрылысы мен фармакологиялық активтігінің арасындағы өзара байланысы.
30. Индометациндегі сірке қышқылының қалдығын химиялық реакцияның көмегімен дәлелдер беріңіз.
31. Индометациндегі ковалентті-байланысқан хлорды анықтау әдістері. Реакция теңдеулерін жазыңыздар.
32. Индометациндегі үшіншілік аминді қандай химиялық реакциялардың көмегімен 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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 98 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 (pH 6,0-7,5).

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

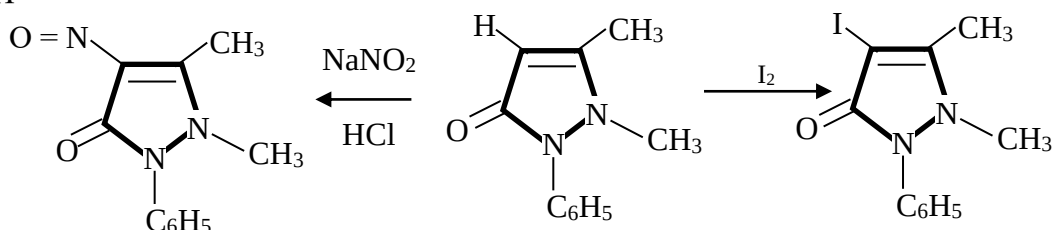
Пиразол туындылары құрамында азоты бар органикалық негіздер ретінде жалпы алкалоидтық реактивтермен комплекс тұздардың тұнбаларын береді. Әсіресе Люголь реактивімен (йодтың калий иодидтегі ерітіндісі) жүретін реакцияның ерекшелігін анықтау керек. Антипирин йодпен түссіз йодопирин түзеді, яғни йодтың 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

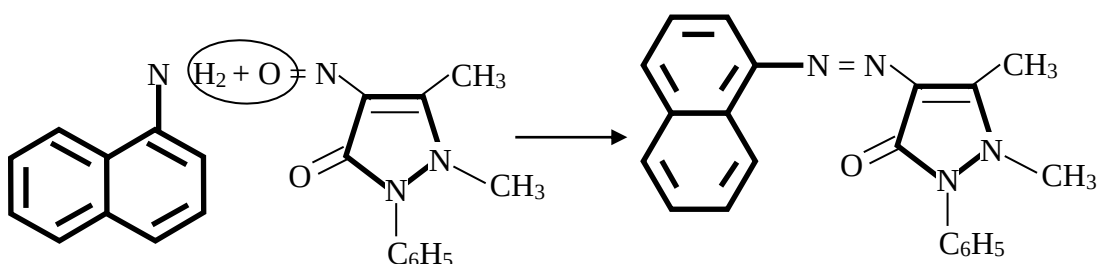
1) Комплекс түзу реакциясы. Суда Цвиттер-ион түзуіне байланысты темірдің (III) хлоридімен қызыл түсті комплексті тұз түзеді, ол минералды қышқылмен әсер еткенде түссізденеді.

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:

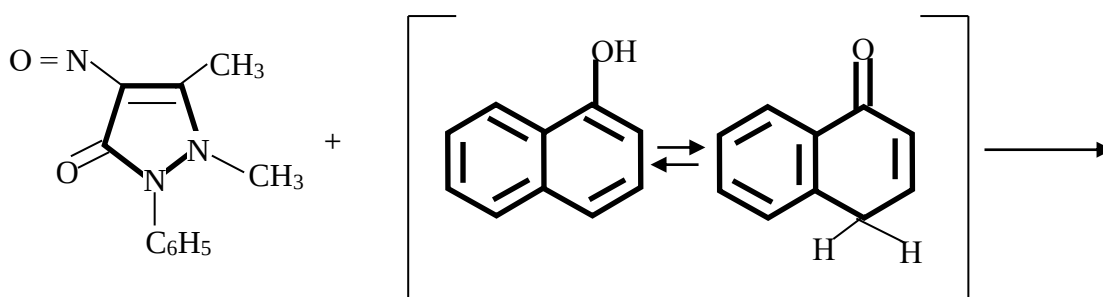


Бұл реакция өзі екендігін және сандық мөлшерін ФЭК әдісімен анықтауда қолданылады. Сонымен қатар бұл реакция нитрит ионды анықтауда да қолданылады.

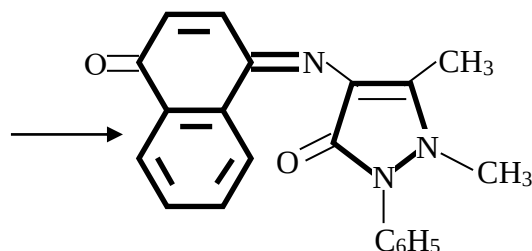
Осы нитрозоантипирин реакциясы нәтижесінде 1-нафтиламинмен азобояу түзілу реакциясын жүргізуге болады:



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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 100 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.

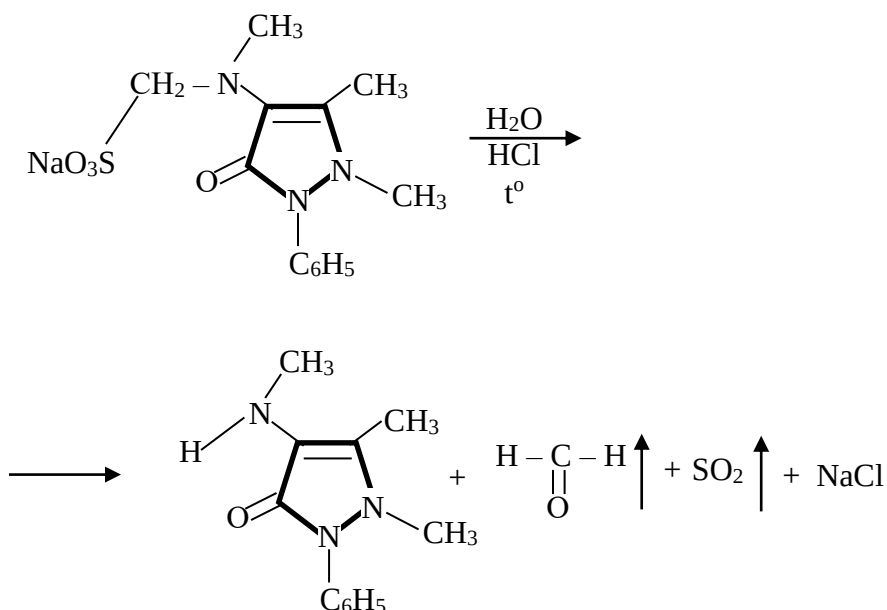
Анальгиннің калий йодаты мен қышқыл ортадағы реакциясында малина түске боялған өнім түзіледі. Одан соң калий йодтың йодқа дейін тотықсыздану нәтижесінде бұрыл түсті периодид түзіледі.

Анальгин сонымен қатар берлин көгі реакциясында береді.

2) Гидролиздік ыдырау реакциясы.

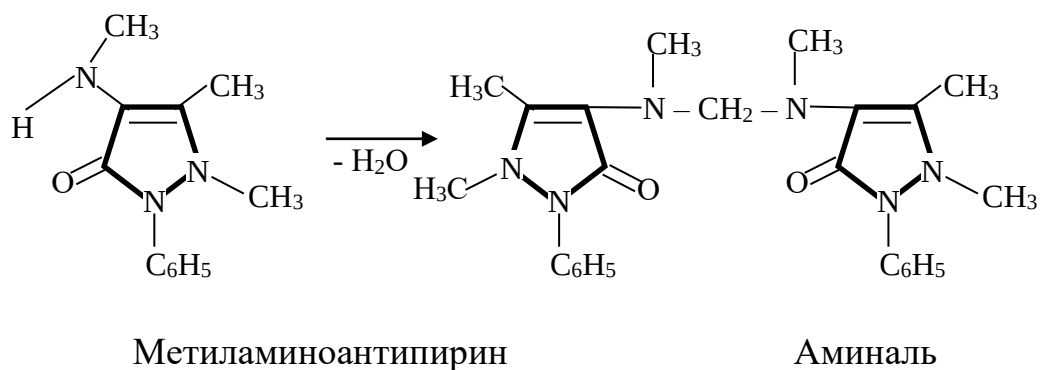
Анальгин қышқыл, бейтарап және негіздік ортада әсіресе қыздыру кезінде гидролиздік ыдырауға ұшырайды. Қышқылдық гидролиз реакциясы анальгинді идентификациялауда қолданылады. Реакция нәтижесінде күкірттің (IV) оксиді және формальдегидті иісінен байқауға болады. Сонымен қатар бөлінген формальдегидті хромотроп 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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 101 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.

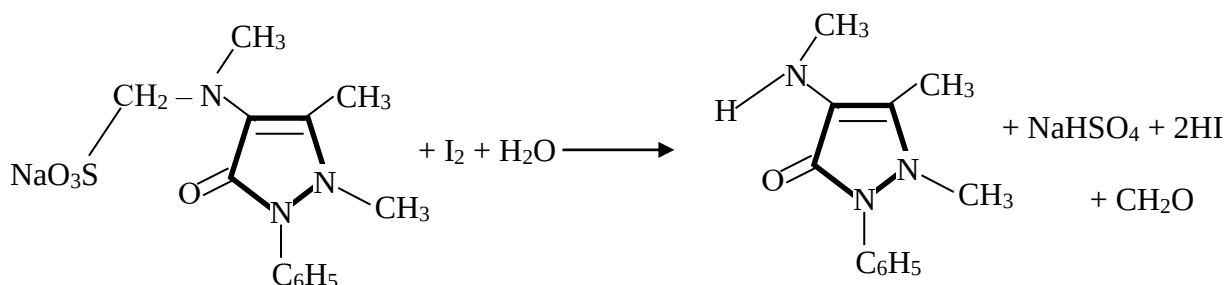
Анальгин кристаллогидрат болғандықтан тазалығын анықтауда кептіру кезіндегі салмағын жоғалтуы анықталады.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 102 беті

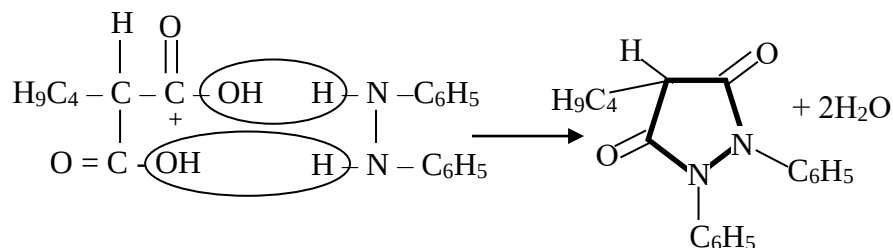
қышқылын қосып 0,1 н йод ерітіндісімен сары түске дейін титрлейді. Қышқыл натрий метиленсульфонатын гидролиздеу үшін және бөлінген формальдегидтің ары қарай тотықпауы үшін (альдегидтер негіздік ортада тотығады) қосылады.

Бұл реакцияның химизмі төмендегідей жүреді:



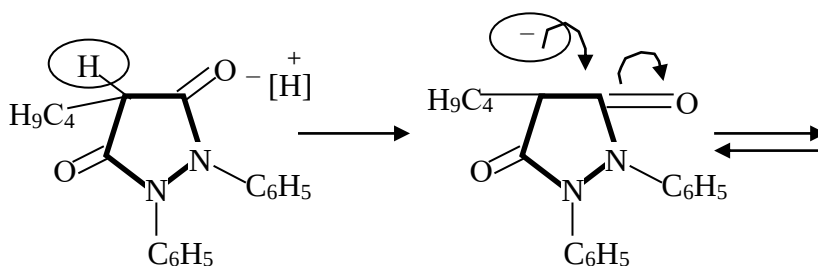
Фенилбутазон-Бутадион

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

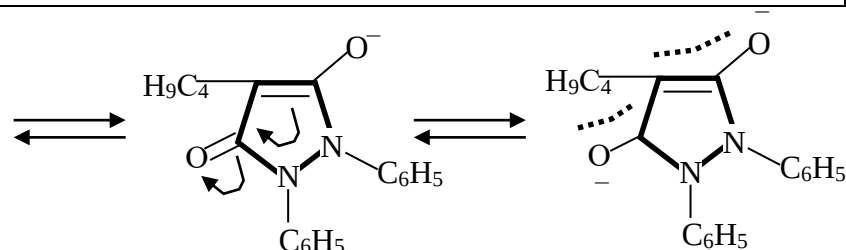


Фенилбутазон УК және ИҚ аймағында жарықты жұтады, бұл қасиеті өзі екендігін анықтауда қолданылады. УК спектрлері нейтралды және қышқыл ортада максимумы 240 нм, қышқыл ортада 264 нм анықталады.

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:

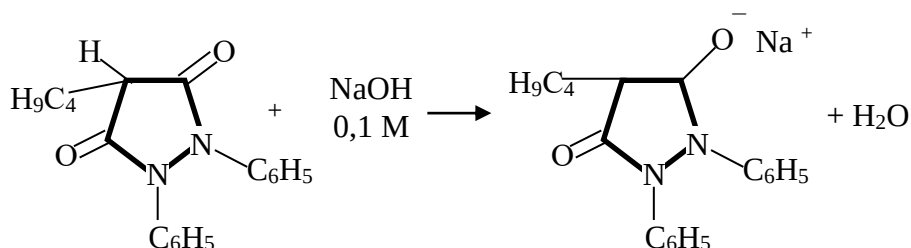


ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 103 беті



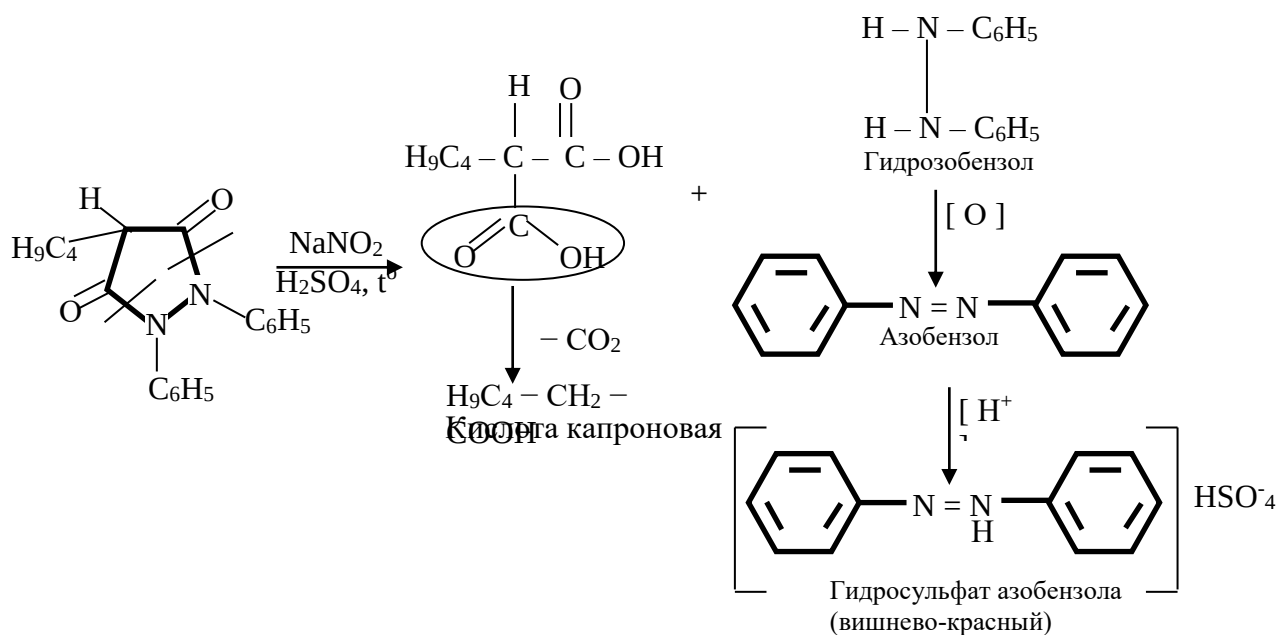
Сонымен негіздік ортада фенилбутазон амбиденті ион түрінде кездеседі.

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:



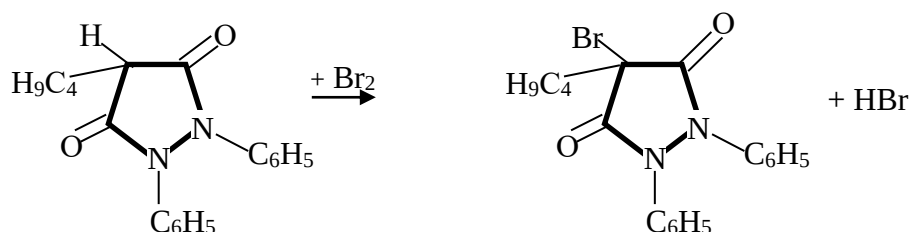
2) Тотығу реакциясы.

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-шіе 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:

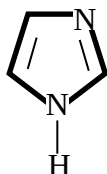


Бұл реакция фенилбутазонның сандық мөлшерін броматометриялық әдіспен анықтауға қолданылады (титрант ретінде қышқыл ортадағы калий бромиді қатысындағы 0,1 н калий броматы).

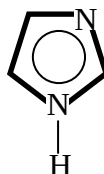
Имидазол туындылары

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

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 105 беті



или



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

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

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

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

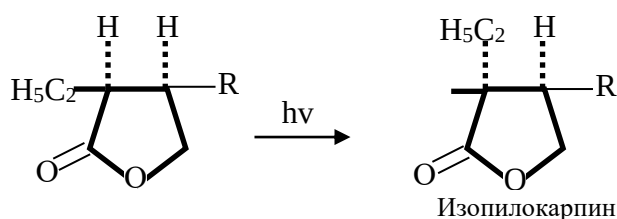
Клофелин тез және күшті гипотензивті әсер көрсететін дәрілік зат, анальгезиялық және седативтік әсері жоғары. Дәрігердің ұсынысымен ғана қолдануға болады. Дозасын жоғарлату коллапс, естен тануды тудырады.

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

Физикалық және химиялық қасиеттері

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

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 106 беті



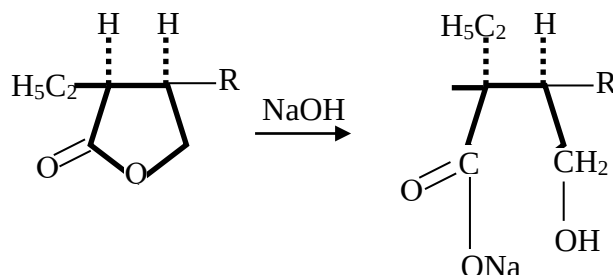
Қышқылдық-негіздік қасиеттері

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

Пилокарпин гидрохлориді Хечка сынағы деп аталатын реакцияға түседі. Бұл реакция бойынша пилокарпин негізі хром пероксидімен (CrO_5)

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 107 беті

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 ангидридмен байланыстырады. Барлық заттар бір қышқылды негіздер ретінде титрленеді.

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

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

3. Физика-химиялық әдістер:

— УК аймақтағы спектрофотометрия.

ФЭК әдісі (пилокарпин гидрохлориді – гидроксам сынағы

Иллюстративті материал:

- кестелер;

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 108 беті

- 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.
- 11.Пиразол туындыларының препараттары темір (III) хлоридімен әрекеттескен кезде қандай химиялық ғаламиялар жүреді. Бұл реакцияларды бір-біріне ажырату үшін қолдануға бола ма?

ОҢТҮСТІК-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 109 беті

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.
30. Метронидазолдың және дибазолдың дәрілік препараттарының сапалылығын қалай анықтайды?

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 110 беті

- 31.Имидазол және имидазолин туындыларының дәрілік препараттарын сыртқы түрі және ерігіштігі бойынша ажырату мүмкін бе?
- 32.Клотримазол, нафтизин, галазолин, мотилиум 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.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 111 беті

Лекция №9

Тақырыбы: Пиридин туындылары

Мақсаты: Студенттерге пиридин туындылары, пиридинметанол туындыларының және пиридин 3,4-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 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 3,4-карбон қышқылдарының дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері
- пиридин 3,4-карбон қышқылдарының дәрілік препараттарының фармакопоялық препараттары
- пиридин 3,4-карбон қышқылдарының дәрілік препараттарының сапалық реакциялары
- пиридин 3,4-карбон қышқылдарының дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтау

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.**

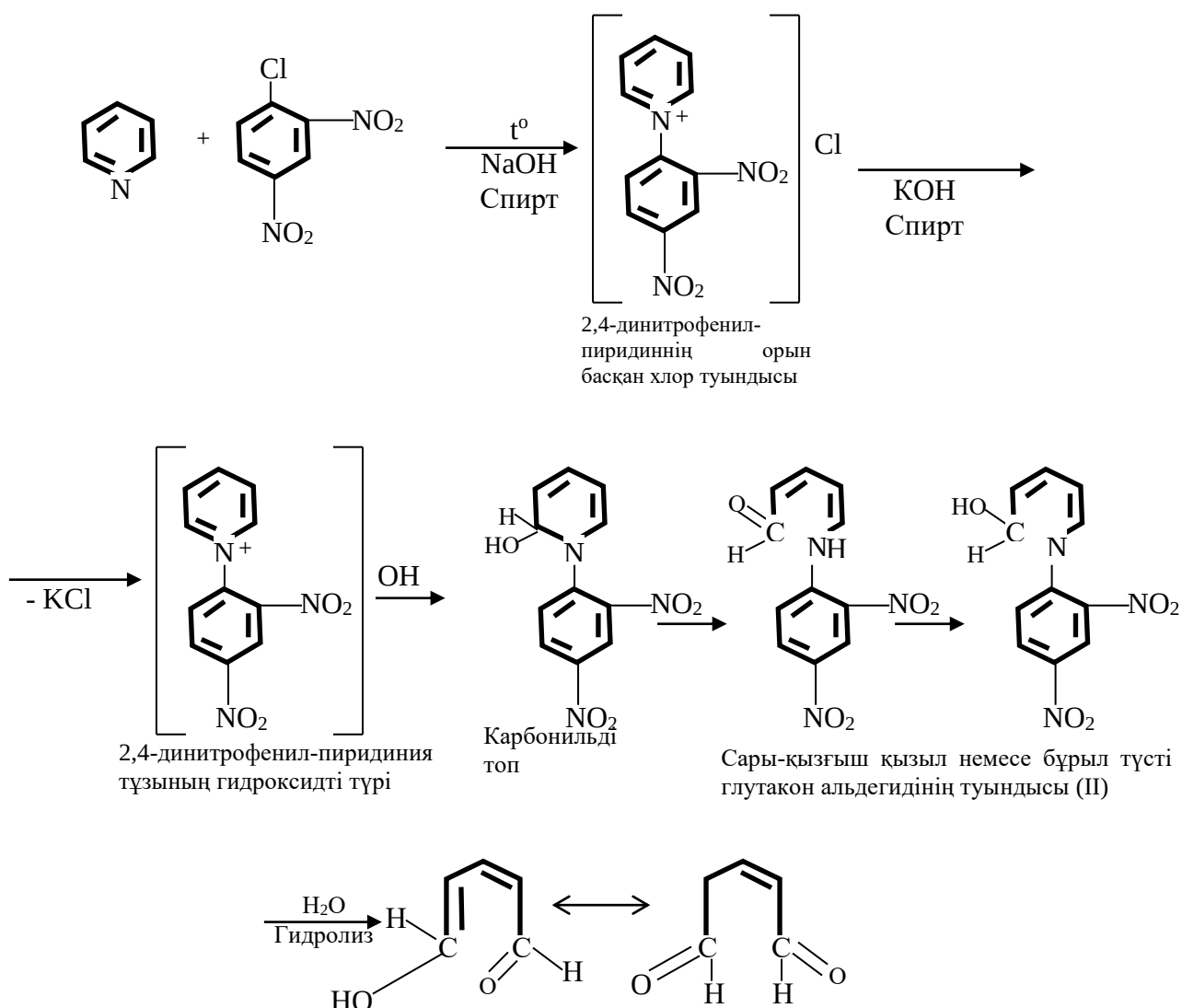
Химиялық қасиеттері және сапасын талдау әдістері

Пиридин тобының жалпы реакциялары:

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

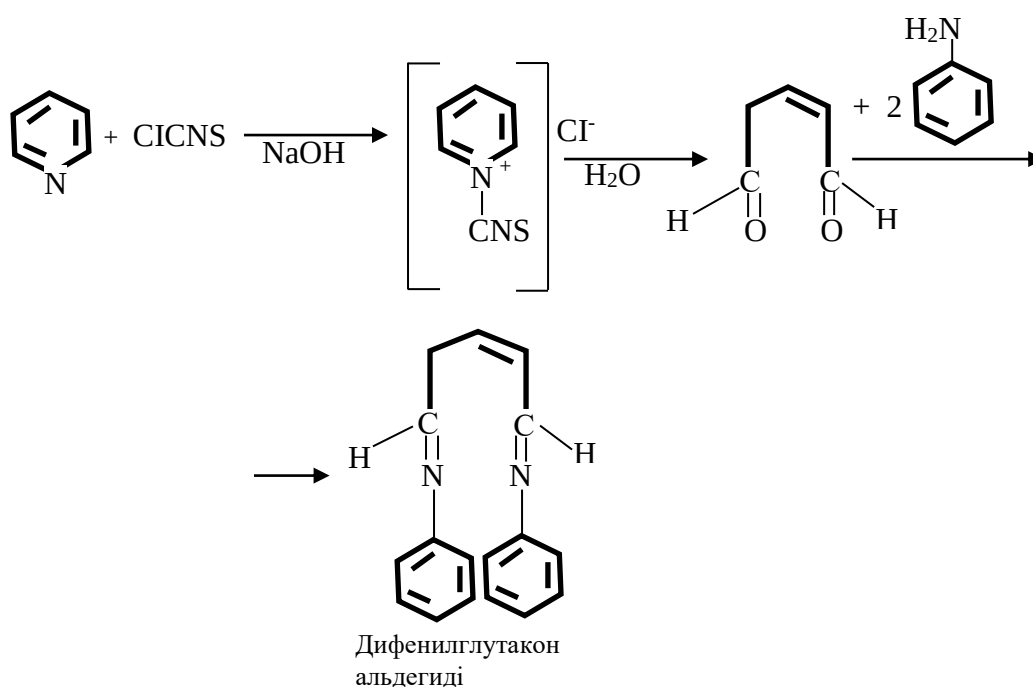
2. Лимон қышқылымен сірке ангидридiмен жүретін түрлі түсті реакция. Препаратты кристалды лимон қышқылымен сірке ангидридiмен қыздырғанда шие түсті түс пайда болады.

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.

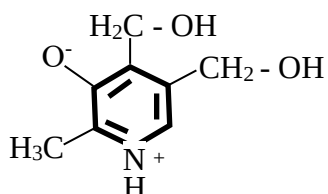
Азоты органикалық негіздер ретінде бұл топтың препараттары жалпы алкалоидтық тұндыру реактивтерімен комплексті тұнбалар түзеді (Люголь, Драгендорф, Майер реактивтері, фосфорлы-молибден, кремневольфрам қышқылы ерітінділері, танин және т.б.).

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

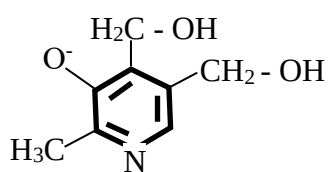
Өзіндік дәрілік заттардың сапасын талдау әдістері

Пиридоксин гидрохлориді, пиридоксальфосфаты және пиридитолға тән реакциялар

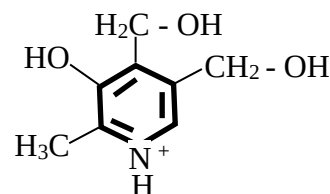
Бұл топтағы дәрілік заттар амфотерлі қосылыстар түзеді, УК аймақтағы спектрлерді жұтуы рН мәніне сәйкес өзгереді:



Цвиттер-ион



Фенолят



пиридиндік азот бойынша
түзілген тұз

рН бейтарап

max₁=252 нм

max₂=324 нм

рН > 7

max₁=245 нм

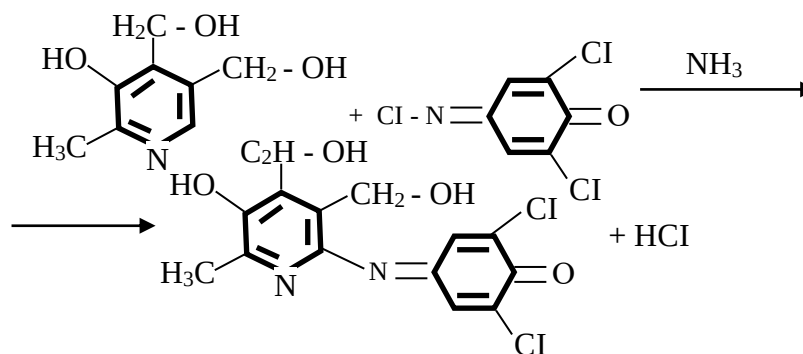
max₂=349 нм

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.

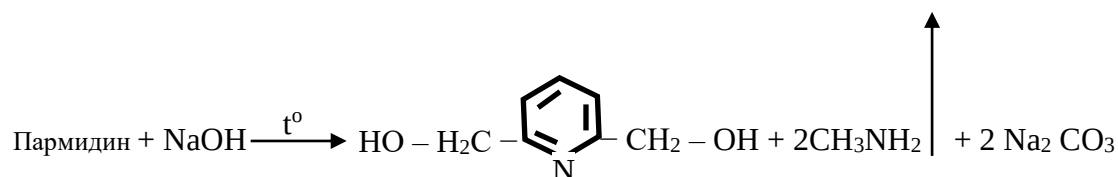
Сандық мөлшерін анықтау пиридоксин гидрохлориді, пиридоксальфосфат және пиридитолдың сандық мөлшерін сусыз ортадағы нейтрализация әдісімен анықтайды. Мұзды сірке қышқылында ерітіп, 0,1 М

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 115 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.

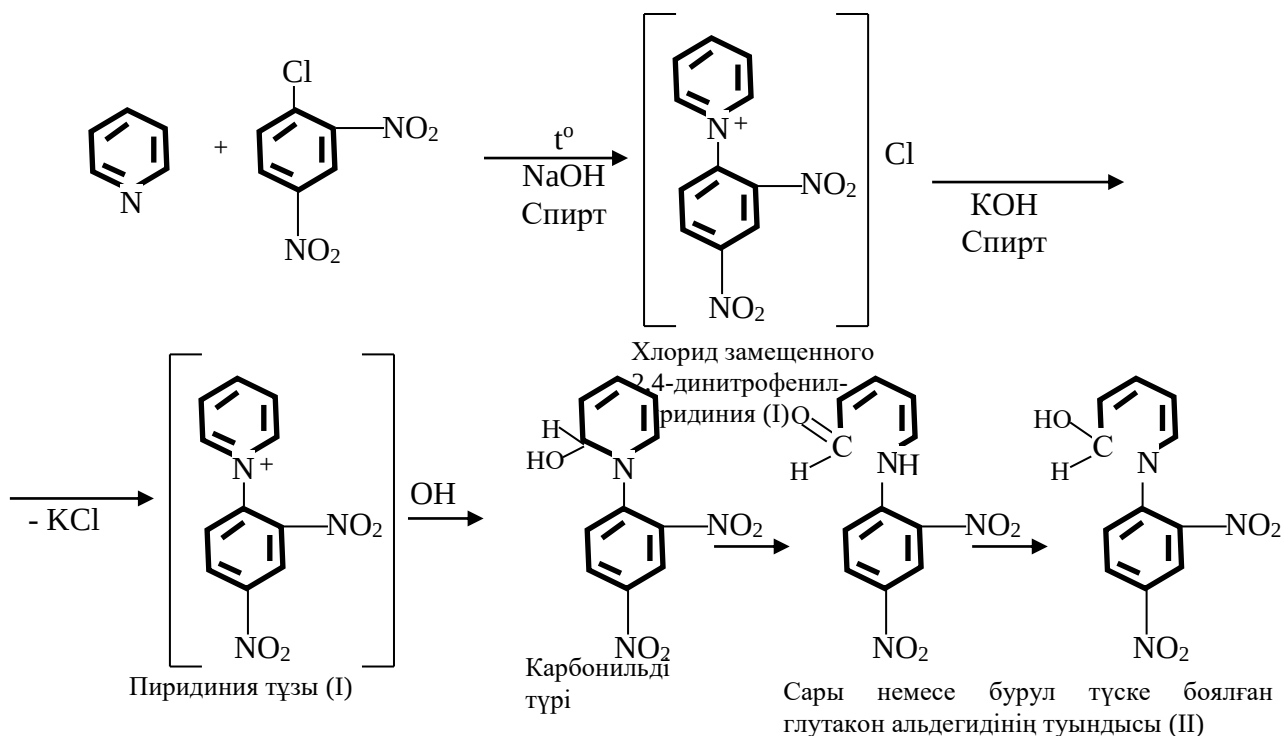
Сандық мөлшерін анықтау УК-спектрофотометрия әдісімен анықтайды.

Пиридин 3,4-карбон қышқылдары (никотин қышқылы) – туындылары – никотин қышқылы немесе РР витамині пеллаграға қарсы, никотинамид (пеллаграға қарсы), никодин (өт айдайтын) дәрілік зат ретінде қолданылады. 25%-ті никотин қышқылының диэтиламидінің ерітіндісі «кордиамин» орталық нерв жүйесін стимулдаушы және аналептикалық дәрілік зат ретінде қолданылады. Медицинада никотин қышқылының комплексті препараттары – феррамид постгеморрагиялық және темір жетіспейтін анемияда қолданылады. Сонымен қатар комплексті препарат – коамид медицинада жиі қолданылады. Кобальт қан түзілуді жақсартады, темірдің оңай сіңірілуін және белокты комплекстің пайда болуын, гемоглобин синтезін, эритропоэзді реттеп, анемияны болдырмайды. Сондықтан коамид гипохромды анемияны емдеуде қолданылады. Изоникотин қышқылының туындыларына медицинада изониазид, фтивазид қолданылады. Олар туберкулезді емдеу

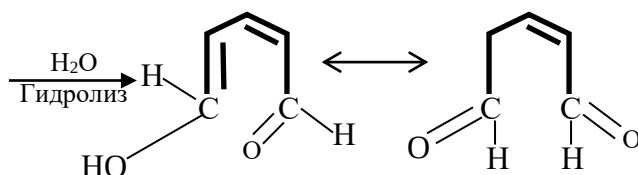
үшін қолданылады. Құрылысында пиридин сақинасы және гидразин қалдығы болғандықтан ол оңай тотығады, бұл қасиетін препараты сақтау кезінде ескеру керек. Олардың физикалық, химиялық қасиетін химиялық құрылысымен байланыстыру, жалпы және жеке реакцияларын таңдап осы топтың дәрілік препараттарының сапасын анықтауда кәсіптік маңызы зор.

Химиялық қасиеттері және талдау әдістері

1. Пиролиз. Пиридин туындыларының кристалдық ұнтақтарын натрий карбонатымен қосып қыздырғанда жағымсыз иісі бар пиридин бөлінеді.
2. Лимон қышқылымен және сірке ангидридiмен түсті реакция. Препараты кристалды лимон қышқылымен және сірке ангидридiмен 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 (I) түзіліп, оған ары қарай натрий гидроксидімен әсер еткенде бурыл немесе қызыл түске боялған глютакон альдегидінің туындысы (2) түзіледі. Глютакон альдегидінің туындысы тұрақсыз зат, ол гидролиз нәтижесінде екі түрлі таутомерлі формада кездесетін глютакон альдегидіне (3) айналады. Глютакон альдегидінің натрийлі тұзының енольды формасы Сары түске боялған:

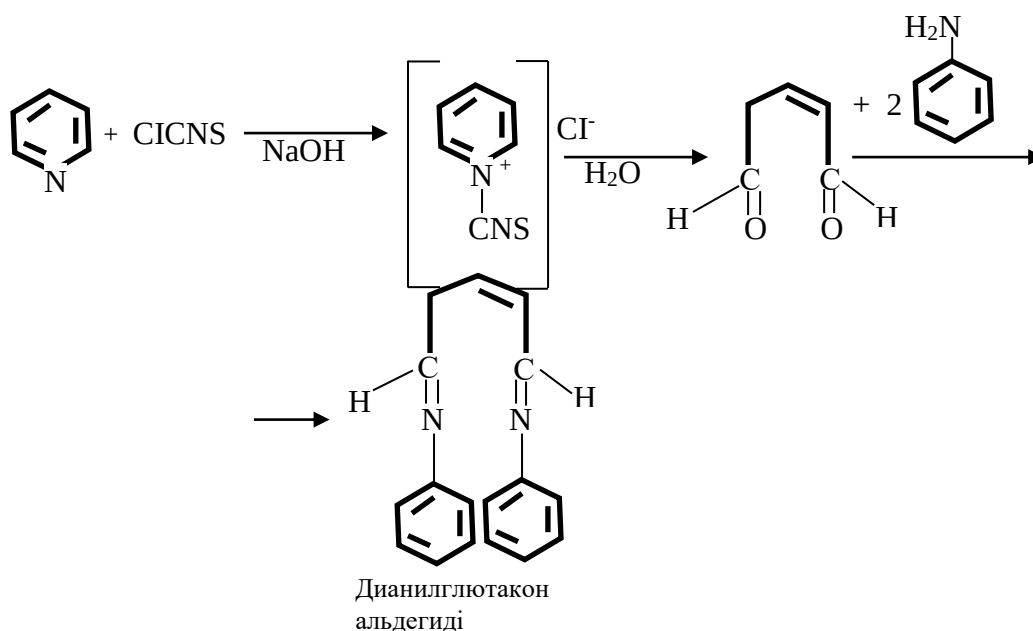


ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 117 беті



Глутакон альдегидінің таутомерлі түрі (III)

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



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

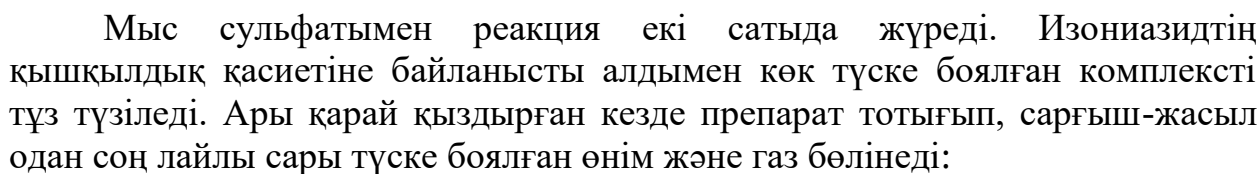
Құрамында азоты бар органикалық негіз ретінде жалпы алкалоидтық тұндыру реактивтерімен (Люголь, Драгендорф, Майер реактивтері, фосфорно-молибден, кремневольфрам қышқылдары, танин және т.б.) комплексті қосылыстар береді.

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

Өзіндік дәрілік препараттарға талдау жасау

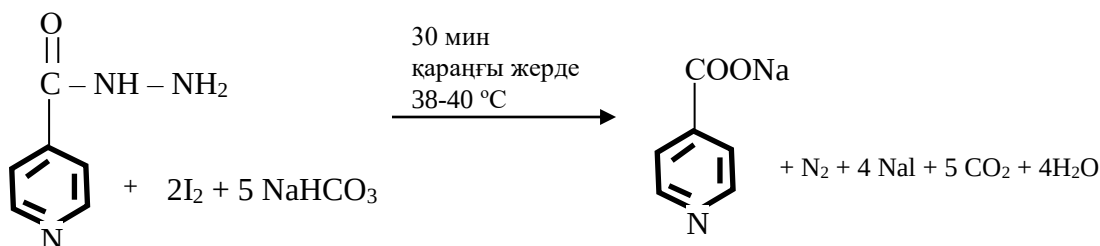
Изониазид

Қышқылдық - негіздік қасиеттері. Препарат амфотерлі қасиет көрсетеді. Негіздік қасиеті пиридин сақинасындағы азот атомына және

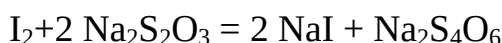


ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы	044-55/	
«Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	130 беттің 119 беті	

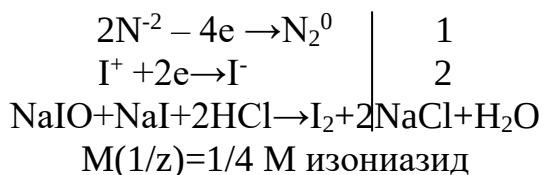
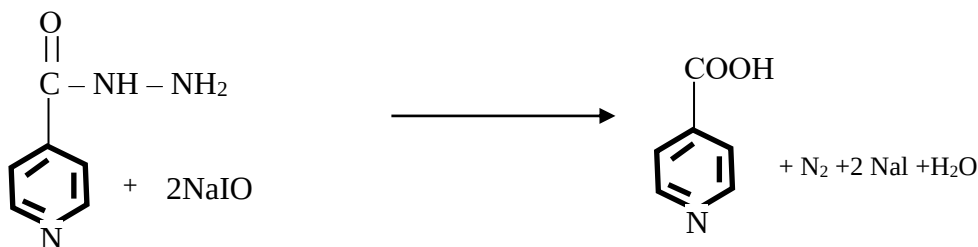
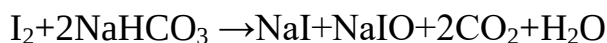
Сандық мөлшерін анықтау әдістері. МФ бойынша сілті және натрий гидрокарбонаты қатысында (бөлінген сутекті иодты нейтралдау үшін) кері иодометрия әдісі қолданылады:



Бөлінген иодтың стандарты ерітіндісін натрий тиосульфатымен титрлейді:



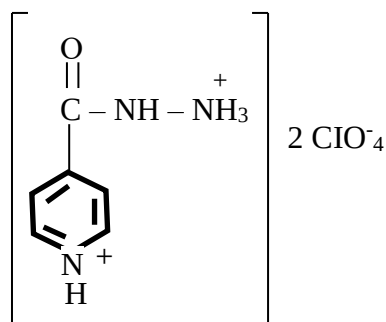
Процесті стадия бойынша келесі түрде көрсетуге болады:



МФ бойынша изониазидтің сандық мөлшерін броматометриялық әдіспен анықтайды.

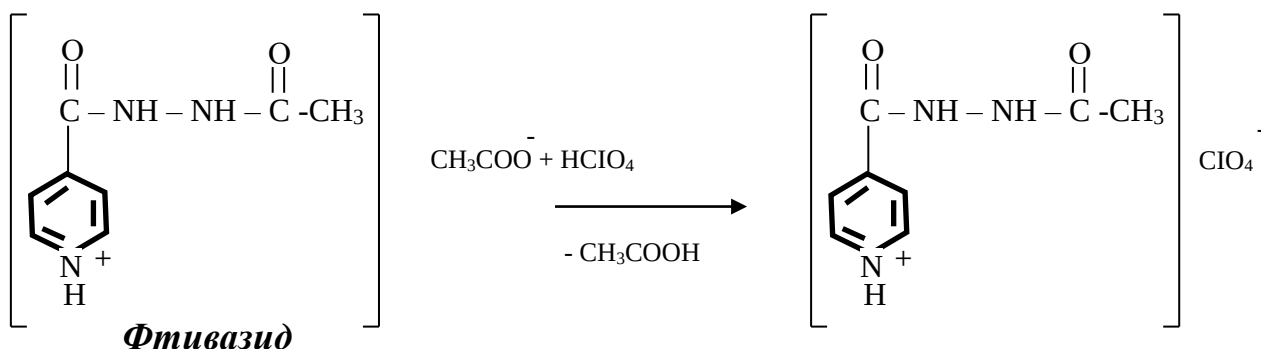
Изониазидті әлсіз негіз ретінде сусыз ортадағы қышқылдық – негіздік титрлеу әдісімен де анықтауға болады. Мұзды сірке қышқылы қатысында хлор қышқылымен изониазидтің диперхлораты түзіледі:

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 120 беті



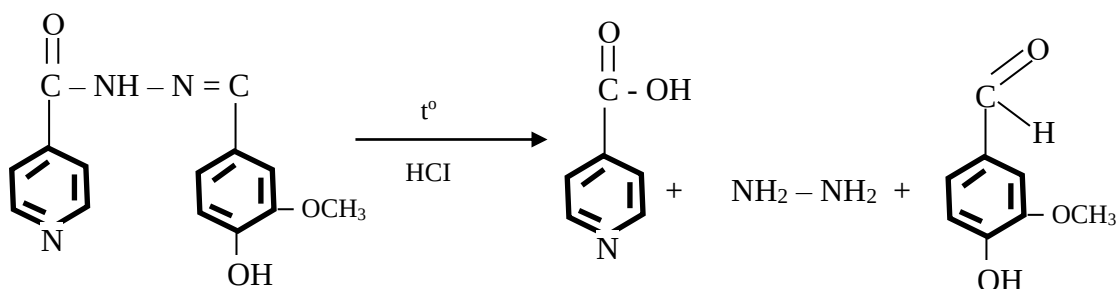
Изониазидтің
липерхлораты

Мұзды сірке қышқылының құрамында аздап сірке ангидридi болғандықтан изониазид гидразин фрагментіндегі аминo 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:



Фтивазид

Қышқылдық-негіздік қасиеттері. Препарат амфотерлі қасиет көрсетеді. Осы қасиеті мемлекттік фармакопейда 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:

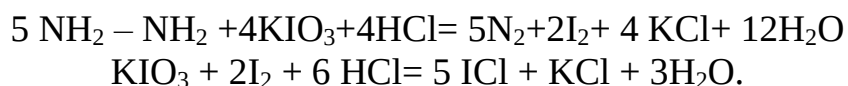


ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 121 беті

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).

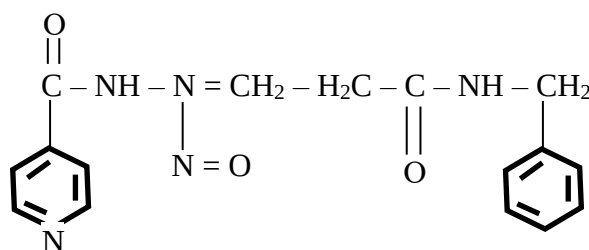
Сандық мөлшерін анықтау. Фтивазидтің сандық мөлшерін мұзды сірке қышқылы қатысында қышқылдық – негіздік титрлеу әдісімен анықтайды (титрант – 0,1 н хлор қышқылының ерітіндісі), немесе тотығу-тотықсыздану қасиеті бойынша йодатометрия әдісімен анықтайды. Препараты алдымен тұз қышқылы ерітіндісімен қышқылды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



Ниаламид

Өзі екндігін құрамындағы пиридин фрагментіне байланысты сірке ангидридімен және лимон қышқылымен қыздыру арқылы анықтайды (шие түс пайда болады), сонымен қатар гидразин қалдығына тән Фелинг реактивімен 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).

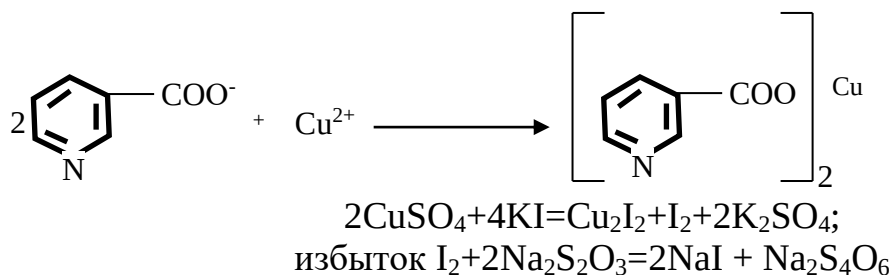
Никотин қышқылы

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 122 беті

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 түзу) 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).

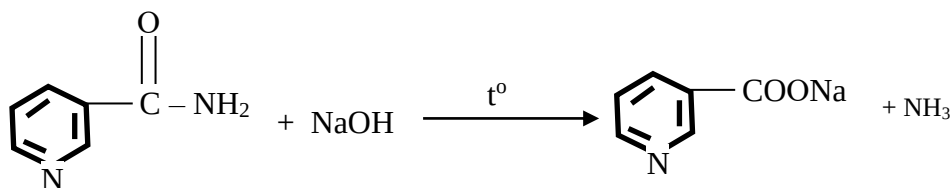
Никотин қышқылының дәрілік түрі (1% шаншуға арналған ерітіндісі) әсер етуші заттан басқа натрий гидрокарбонатынан тұрады. Сондықтан қышқылдық-негіздік титрлеу әдісін қолдануға болмайды. Бұл дәрілік түрдің сандық мөлшерін куприметриялық әдіспен анықтайды. Препаратқа мыс сульфатын қосып, бөлінген тұнбаны сүзіп алып, фильтратта реактивтің артық мөлшерін анықтайды:



Мыс сульфаты бұл әдісте титрант болмағандықтан бақылау тәжірибесі жүргізілуі тиіс.

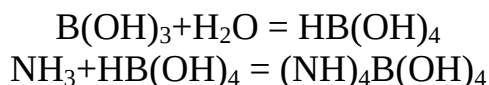
Никотинамид

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.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 123 беті



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



Параллельді жағдайда бақылау тәжірибесі жүргізіледі.

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 ангидридi 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 ангидридiмен 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.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 124 беті

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. 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.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 125 беті

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 әдістер.
16. Пиридинкарбон қышқылдарының алу жолдарының табиғи көздері. Тас көмір смалосының қандай фракциясынан никотин және изоникотин қышқылын алады? Реакция теңдеулерін жазыңыз.
17. Никотин қышқылы препаратын оның туындыларынан сілтілік ортада ыдырау реакциясы бойынша қалай ажыратуға болады?
18. Никотин қышқылының амфотерлік қасиетін сипаттаңыз. Реакция химизмін келтіріңіз.
19. Никодиннің 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. Никодинді сақтау кезінде неліктен температуралық режим 20⁰С-тан аспауы керек?
25. Гидразон мен гидразидтердің айырмашылығы неде? Гидразидтер және гидразондардың алу жолдарын көрсетіңіз?
26. Изониазид және фтивазидті сыртқы көрінісі және ерігіштігі бойынша бір-бірінен ажыратуға болады ма?
27. Изониазид және фтивазидтің тотығу және тотықсыздану реакциясына қатысуын сандық және сапалық талдауда қалай қолданылатынын көрсетіңіз.
28. Изониазидтің сілтілі гидролиз кезінде пайда болған гидрозинді қалай анықтайды? Реакция химизмін жазыңыз.
29. Фтивазидтің қышқылдармен және сілтілермен реакциясын өзі екендігін анықтауда қолдануға бола ма? Реакция химизмін көрсетіңіз.
30. Фтивазид гидролиздік ыдырау реакциясына ұшырайды ма?

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 126 беті

31. Никотинамид және фтивазидтің сандық мөлшерін анықтайтын жалпы әдісті көрсетіңіз және реакция химизмін жазып, түсіндіріңіз.
32. Никотин қышқылын мыс сульфатымен анықтау реакциясына калий иодиді кедергі жасай ма?
33. Изониазид және фтивазид фармакологиялық әсері бойынша бір-бірінен қандай айырмашылығы бар?
34. Фтивазидтегі изоникотин қышқылының гидразиді қоспасын қалай анықтайды? Йодокрахмалды қағаздың көгеруі неліктен 3 минут аралығында жүретінін түсіндіріңіз?
35. 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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 127 беті

Лекция №10

Тақырыбы: Тропан туындылары

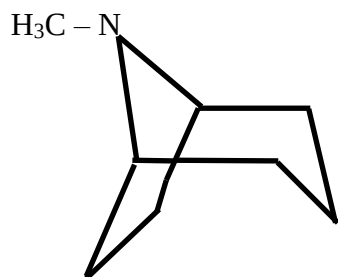
Мақсаты: Студенттерге тропан туындыларының дәрілік препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

Лекция тезісі

Жоспар:

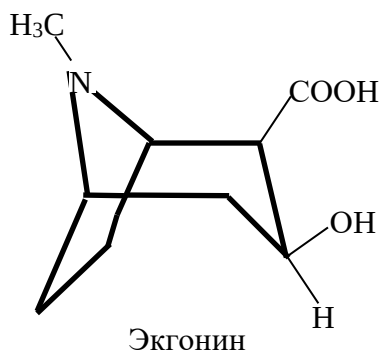
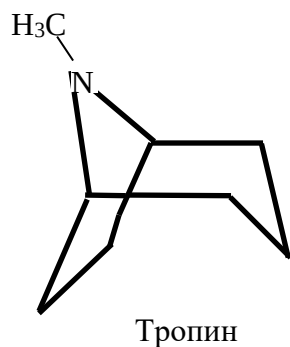
- тропан туындыларының дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері
- тропан туындыларының дәрілік препараттарының фармакопоялық препараттары
- тропан туындыларының дәрілік препараттарының сапалық реакциялары
- тропан туындыларының дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтау

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):

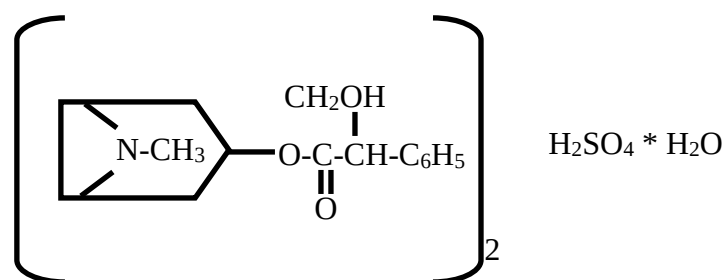


ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 128 беті

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.

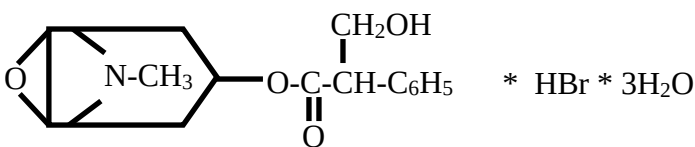
Тропан туындылары

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.



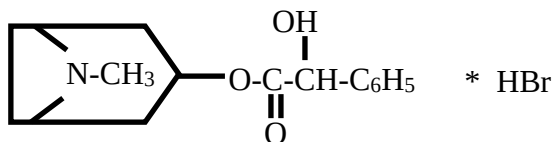
Atropini sulfas

– d,l-троп қышқылының тропин эфирінің сульфаты моногидрат



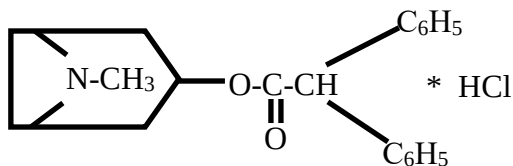
Scopolamini hydrobromidum

Троп қышқылының скопин эфирінің – l- гидробромиді 3-гидраты



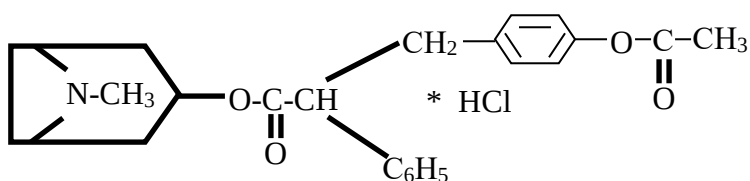
Homatropini hydrobromidum

– d,l-миндаль қышқылының тропин эфирінің гидробромиді



Tropacinum

Дифенил сірке қышқылының тропин эфирінің гидрохлориді

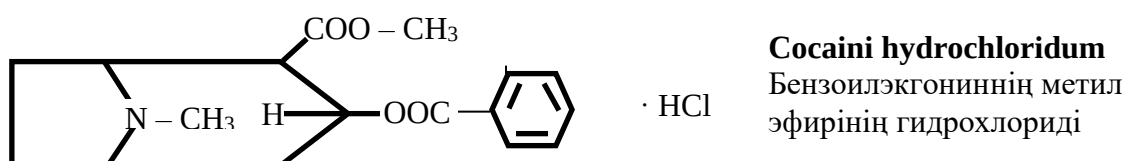


Tropafenum

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:

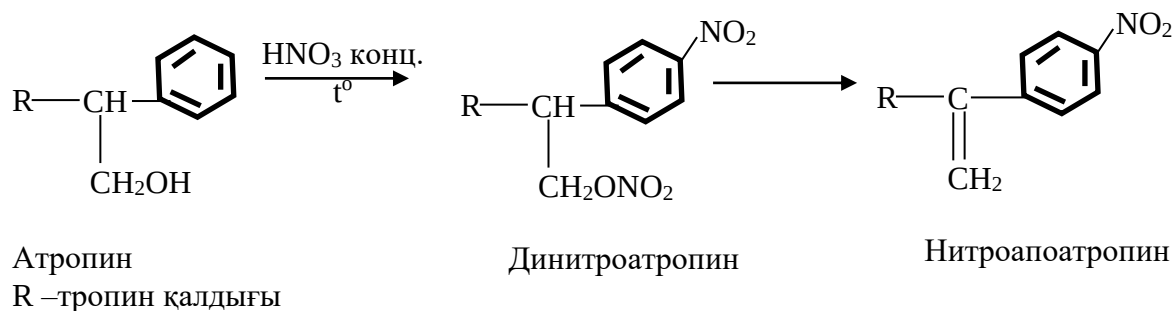


Химиялық қасиеттері және талдау әдістері

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.

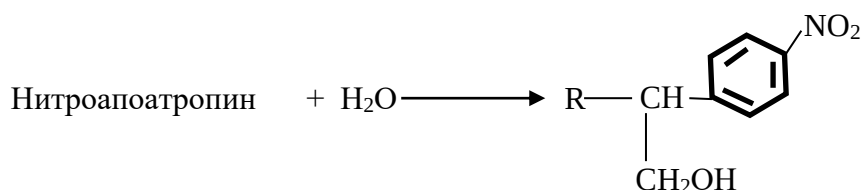
Күрделі эфир тобына байланысты бұл препараттар гидроксам сынағын береді, гидролиздік ыдырауға және перэтерификацияға ұшырайды.

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:

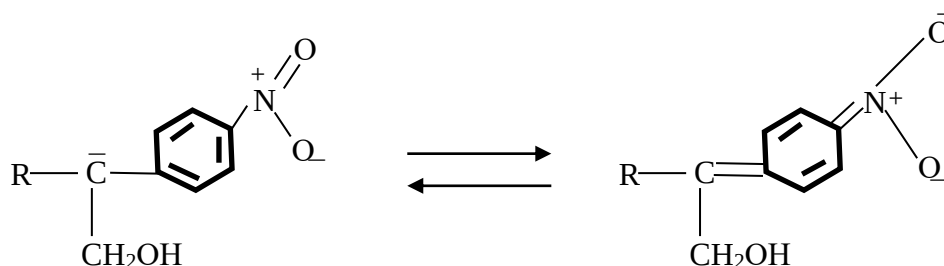


ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 130 беті

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).

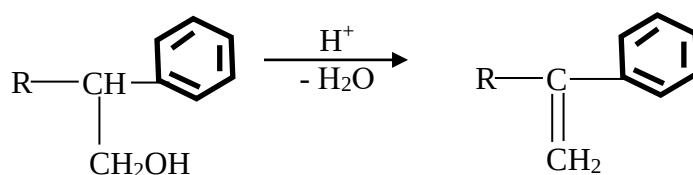
Жеке дәрілік заттарды талдау

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:

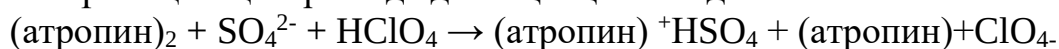


Апоатропин

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 131 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 тропafen

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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 132 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 этерефикациялап,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 калии 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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 133 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		044-55/
«Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 134 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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 135 беті

Лекция №11

Тақырыбы: Хинолин және изохинолин туындылары

Мақсаты: Студенттерге хинолин және 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:

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

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

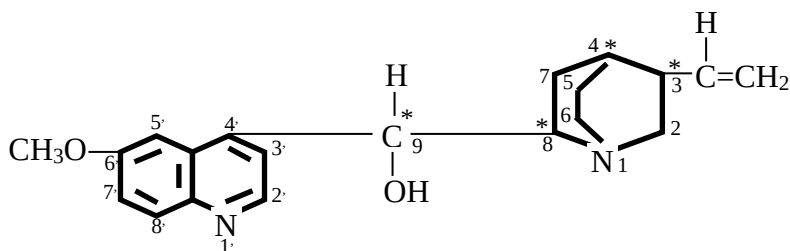
1972 ж. А. Фуркруа және 1809 ж. Л. Воклен хин ағашының қабығынан алынған таартылмаған алкалоид суммасынан «хин»препаратын медицинаға ендіріді. 1842 ж. Ш. Жерар хинин гидролизі кезінде хинолинді алды. Хининнің өзіндік формуласын 1880ж. Кениг және З. Скрауп анықтады. Хининнің құрылысы анықталғаннан кейін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

Хинолин туындыларын үлкен 4топқа бөлуге болады: **цинхонан, 8-оксихинолин, 4-аминохинолин және 4-хинолин туындылары.**

Цинхонан туындылары

Цинхонан гетероциклды жүйесі хининнің және оның оптикалық изомері хинидиннің химиялық құрылысымен сипатталады. Цинхонан хинолин 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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 136 беті



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

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

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

Chinini dihydrochloridum (дигидрохлорид 9-окси-6'-метоксицинхонан дигидраты немесе 6'-метоксихинолил-(4')-[5-винилхинуclidил-(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 хинуclidин 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.

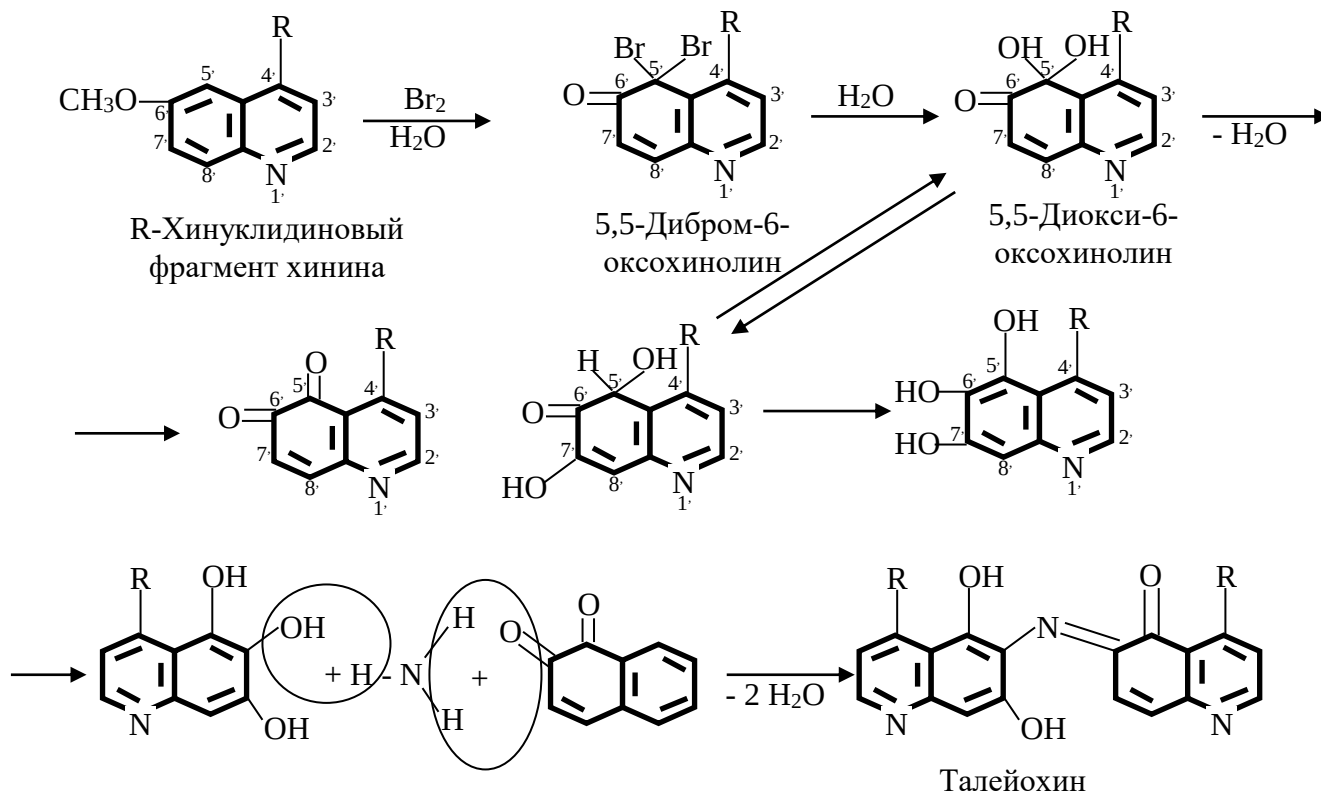
МФ-ға хинин гидрохлориді, хинин сульфаты и хинин дигидрохлориді енгізілген.

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 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.

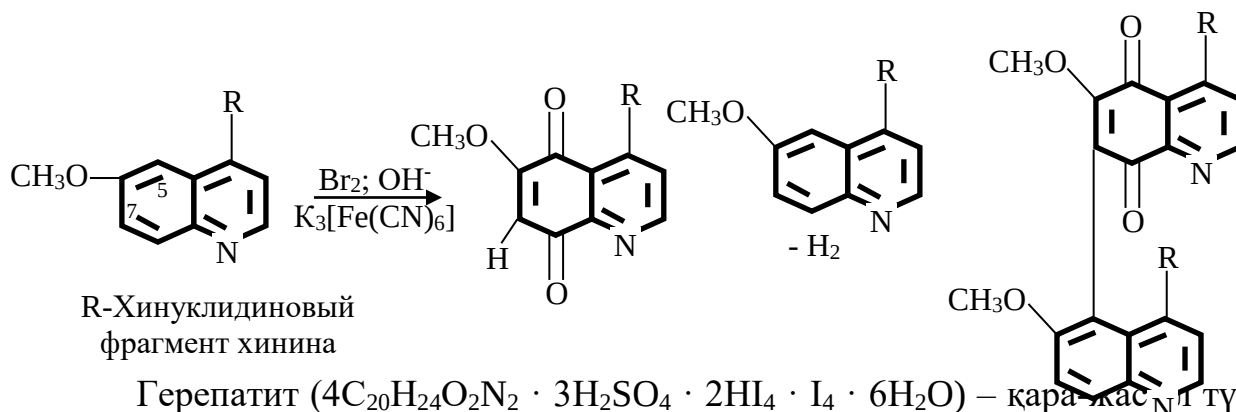
Таллейохин сынағы хинин препараттарының өзі екендігін анықтауда қолданылады. Хинин туындыларының өзі екендігін анықтауда фармакопея бойынша хининнің оттекті қышқылдар мен (күкірт және сірке қышқылы) флюоресценция беру реакциясы қолданылады. Бұл реакцияны цинхонон туындыларының 6'- жағдайда метокситоптары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

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

Хининнің официналды емес реакцияларына эритрохинсынағы және герпатит түзілу реакциялары жатады.

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

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

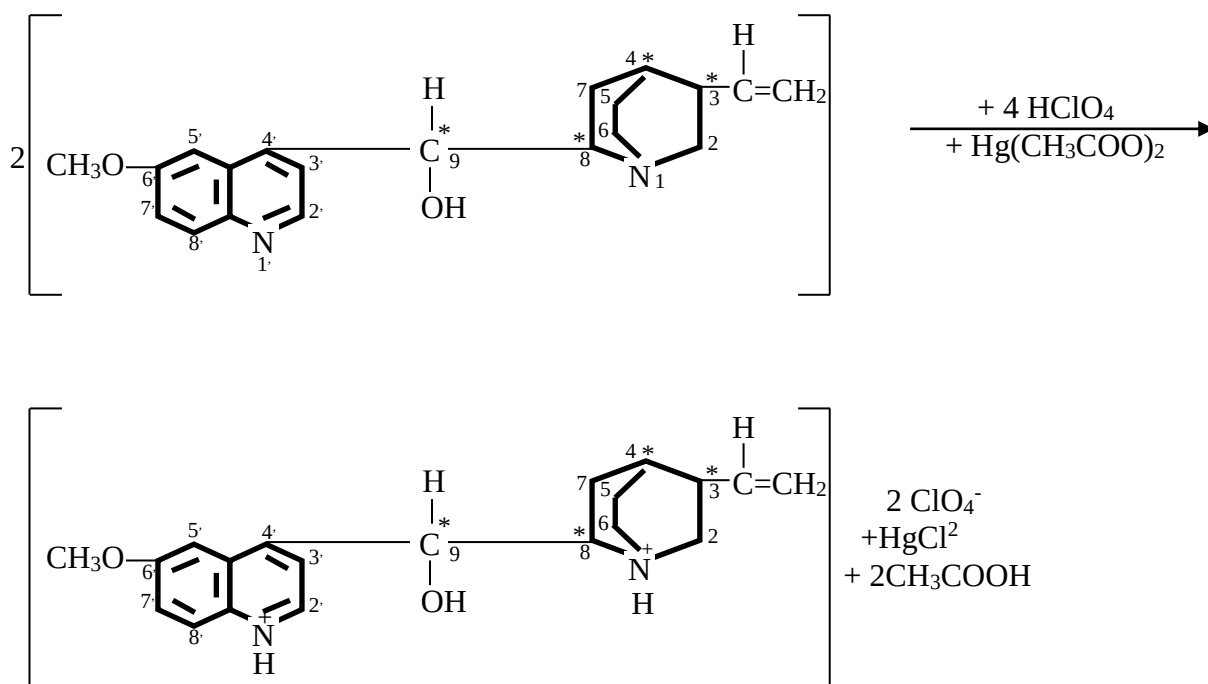


Герепатит ($4C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot 3H_2SO_4 \cdot 2NH_4 \cdot I_4 \cdot 6H_2O$) – қара жасыл түсті, жапырақ тәрізді кристалдар. Хининнің күкірт қышқыл ерітіндісіне йодпен әсер еткенде түзіледі.

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

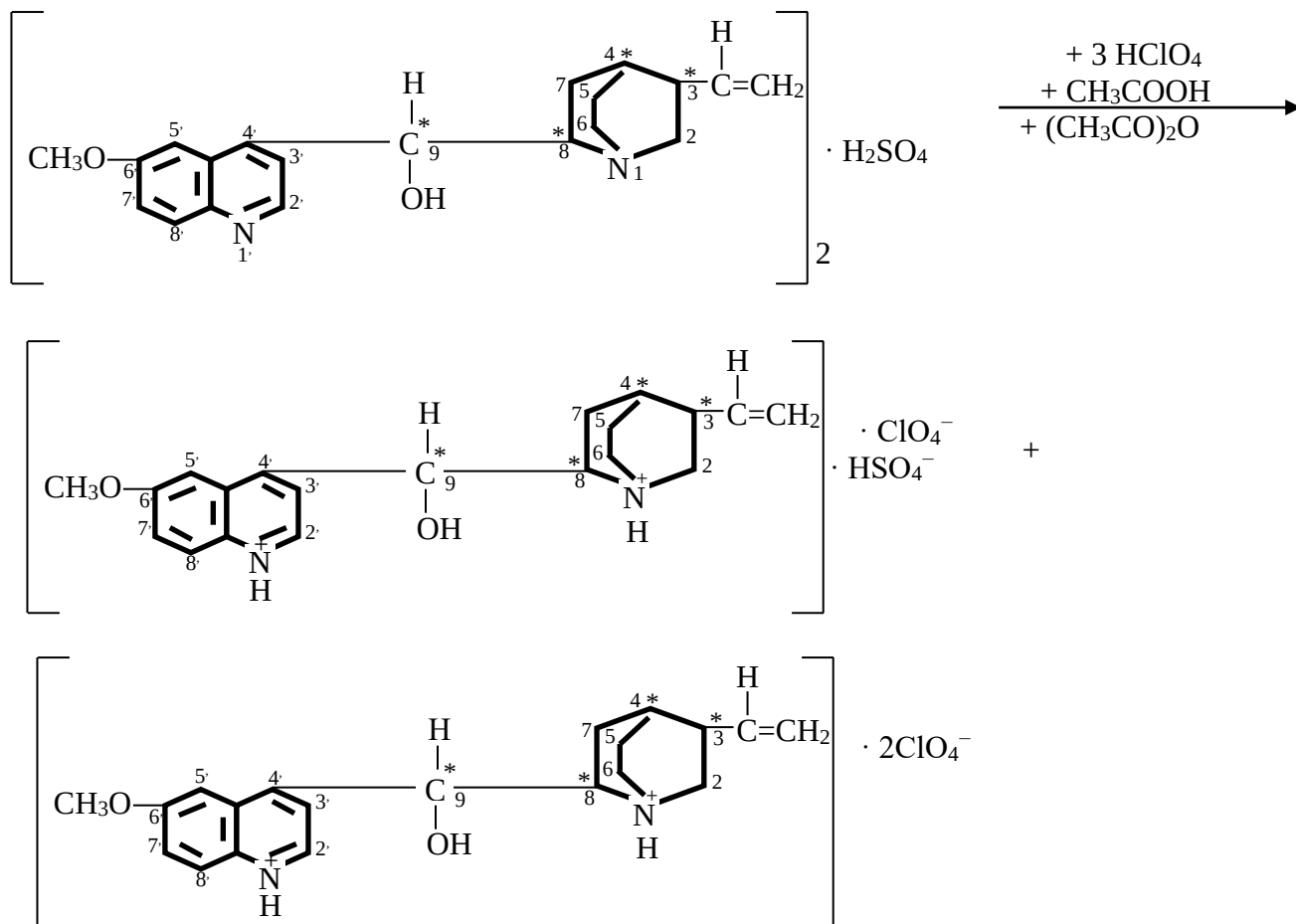
Хинин гидрохлориді және хинин сульфаты таблеткаларының сандық мөлшерін құрамындағы минералды қышқылдары бойынша қышқыл-негізді титрлеу әдісімен анықтайды.

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



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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 139 беті

Хинина сульфатының сандық мөлшерін осы жағдайда анықтайды:

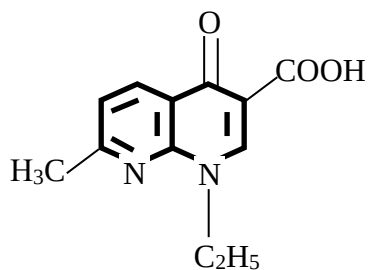


Хининнің сандық мөлшерін броматметриялық әдіспен анықтау хинуклидин фрагментіндегі винил радикалын бромдауға негізделген.

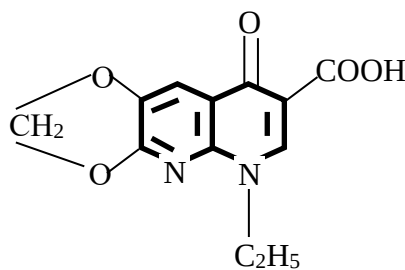
МФ хинин препараттарын төмендегі 2 әдіспен анықтауды көрсетеді: сусыз ортадағы қышқылдық-негіздік титрлеу, және броматметриялық әдіс. 1-ші әдіс бойынша хининді – дигидрохинин (хинуклидин фрагментінде қаныққан этил радикалы) қоспасымен бірге анықтайды, ал 2-ші – әдіс бойынша тек қана хинин анықталады.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

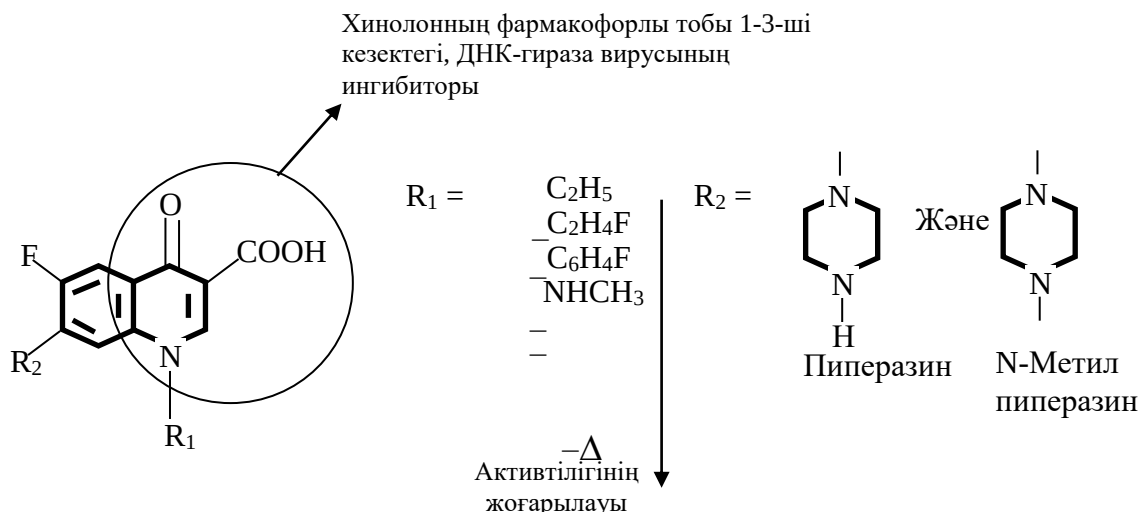


Налидикс қышқылы



Оксолиний қышқылы

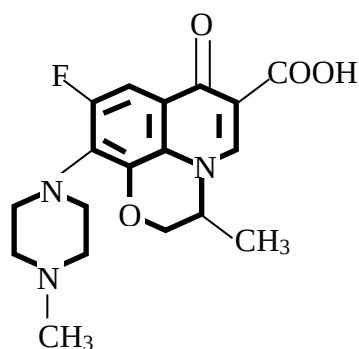
Қазіргі кезде медицинада 3-ші кезектегі препараттар жиі қолданылады. Олар: **офлоксацин, норфлксацин, цифролоксацин** (ципробай)және т.б., оларды фторхинолондар деп атайды, жалпы формулалары төменде көрсетілген:



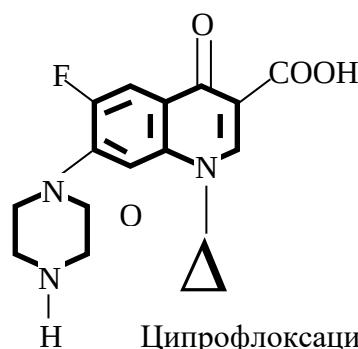
Қазіргі кезде хинолондардың құрылысымен фармакологиялық қасиеті арасындағы байланыс төмендегіше көрсетіледі:

- 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.



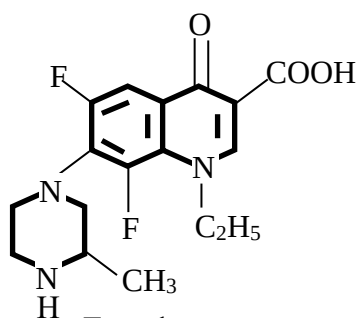
Офлоксацин



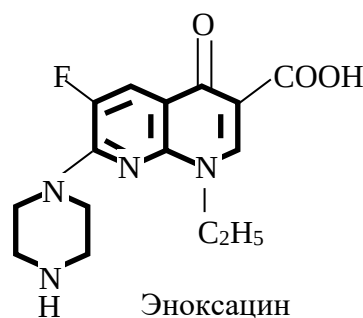
Ципрофлоксацин

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:



Ломефлоксацин

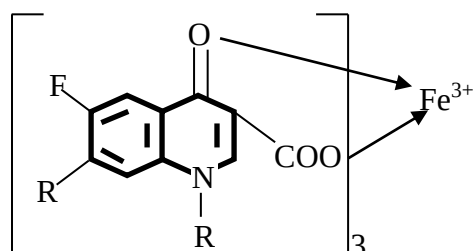


Эноксацин

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).

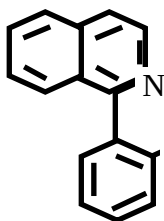
4-хинолон туындылары Fe^{3+} иондарымен қара-қызыл түсті хелатты комплекстер түзеді:



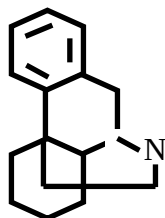
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 142 беті

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

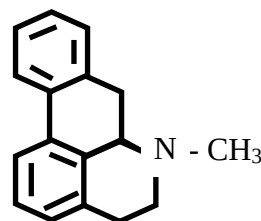
Медицинада кең қолданылуының себебі ұйқы көкнәр алкалоидын зерттеуге байланысты. Көкнәр қорабының сүтті шырынында 25 түрлі алкалоидтар кездеседі: морфин, кодеин, тебаин, наркотин, папаверин және т.б.. Изохинолин тобының алкалоидтары негізінен бензилизохинолин, морфинан және апорфин туындыларына жатады.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



Бензилизохинолин



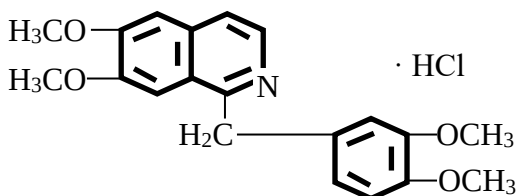
Морфинан



Апорфин

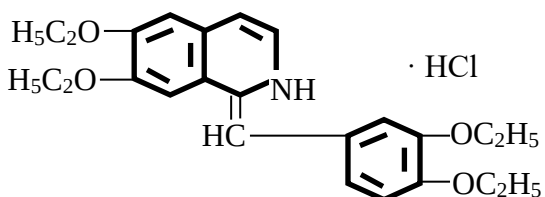
Бензилизохинолин туындылары

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



Papaverini hydrochloridum

6,7-Диметокси-1-(3',4'-
диметоксибензил)-
изохинолин гидрохлориді



Drotaverini hydrochloridum

6,7-Диэтоксиди-1-(3',4'-
диэтоксидибензил)-
1,2,3,4-тетрагидроизохинолин
гидрохлориді

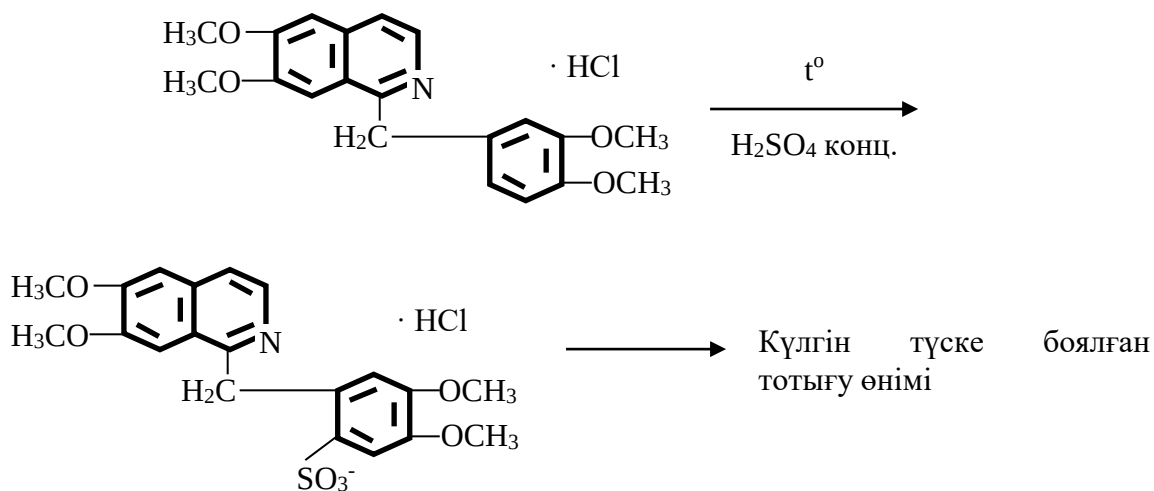
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 143 беті

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

Папаверин жалпы алкалоидтық тұндыру реактивтерімен реакцияға оңай түседі.

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

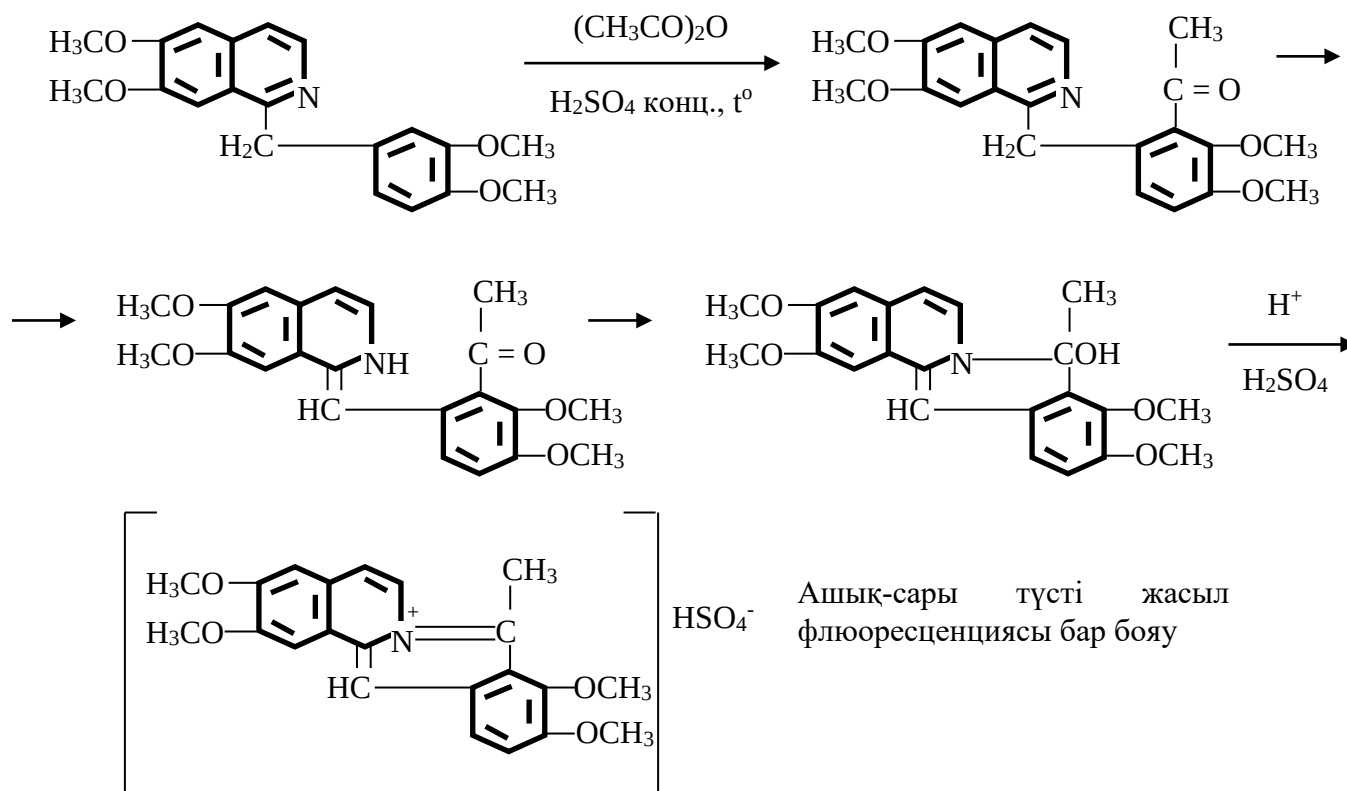
Папаверин гидрохлоридіне күшті тотықтырғыштармен әсер етіп, қыздырса, әртүрлі боялған өнімдер түзіледі. Мысалы: концентрлі азот қышқылымен әсерлессе, қыздырғанда қызыл-сары түске өзгертін сары түске боялады. Концентрлі күкірт қышқылымен қыздырса күлгін түске боялған өнім түзіледі:



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

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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 144 беті



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

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

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

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

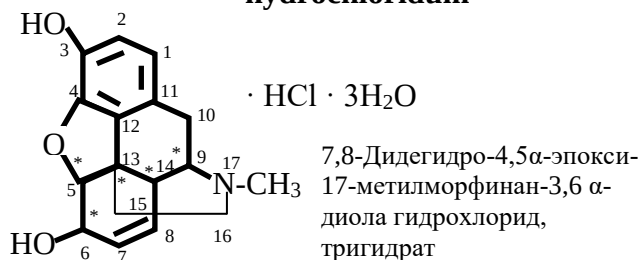
Сандық мөлшерін анықтау дротаверин гидрохлориднiң сандық мөлшерiн папаверин гидрохлоридiндей анықтайды.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 145 беті

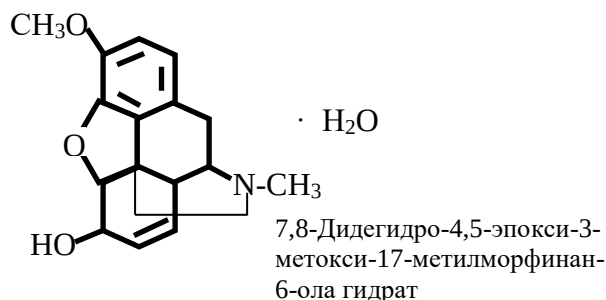
Фенантренизохинолин туындылары

Бұл тотағы препараттардың басым бөлігі морфинан топшасына жатады.
 Апоморфин гидрохлориді апорфин топшасына жатады:

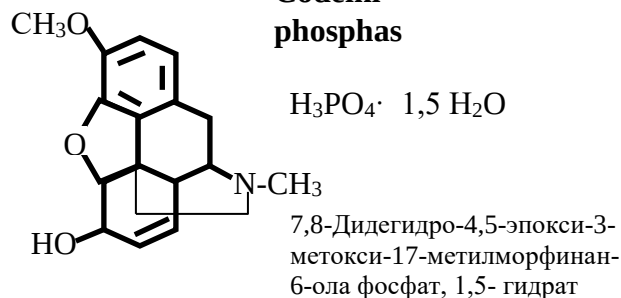
Morphini hydrochloridum



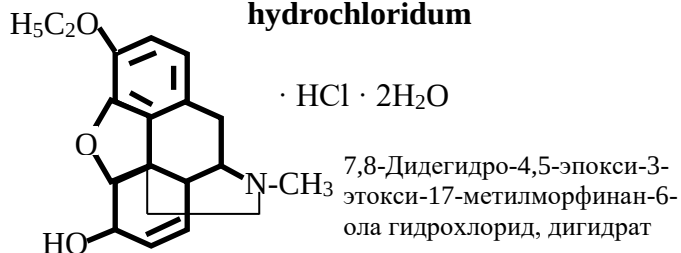
Codeinum



Codeini phosphas



Aethylmorphini hydrochloridum



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.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 146 беті

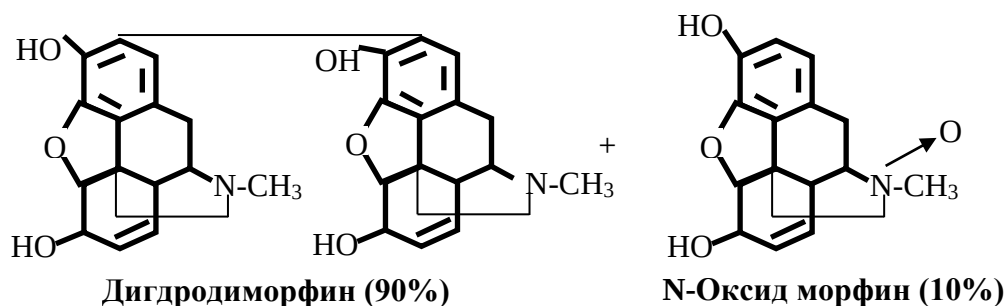
МФ бойынша морфин гидрохлоридінің өзі екендігін аммиак ерітіндісімен әсерлесу арқылы анықтайды (негіздің ақ тұнбасы түзіледі). Ары қарай натрий гидроксид ерітіндісін қосқанда тұнбаның еруіне алып келеді (феноляттың түзілуі).

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.

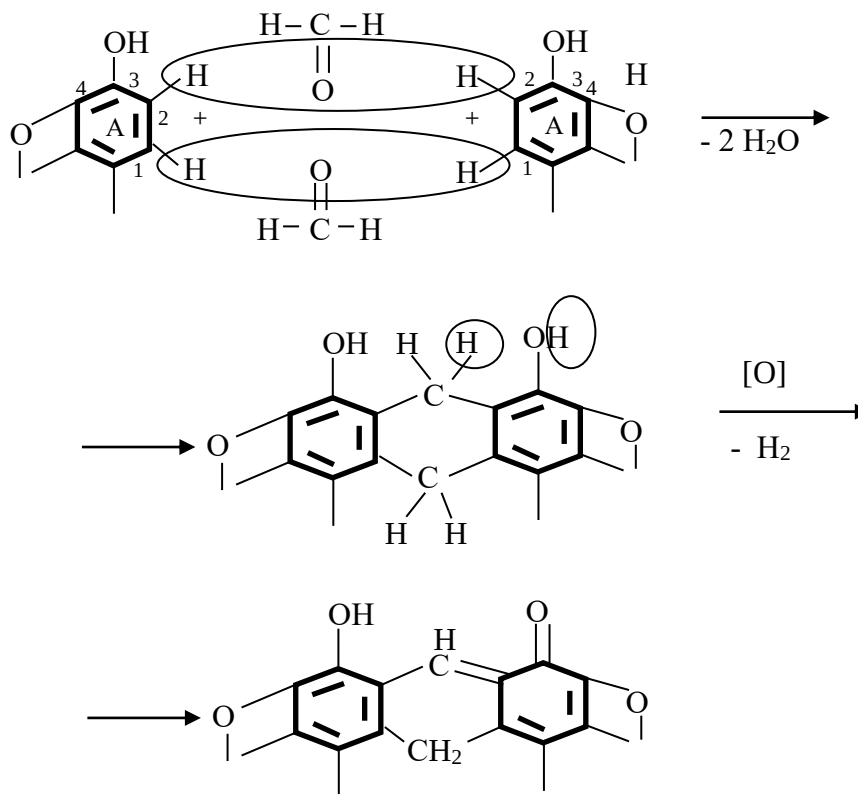
Бос күйіндегі морфин гидрохлоридінің дегидродиморфинге (псевдоморфин) дейін және морфиннің N- оксидіне дейін 9:1 қатынасында төмендегіше тотығады:



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

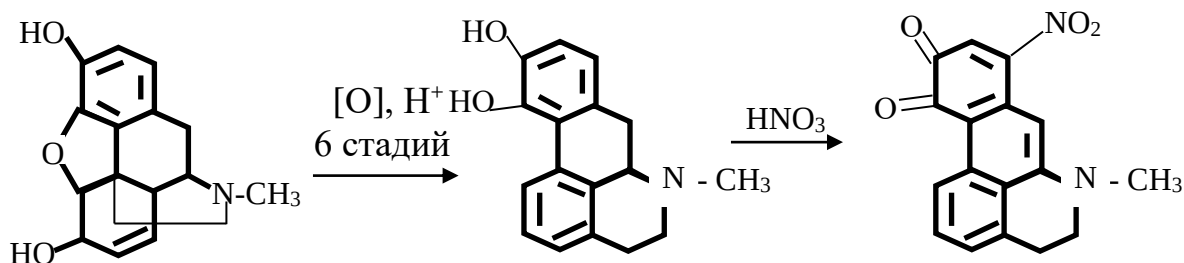
МФ бойынша морфин гидрохлоридінің өзі екендігін анықтау үшін Марки реактивімен және концентрлі H_2SO_4 қатысындағы молибдат аммоний ерітіндісімен (реактив Фреде) реакцияларын ұсынады. Морфин с Марки реактивімен реакцияға түскенде күлгін түске өтетін пурпур бояуын түзеді:

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 147 беті



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

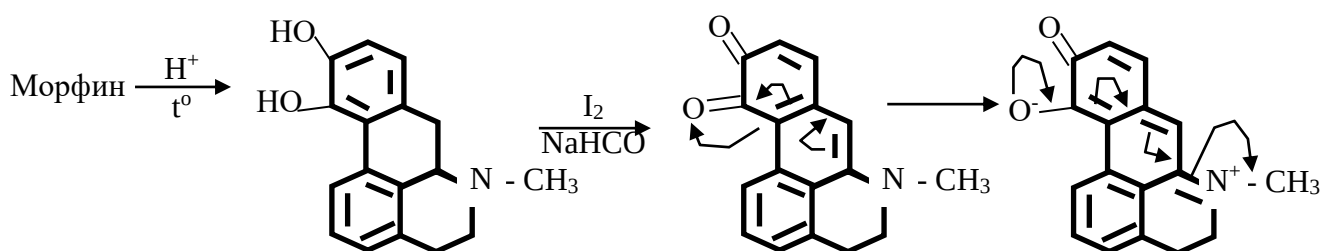
Морфин гидрохлоридіне тән (официалды емес) басқада тотықтырғыштармен реакциялары белгілі. Мысалы: Эрдман реактивімен (концентрлі күкірт және азот қышқылдарының қоспасы) қызыл түсті өнім береді:



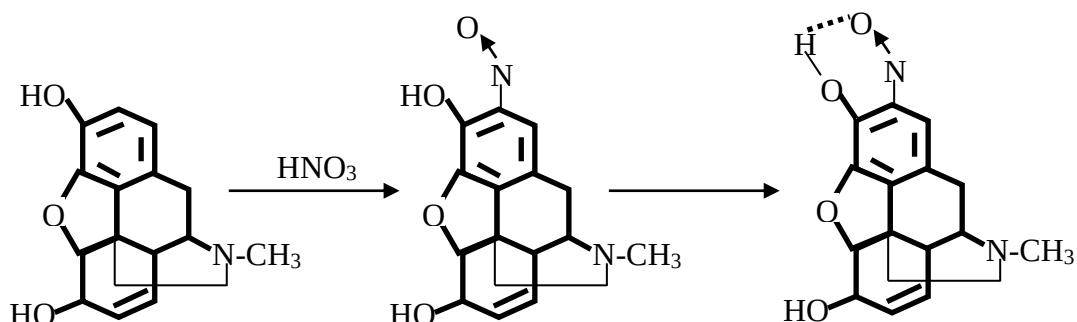
Апоморфин

Морфин Манделин реактивімен (ванадат аммонидің концентрлі H₂SO₄ 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:



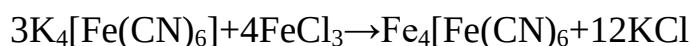
Морфиннің концентрлі азот қышқылымен реакциясы нәтижесінде қызғылт – сары түсті молекула аралық хелат түзіледі:



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.

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

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 149 беті

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 этерифицияланады.

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.

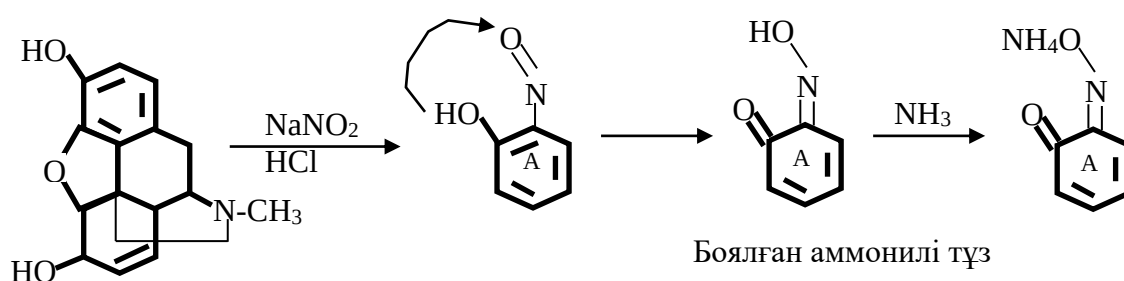
Концентрлі H_2SO_4 -пен катализатор ретінде темір (III) хлоридтің қатысында көк түске боялған өнім пайда болады, оған сұйытылған азот қышқылын құйғанда қызыл түске боялады.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 150 беті

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

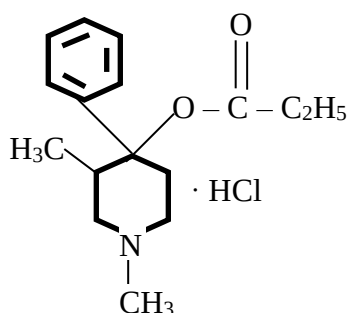
Сандық мөлшерін анықтау кодеинді – ацидиметрия әдісімен анықтайды. Кодеиннің басқа алкалоидтардан және синтетикалық негіздерден айырмашылығы оның суда ерігіштігі және негізділігі. Сулы ерітіндісінің рН мәні 9,0-ға тең. Бұл жағдай кодеинді сулы ортада қышқылдық-негіздік титрлеуге мүмкіндік береді. Титрант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

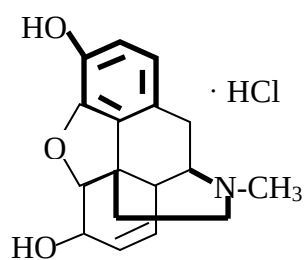
Этилморфин гидрохлоридінің талдау жолдары морфин гидрохлоридіне және кодеинге ұқсас. Препаратқы концентрлі H_2SO_4 –пен және катализатор ретінде қосылған темір (III) хлоридімен әсер етсе, көк күлгін түске өтетін жасыл түс пайда болады, оған 1-тамшы сұйытылған азот қышқылымен әсер етсе, қызыл түске боялады.

Морфиннің фармакологиялық әсері бойынша синтетикалық аналогтары

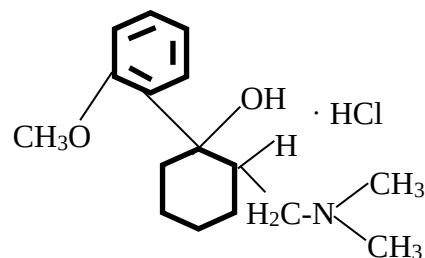
Опилі анальгетиктерді қолдану барысында қоғамға қасірет туғызуы нәтижесінде орай көптеген еліміздің лабораторияларында фармакологиялық әсері бойынша морфинге ұқсас синтетикалық аналогтарды алу жұмысы, жүргізіледі. Осы салада ең алғашқы синтезделген препарат – промедол болда, ал жақында синтезделген препарат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



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



Морфин гидрохлориді



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

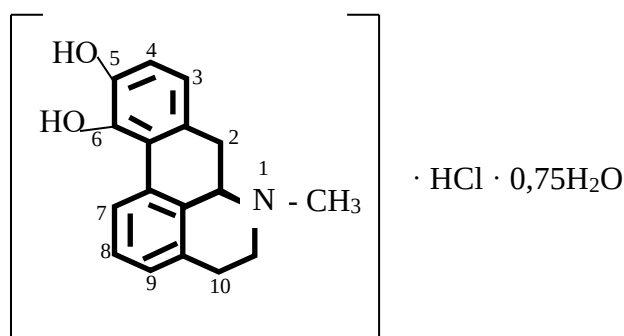
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы	044-55/	
«Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	130 беттің 151 беті	

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.

Апоморфин туындылары

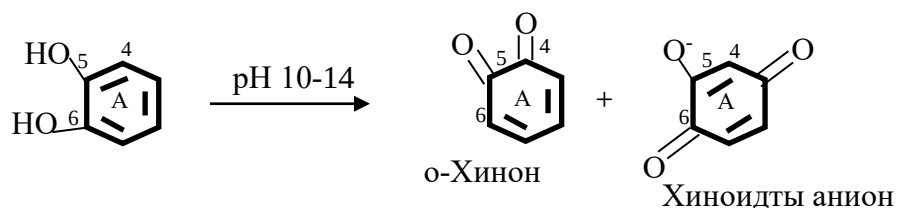
**Apomorphini
hydrochloridum**

5,6-диоксиапорфин
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.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 152 беті

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.
7. Хинин препараттарының судағы ерігіштігі бойынша ажыратуға болады ма?
8. Хинин сульфаты мен хинин гидрохлоридінің кептіру кезінде салмағын жоғалту айырмашылығын немен түсіндіреді?
9. Хинин туындыларының қайсы препаратын хлороформда еріткенде су тамшылары пайда болады?
- 10.Хинин сульфатының хинидин сульфатынан айырмашылығы неде?

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 153 беті

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.
16. Изохинолин туындыларының синтетикалық жартылай синтетикалық, табиғи дәрілік заттар.
17. Изохинолин туындыларының дәрілік препараттарының жіктелуі.
18. Изохинолин туындылары дәрілік препараттарының фармакологиялық әсерімен химиялық құрылыстарының арасындағы өзара байланыс.
19. Бензилизохинолин туындыларының дәрілік препараттары: папаверин гидрохлориді, дротаверин гидрохлориді (но-шпа).
20. Бензилизохинолин туындыларының дәрілік заттарының сапасын бақылауды қолданылатын жалпы және жеке реакциялар.
21. Фенантренизохинолин туындыларының дәрілік препараттарының сандық мөлшерін өзі екендігін анықтауда қолданылатын жеке және жалпы химиялық реакциялар.
22. Морфиннің алыну көздері. Морфин тектес анальгетиктер – промедолды алу.
23. Фенантренизохинолин туындыларының дәрілік заттары: морфин, кодеин. Морфиннің жартылай синтетикалық туындысы – апорфин гидрохлориді және этилморфин гидрохлориді.
24. 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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 154 беті

Лекция №12

Тақырыбы: Пиримидин 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 тезисі

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.

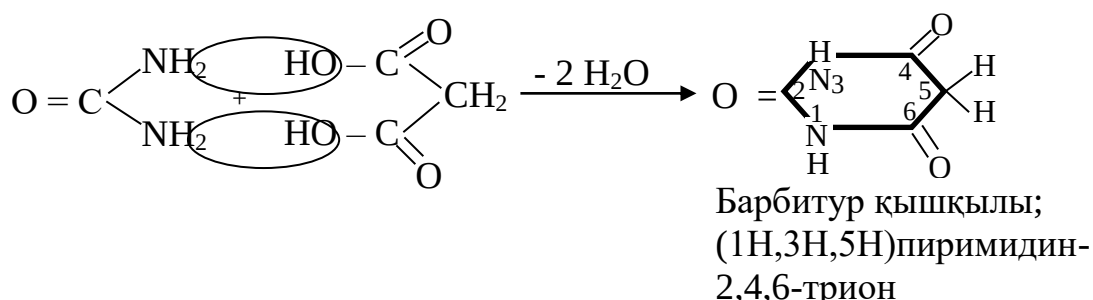
Пиримидин туындыларының синтетикалық дәрілік препараттарын үлкен 4 топқа бөлуге болады: (1Н, 3Н, 5Н) пиримидин-2,4,6-трион туындылары, (барбитураттар), пиримидин-4,6-дион туындылары, пиримидин-2,4-дион туындылары (урацил) және пиримидин-2-он туындылары немесе (цитозин).

ПИРИМИДИН-2,4,6-ТРИОН ТУЫНДЫЛАРЫ

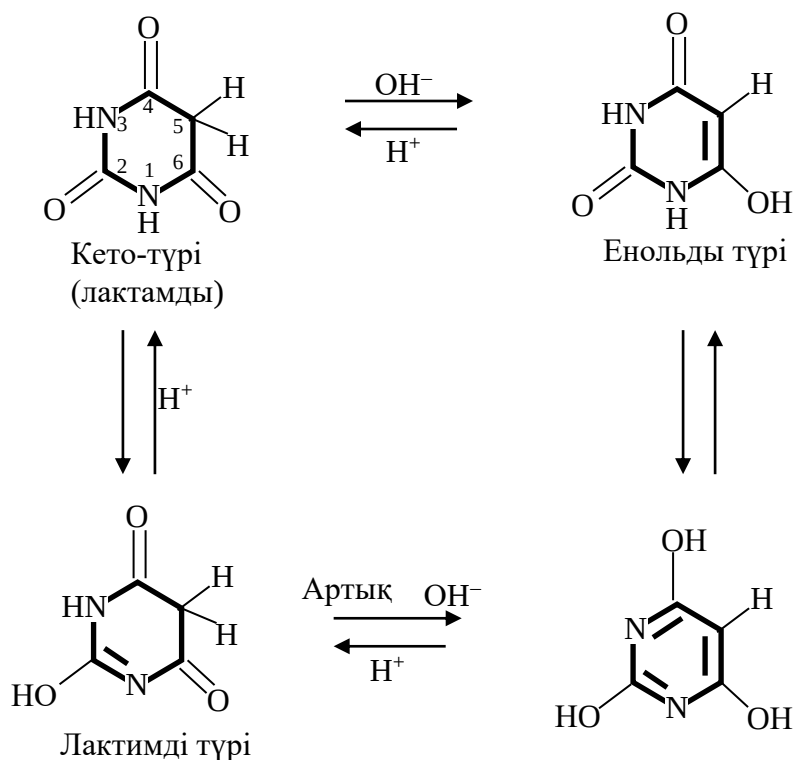
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		044-55/
«Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 155 беті

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-енольды және 2) лактим-лактамды:

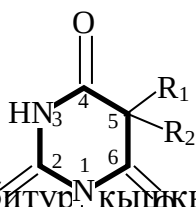


Барбитур қышқылының дәрілік препараттары лактим-лактамды таутомерия түзетін 5,5-диалмасқан түрлері ретінде қолданылады. Осыған байланысты бұл топтың дәрілік препараттары 2 топқа бөлінеді::

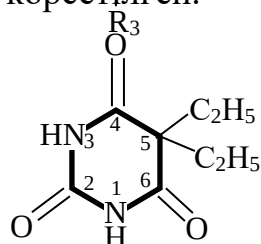
- 1) қышқылдық түрі– лактамы;
- 2) тұз түрінде– лактимді, суда оңай еритін.

Барбитур қышқылының лактамды туындылары

Бұл топтағы дәрілік түрлердің жалпы формуласы төмендегдей:

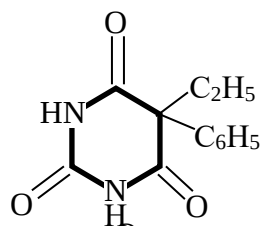


Барбитур қышқылының дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері төменде көрсетілген.



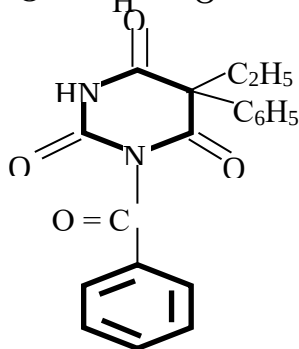
Барбитал – Barbitalum.

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



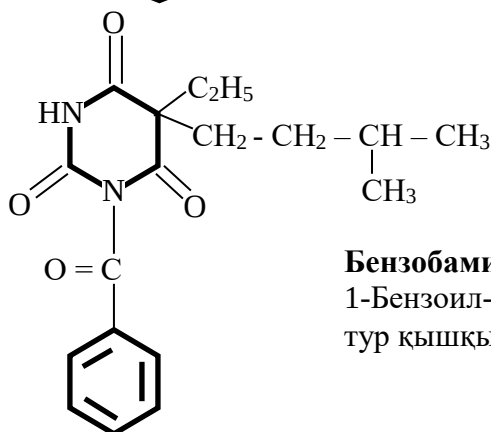
Фенобарбитал – Phenobarbitalum.

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

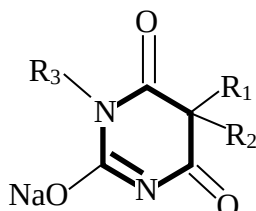


Бензобамил – Benzobamilum.

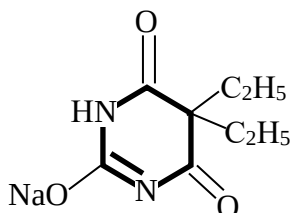
1-Бензоил-5-этил-5-изоамилбарби-
тур қышқылы

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 157 беті

Барбитур қышқылының суда еритін лактимді препараттарының жалпы формуласы төмендегідей:

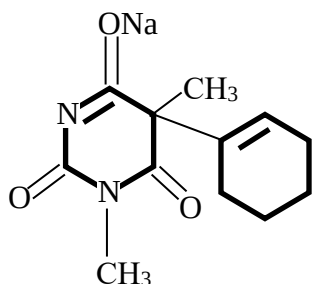


Олардың жалпы қасиеттері төменде көрсетілген.



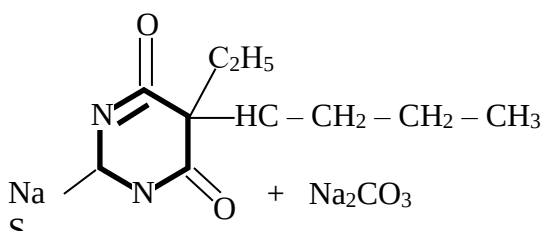
Барбитал-натрий – Barbitalum-natrium

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)пиримидинтриономо
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 $T_{\text{балқумен}}$ сипатталады.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 158 беті

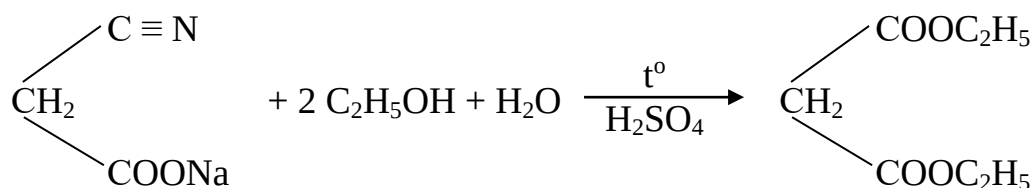
Барлық барбитураттар УК-және ИҚ – ацмақтарда жарықты жұтады.

Синтездің жалпы схемасы

Барбитураттар синтезі бірнеше сатыда жүреді.

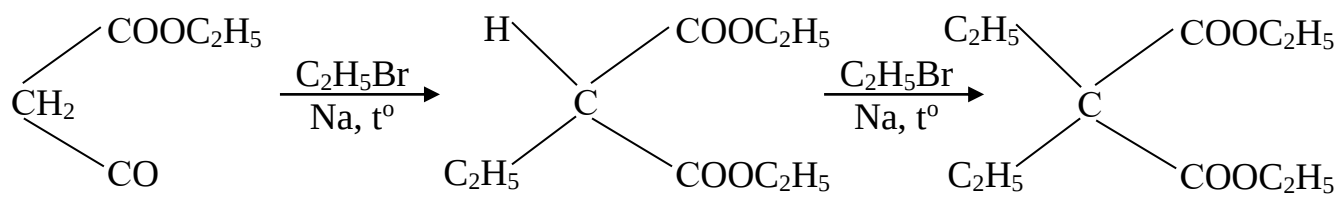
1. Малон қышқылының диэтил эфирінің түзілуі

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



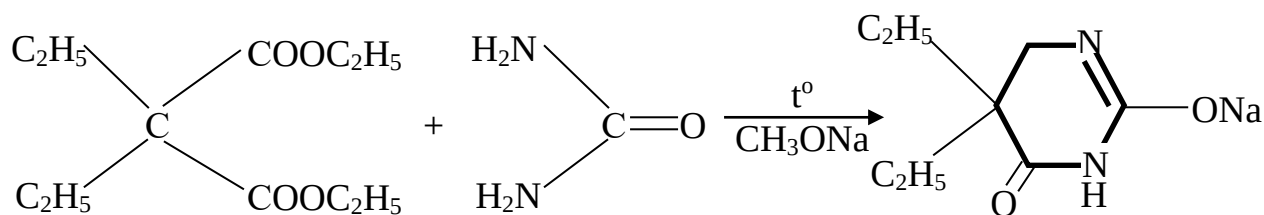
2. Метилен тобына орынбасушыларды енгізу.

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.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 159 беті

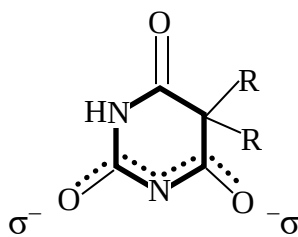
Соңынан барбиталдың натрилі тұзына сұйытылған күкірт қышқылымен әсер етіп, оны қышқылдық түріне айналдырады. Барбиталдың тұзды түрін алу үшін оған натрий гидроксид ерітіндісімен әсер етеді.

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:



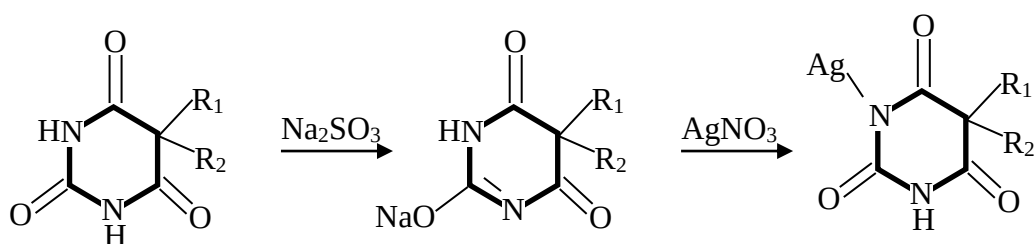
Металл катионы оттегі атомына немесе азот атомына қосылуы мүмкін. Пирсон теориясы бойынша, қатаң қышқылдар (Na^+ , K^+ , Mg^{2+}), электрондардың акцепторлы жұптары, қатаң негіздер (OH^- , RO^-), ал жұмсақ қышқылдар (Ag^+ , Cu^{2+} , Hg^{2+}), - жұмсақ негіздермен (пиримидиндегі немесе аминотобындағы 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.

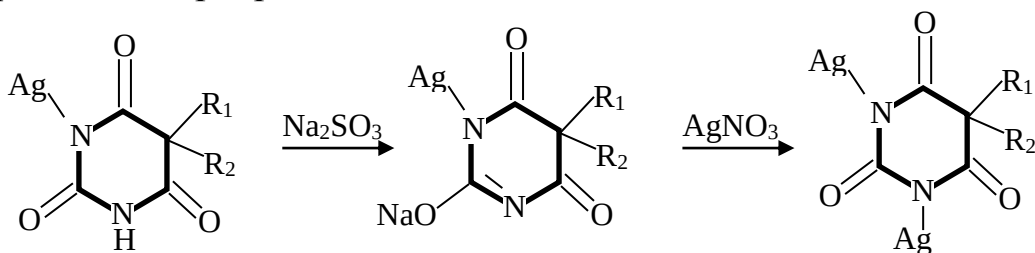
Барбитураттар мыс сульфатымен реакциясы бойынша түрлі түске боялған комплексті тұздапр береді. Бұл реакция өздеріне тән реакциялар болып табылады. Сондықтан МФ осы реакцианы дәріліе препараттардың өзі

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:



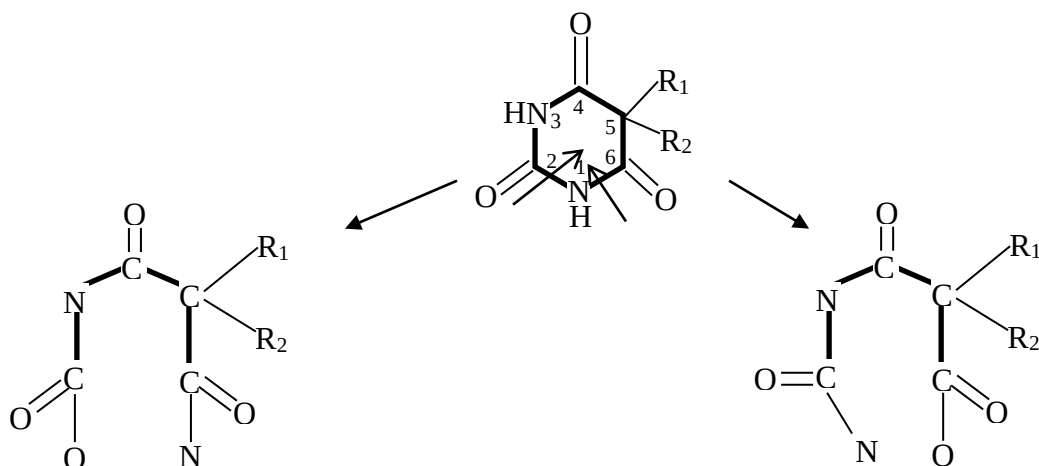
Күміс нитратын тамшылатып қосқанда және шайқағанда алдымен лайланып, соңынан түс жоғалады, реактивті ары қарай қосқанда ақ түсті, диорынбасқан тұз түзіледі:



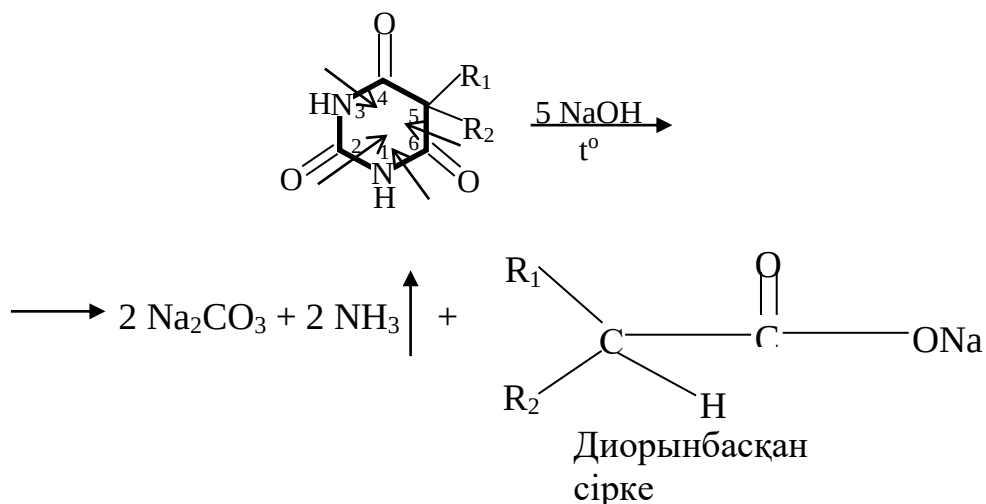
Бензонал және гексенал моноорынбасқан ақ түсті күміс тұздарын береді.

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:



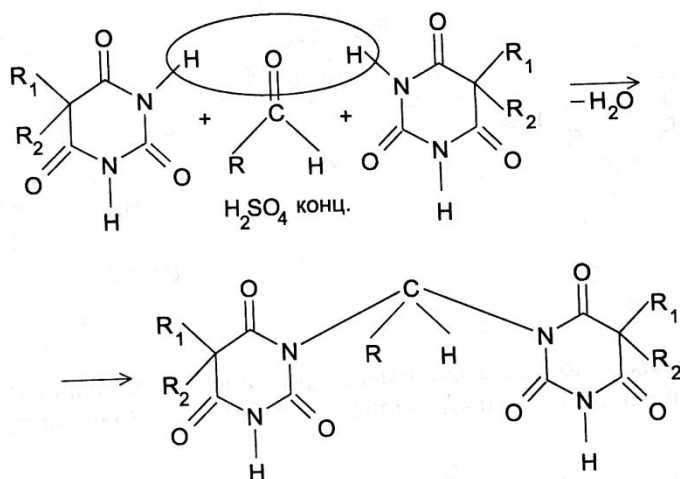
Қатаң жағдайда (барбитураттарды кристалды сілтімен балқытқан кезде) молекула толық деструкцияға ұшырайды:



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:

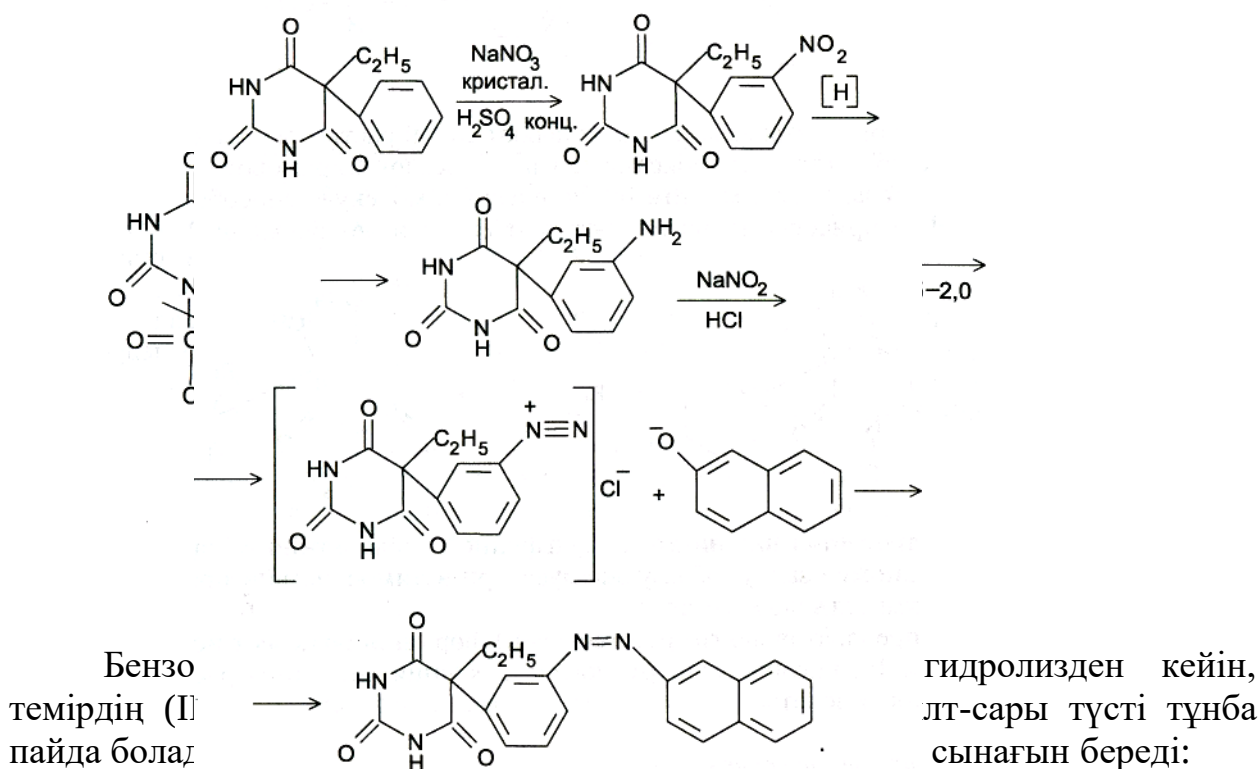


Фенобарбитал формальдегидпен сарғыш-қызыл түске боялған, ал барбитал Сары түске боялған өнім береді. Реагент ретінде басқа да ароматты альдегидтер п-диметиламинобензальдегид қолданылады.

Өзіне тән реакциялар

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

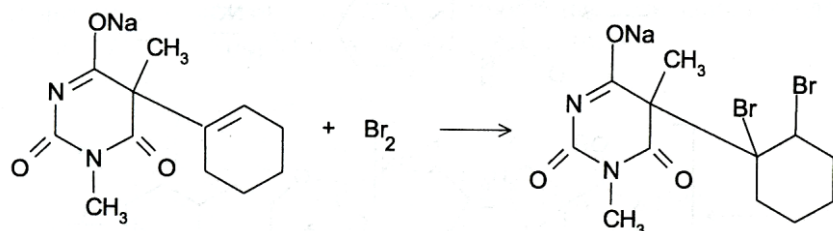
Фенобарбитал 5-ші жағдайда енил радикалына байланысты электрфильді S_E -реакциясына оңай түседі, мысалы нитротопты тотықсыздандыру арқылы, диазония тұздарымен азобояу түзу реакциясын беруі:



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

Гексенал құрамындағы циклогексен фрагментіне байланысты бром суын түссіздендіреді:

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 163 беті



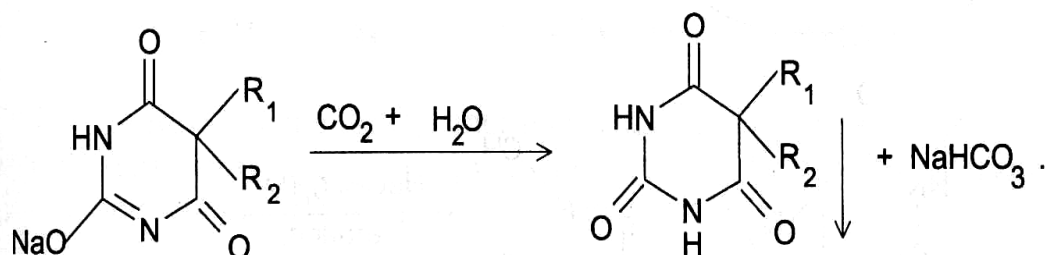
Тиопентал-натридегі сульфидті күкіртті ауыр металл тұздарымен әсерлесу арқылы пайда болған қара тұнба арқылы анықтайды

Лактимді (тұзды) түрлерін натрий ионы бойынша және қышқылдық түрлерін тұз қышқылымен әсер еткенде пайда болған тұнбаның Т_{балку} 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 рН өзгереді.

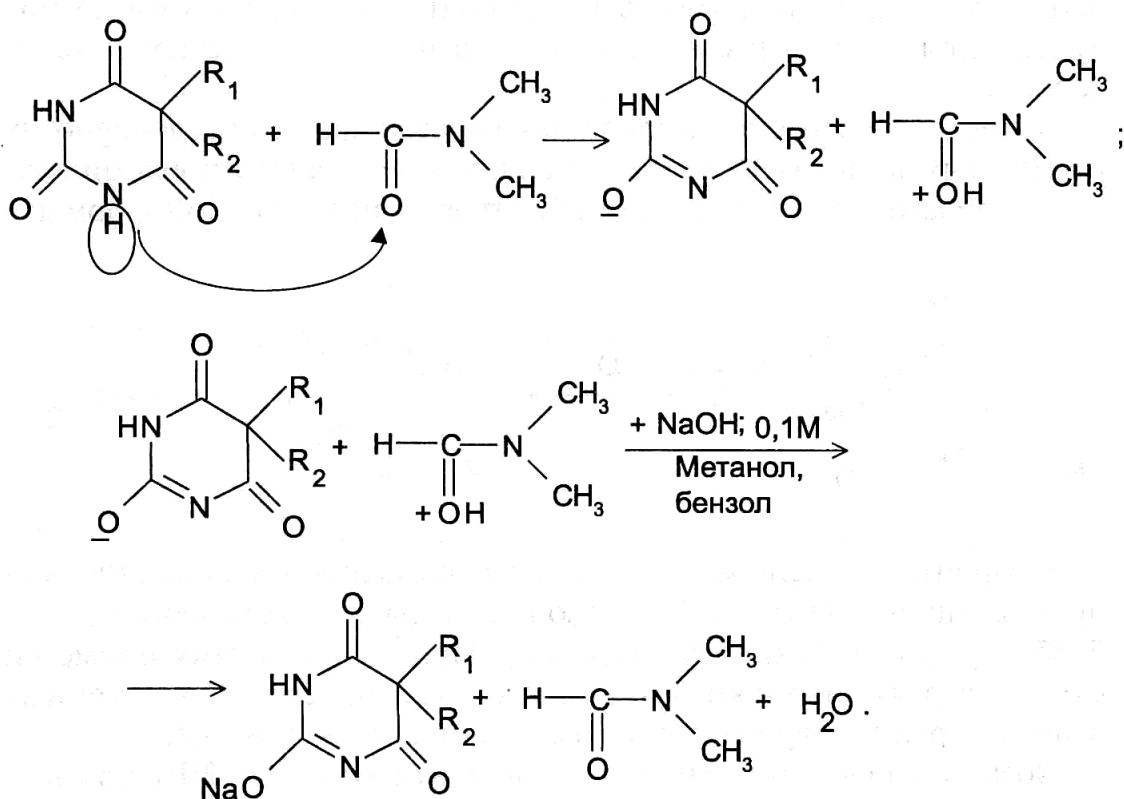
МФ бойынша жіберілетін бос сілті қоспасын барбитураттардың тұзды түрлерінде титрлеу арқылы анықтайды.

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 қызыл түске дейін титрлейді. Егер препаратта бос сілті болса (тазалығын

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 165 беті

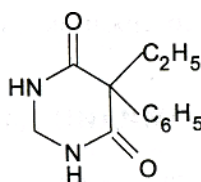
анықтағанда), табылған проценттік мөлшерінен бос сілтінің проценттік мөлшерін алып тастап, әр препаратқа тән коэффициентке көбейтеді.

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).

ПИРИМИДИН-4,6-ДИОН ТУЫНДЫЛАРЫ

Бұл топқа гексамидин – Hexamidinum, 5-этил-5-фенилгексагидро-пиримидиндион-4,6 препараты жатады:



Гексамидин

Химиялық құрылысы бойынша гексамидин фенобарбиталға ұқсас, бірақ ол барбитуратқа жатпайды, себебі оның құрамынды мочефин фрагменті жоқ. Молекулны модификациялау нәтижесінде, тырыспаға қарсы (протоивосудорожный) әсері бар, фенобарбиталмен салыстырғанда ұйықтататын қасиеті аз препарат алынды. Дәрілік түрі таблетка.

Физика-химиялық қасиеттері. Гексамидин сыртқы көрінісі бойынша ақ кристалды ұнтақ, иіссіз. Суда, эфирде, бензолда ерімейді, спиртте, ацетонда аздап ериді.

Химиялық қасиеттері және өзі екендігін анықтайтын реакциялар. Гексамидин құрамындағы амид тобына байланысты қышқылдық қасиет көрсетеді, бірақ құрамынды имид тобы бар фенобарбиталмен салыстырғанда қышқылдық қасиеті аз. Гексамидин сілтілерде ериді, бірақ пайда болған тұздары тұрақсыз. Қышқылдық қасиеті әлсіз болғандықтан, ауыр металл тұздарымен комплексті тұздар түзбейді.

Гидролиздік ыдырау реакциялары. Гексамидин басқа амидтер сияқты жоғары температурада және сілтілі ортада гидролиздік ыдырауға ұшырайды. МФ бойынша өзі еанықтау үшін препаратты кристалды натрий гидроксидімен қыздырады. Сол кезде пайда болған аммиак лакмус қазағын

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 166 беті

көк түске бояйды. Гидролиз кезінде метилен тобы бойынша формальдегид бөлінеді. Оны хроматроп қышқылының натрий тұзымен күкірт қышқылы қатысында қыздырғанда көк күлгін түске боялады. Бұл реакцияны гидролиз кезінде гескаметилентетрамин, ерігіш стрептоцид, дихлотиазид те береді.

Сандық мөлшерін анықтау. Гексамидиннің қышқылдық қасиеті әлсіз болғандықтан фенобарбитал сияқты қышқылдық-негіздік титрлеуді қолдануға болмайды. Гексамидиннің сандық мөлшерін азот бойынша Кьельдаль әдісімен анықтайды.

ПИРИМИДИН-2,4-ДИОН (УРАЦИЛ) 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.

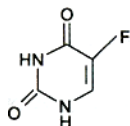
Физикалық және химиялық қасиеттері

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

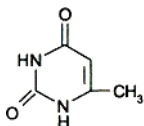
Лактамды (қышқылды) түрінде препараттар суда аз ериді, ал натрийлі тұздары суда жеңіл ермиді. Барлық препараттар лактамды түрінде өздеріне тән балқу температурасы бойынша және УК-және ИҚ аймақтағы спектрлері бойынша сипатталады.

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.

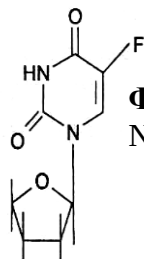


Метилурацил – Methyluracilum.
2,4-Диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин.

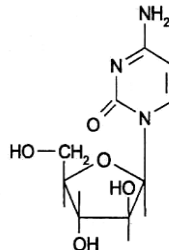


Фторурацил – Phtoruracilum.
2,4-Диоксо-5-фторпиримидин 5-фторурацил.

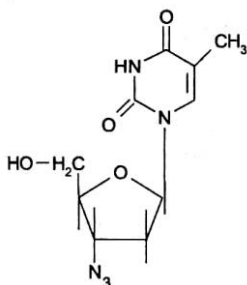
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 167 беті



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.

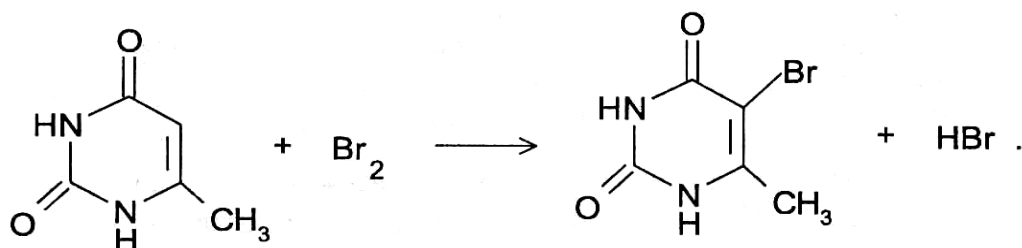
Гидролиздік ыдырау реакциялары

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

Электрофильді орынбасу реакциялары

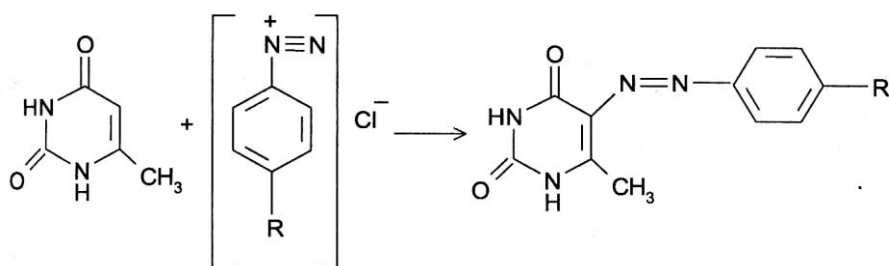
Урацил туындылары броммен реакцияға түсіп, бром туындыларын түзеді. Бұл реакцияны метилурацил ұнтағын және жағар майының өзі екендігін анықтауда қолданылады.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 168 беті



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

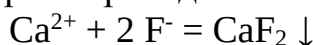
S_E -реакцияна диазония тұзымен азобояу түзу реакциясы жатады:



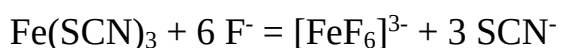
Бұл реакциямен метилурацилдың жағар майының өзі екендігін анықтайды.

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		044-55/
«Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 169 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 классификациясы.
2. Пиримидин туындыларының дәрілік препараттарының фармакологиялық қасиеті мен химиялық құрылысы арасындағы өзара байланыс.
3. Пиримидин 2,4-дион туындылары: метилурацил, фторурацил, фторафур. Сапасына қойылатын талаптар, талдау әдістері.
4. Барбитур қышқылы туындыларының жалпы және жеке 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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 170 беті

5. 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 «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 171 беті

Лекция №13

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 тезісі

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.

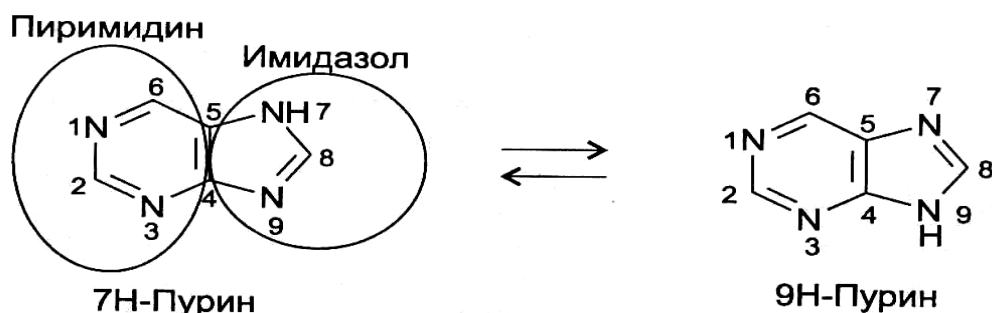
Кофеин шәй жапырағында(50% дейін) және дәнінде (1,5% дейін) кездеседі. Кофеинді алғаш зерттеген Ф. Рунге (1819ж); бұл алкалоидтың құрылысын 1882 ж. Э. Фишер анықтаған. Шәй жапырағында сонымен қатар теofilлинде кездеседі, ал какаода – теобромин кездеседі.

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

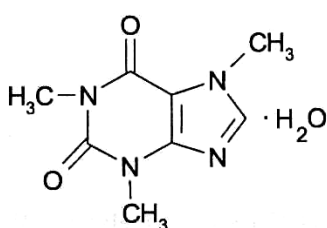
Пурин туындыларының дәрілік препараттары көптеген фармакологиялық активтілік көрсетеді – бронхолитикалық, диуретикалық, кардиотоникалық, катерлі ісікке қарсы, орталық нерв жүйесіне әсер етеді.

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

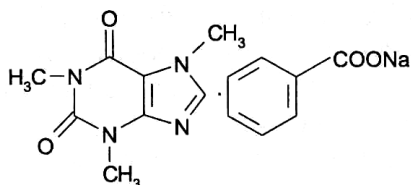
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 172 беті



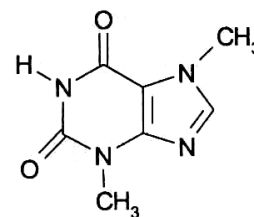
Пурин туындыларының дәрілік препараттары химиялық құрылысы бойынша төмендегі топтарға бөлінеді: ксантин туындылары; пуриннің нуклеозидтері және нуклеотидтері (рибоксин, АТФ, аденозинтрифосфор қышқылының динарий тұзы); пуриннің құрылысы бойынша ұқсас синтетикалық туындылары.



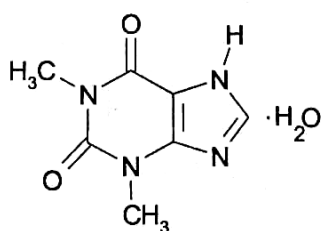
Кофеин-Coffeinum.
1,3,7-Триметилксантин.



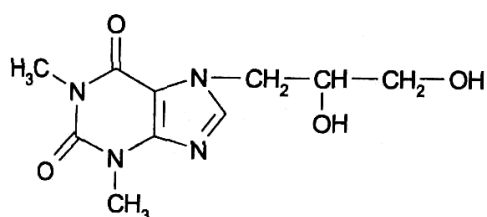
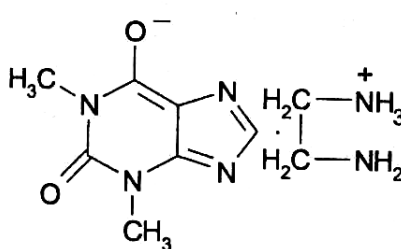
Кофеин-бензоат натрия – Coffeinum-natrii benzoas.



Теобромин-Theobrominum.
3,7-Диметилксантин.

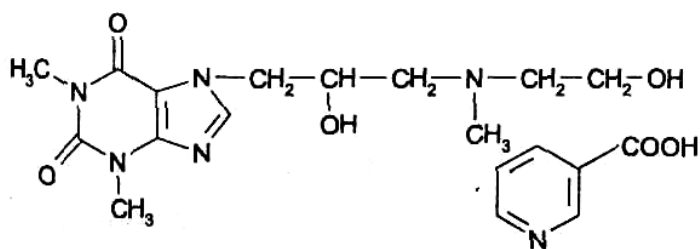


Теofilлин-Theophyllinum. **Эуфиллин – Euphillinum.**
1,3-Диметилксантин.



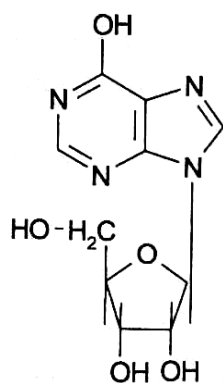
Дипрофиллин-Diprophyllinum.
7-(2,3-Диоксипропил)-теофиллин.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы	044-55/	
«Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	130 беттің 173 беті	



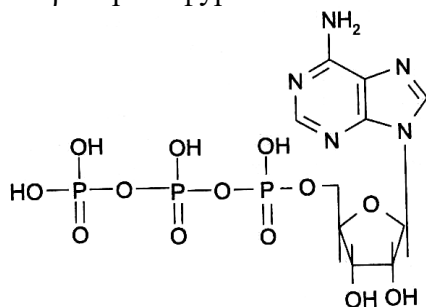
Ксантинола никотинат-Xantinoli nicotinas.

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



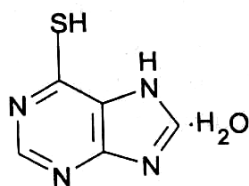
Рибоксин-Riboxinum.

9-β-D-рибофуранозилгипоксантин.



Кислота аденозинтрифосфорная-Acidum adenosintriphosphoricum.

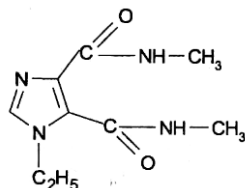
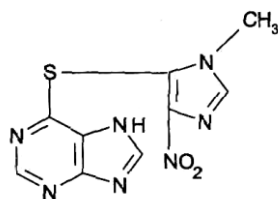
Аденозин-5'-трифосфорная кислота.



**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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 174 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.

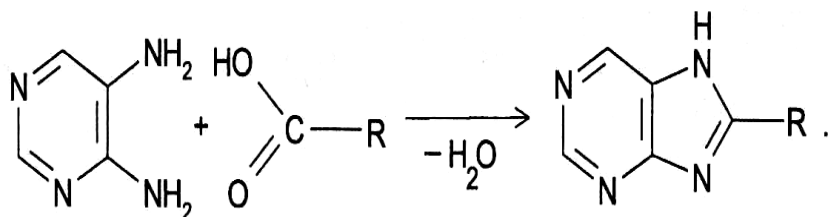
Аллу жолдары

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

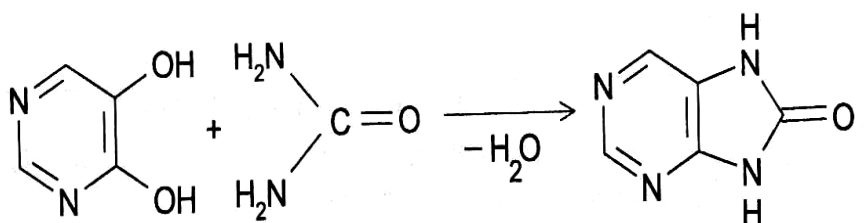
XIX ғ. Аяғынан бастап пурин және оның туындыларының әртүрлі алу әдістері зерттелген. Алғаш рет 1899ж. Э. Фишер 2,6,8-трихлорпуринді тотықсыздандыру арқылы пурин туындыларын алды. Қазіргі кезде практикалық мәні бар пурин туындыларының алу жолының 4 әдісі бар:

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

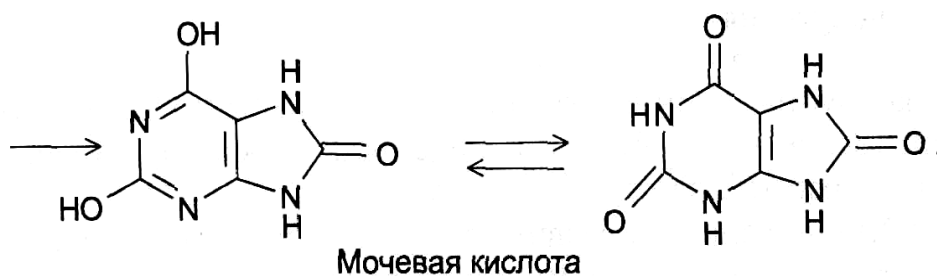
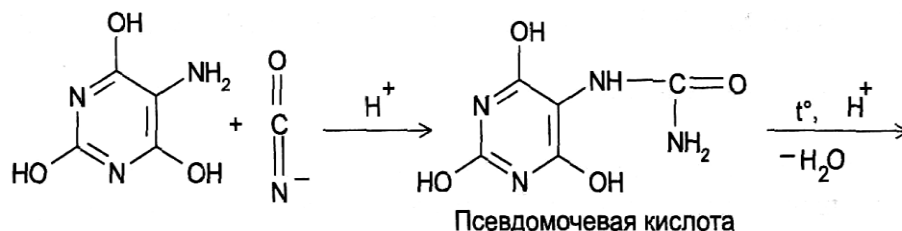
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 175 беті



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

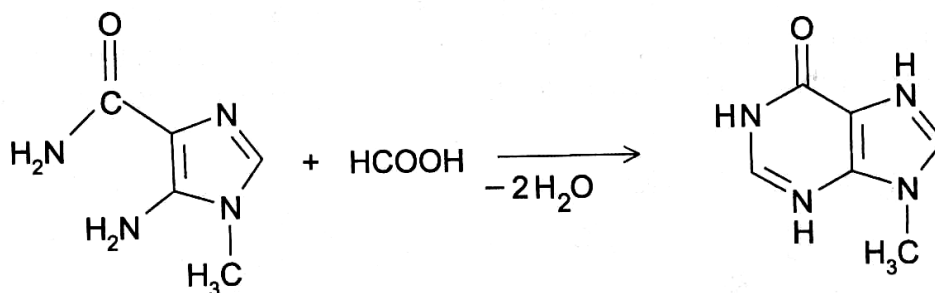


3. Цианат немесе изотиоцианаттардың 5-амино-2,4,6-триоксиоксипиримидин мен қосылып, соңынан қышқыл ортада қыздыру арқылы циклденген карбамидтің түзілуі (Э. Фишер, Аш, 1895ж.):



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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 176 беті



Қышқылдық-негіздік қасиеттері

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 $T_{балқу}$

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 177 беті

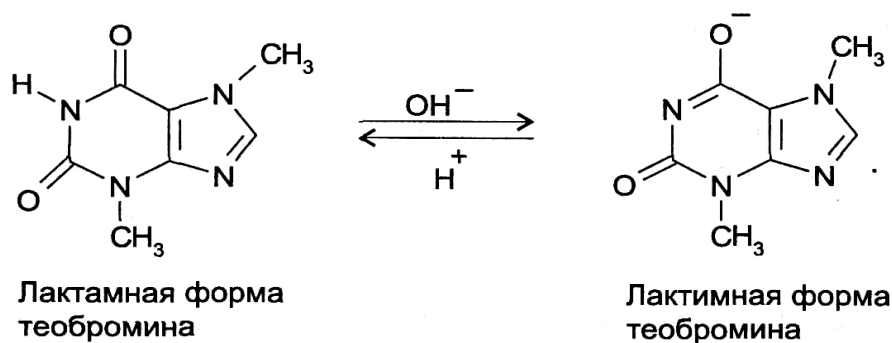
жоғарылығын ИҚ-аймақтағы спектрлері бойынша дәлелденген стабилді ассоциациясымен түсіндіруге болады.

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

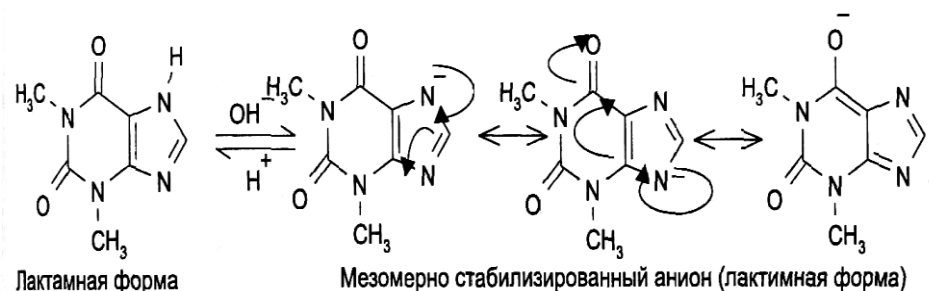
Кофеин – әлсіз органикалық негіз ($pK_a = 0,61$). Минералды қышқылдарда жақсы ериді, бірақ тұрақты тұздар түзбейді. Жалпы алкалоидтық тұндыру реактивтерімен реакцияға оңай түседі.

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

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



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



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 178 беті

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

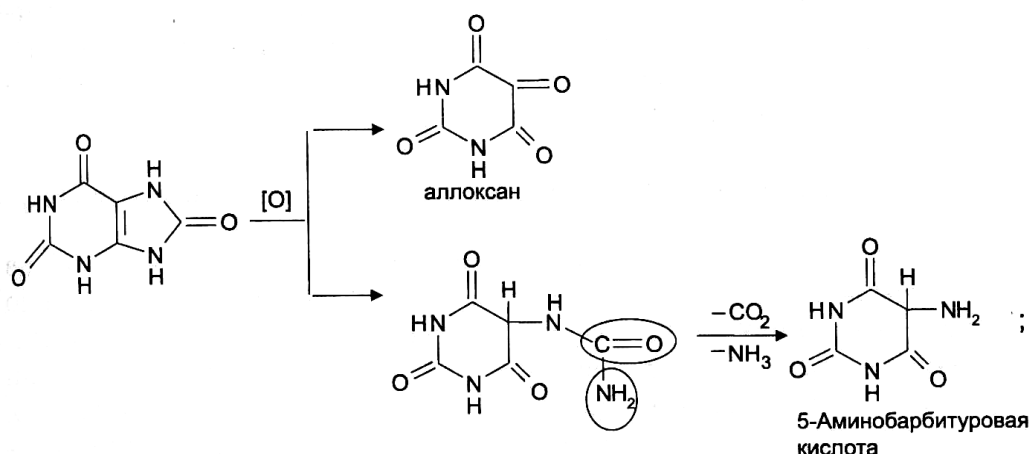
Мурексид сынағы (жалпы реакция)

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 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.

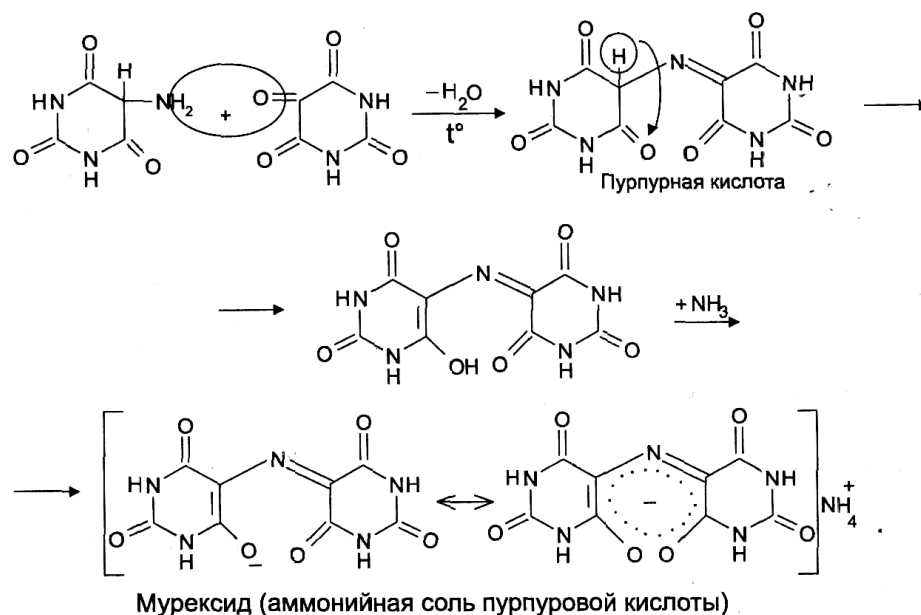
Несеп қышқылын концентрлі азот қышқылы қатысында қыздырғанда ол аллоксан және 5-аминобарбитур қышқылына ыдырайды. Одан соң тотыққан өнімді карбонильді негіз ретінде H_2O гидролиз өнімімен конденсациялағанда пурпур қышқылы пайда болады, ол аммиак қатысында мезостабильді анион мурексид түзеді.

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):

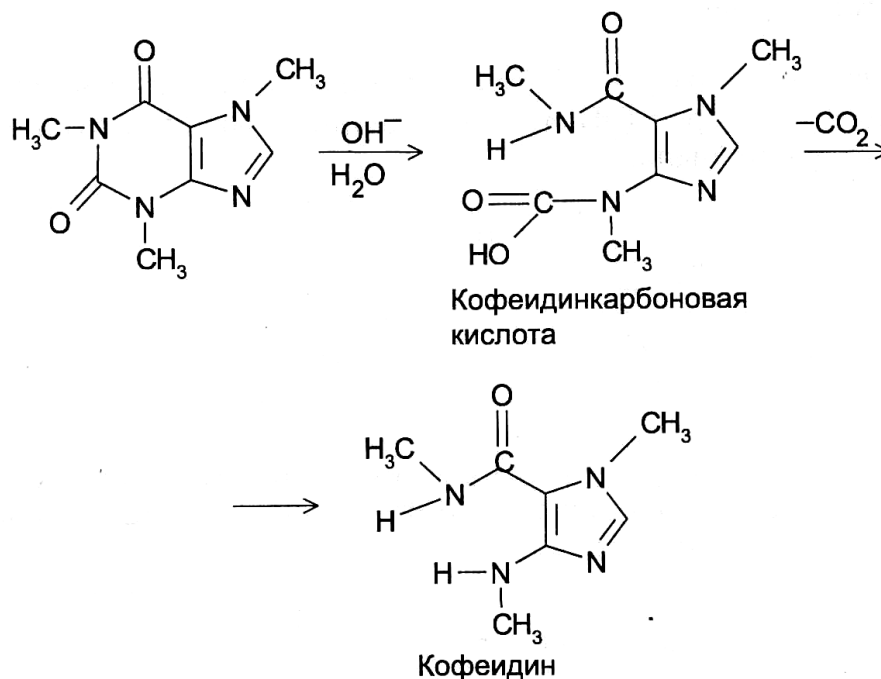


ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 179 беті



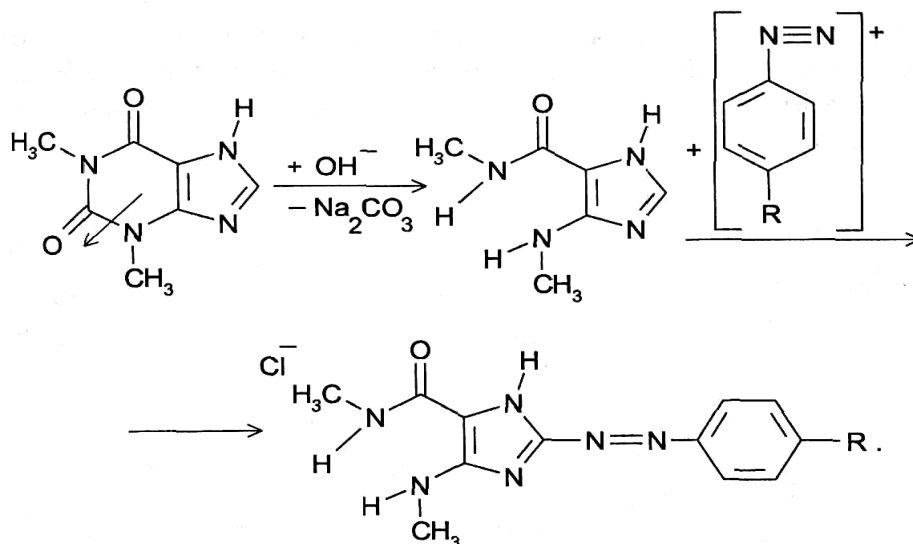
Сілтілі гидролизден соң қолданылатын электрофильді орынбасу реакциялары

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.



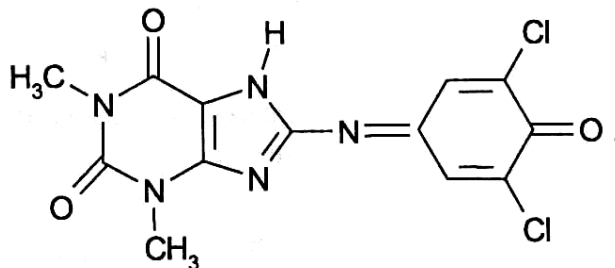
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 180 беті

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

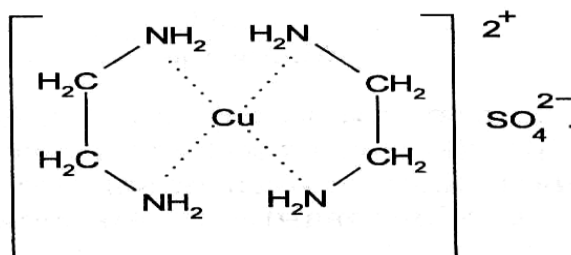


Басқа реакциялары

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

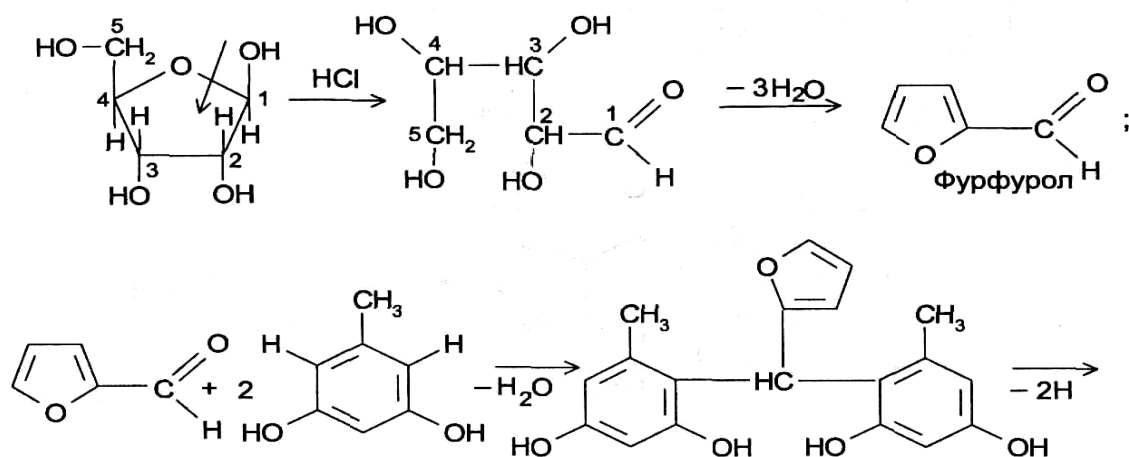


Эуфиллин мыс сульфатымен көк күлгін түске боялған комплексті қосылыс береді (этилендиаминге тән реакция):



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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 181 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.

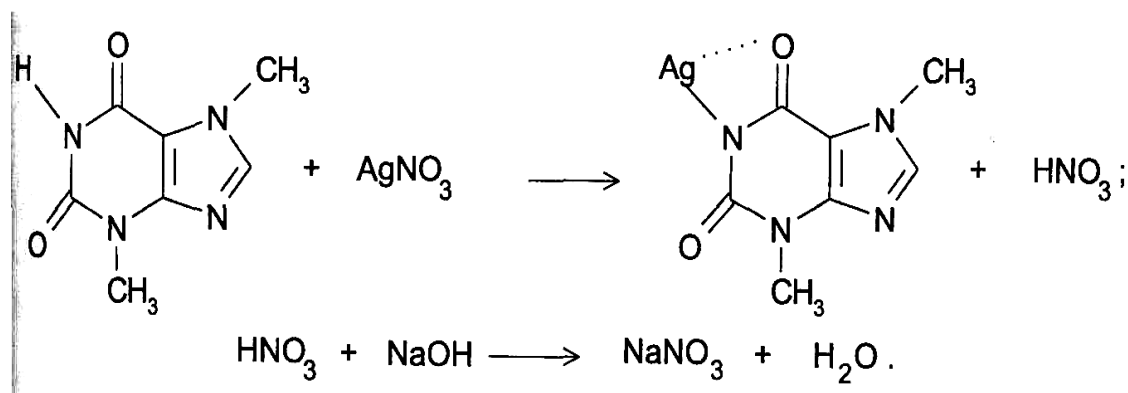
Сандық мөлшерін анықтау әдістері

1. Сусыз ортадағы қышқылдық-негіздік титрлеу. Негіздерді және негіздік тұздарды мұзды сірке қышқылы қатысында және сірке ангидриді 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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 182 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 стандарты 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:

O'NTUSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASI «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 183 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		044-55/
«Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		130 беттің 184 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?

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 185 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 тезисі

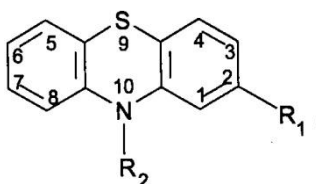
Жоспар:

- 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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 186 беті

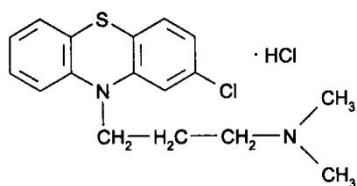
Құрылысы бойынша фенотиазин тобындағы нейролептиктер N₁₀ жағдайдағы орынбасушылары бойынша төмендегіше бөлінеді:

- 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.

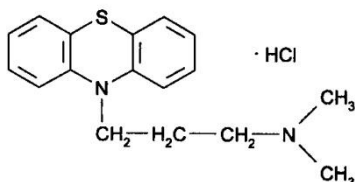
Медициналық тәжірибеде фенотиазин тобындағы 40 нейролептиктер және синтетикалық жолмен алынған 5000 қосылыстар қолданылады. Жаңа қосылыстар әлі де зерттелуде.

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



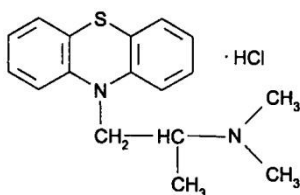
Аминазин – Aminazinum.

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



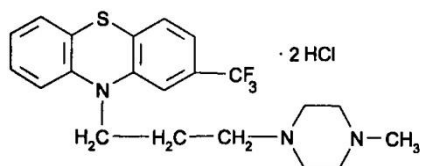
Пропазин – Propazinum.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 187 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.

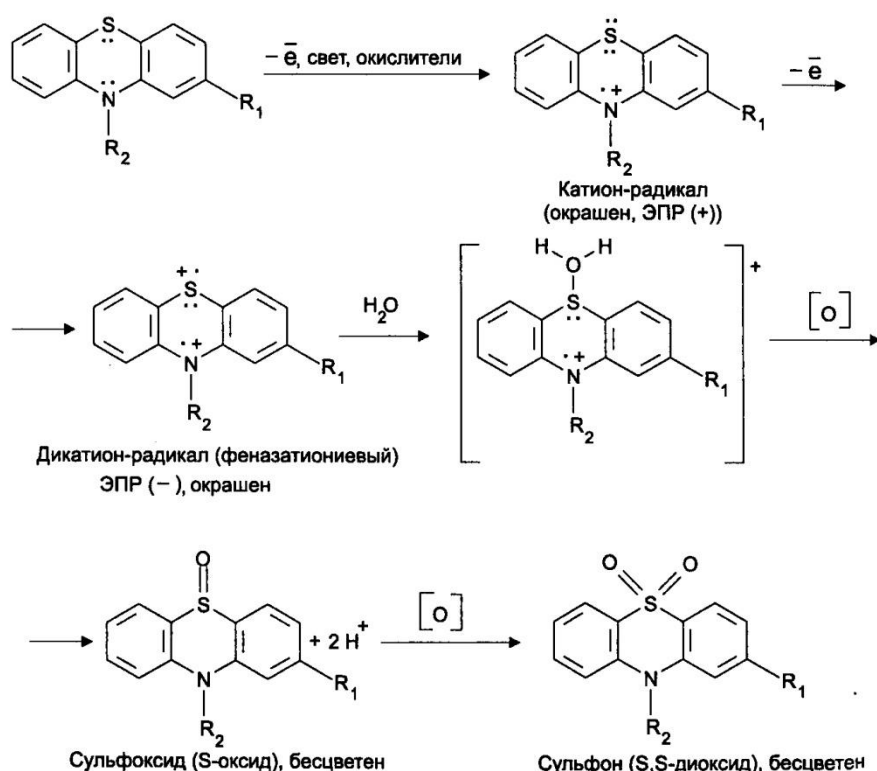
Азоты негіздердің тұздары ретінде олар жалпы алкалоидтық тұндыру реактивтерімен (Майер, Драгендорф, Бушарда, Вагнер, танин, пикрин қышқылы және т.б.) реакцияға оңай түседі. Кейбір пайда болған тұнбалар оңай кристалданып, олардың T_{балқу} анықтауға болады. Фенотиазин туындыларының негіздері кристаллды 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 S_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 цери (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 «Фармацевтикалық химия» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 189 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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 190 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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 191 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

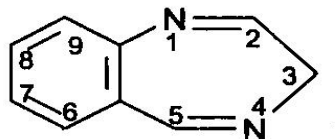
Лекция тезисі

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.

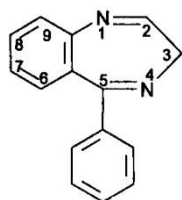
Химиялық құрылысы негізінде бициклды жүйе 1,4-бензодиазепин жатады:



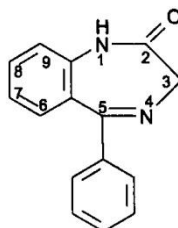
3H-1,4-Бензодиазепин

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 192 беті

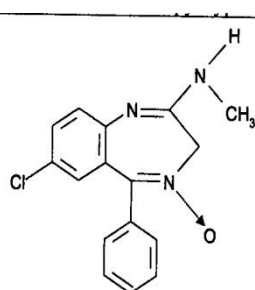


5-Фенил-3Н-1,4-бензодиазепин



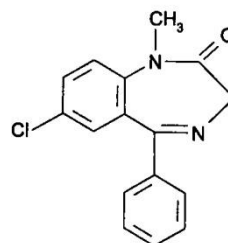
1,2-Дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-он

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



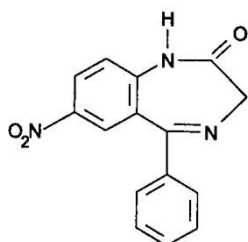
Хлозепид – Chlozepidum.

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



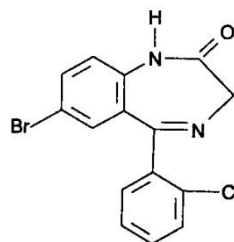
Сибазон – Sibazonum.

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



Нитразепам – Nitrazepamum.

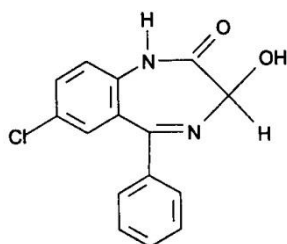
1,3-Дигидро-7-нитро-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он.



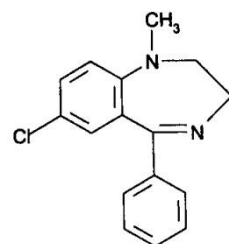
Феназепам – Phenazepamum.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 193 беті

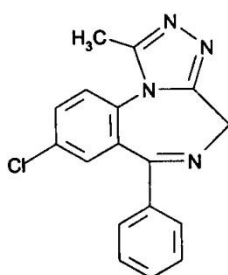


Нозепам – Nozepamum (Тазепам).
7-Хлор—2,3-дигидро-3-гидрокси-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он.

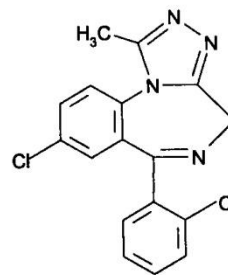


Мезепам – Mezepamum (Рудотель).
7-Хлор—2,3-дигидро-1-метил-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин.

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 – алпрозалам және триазолам алынған:



Алпрозалам
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.

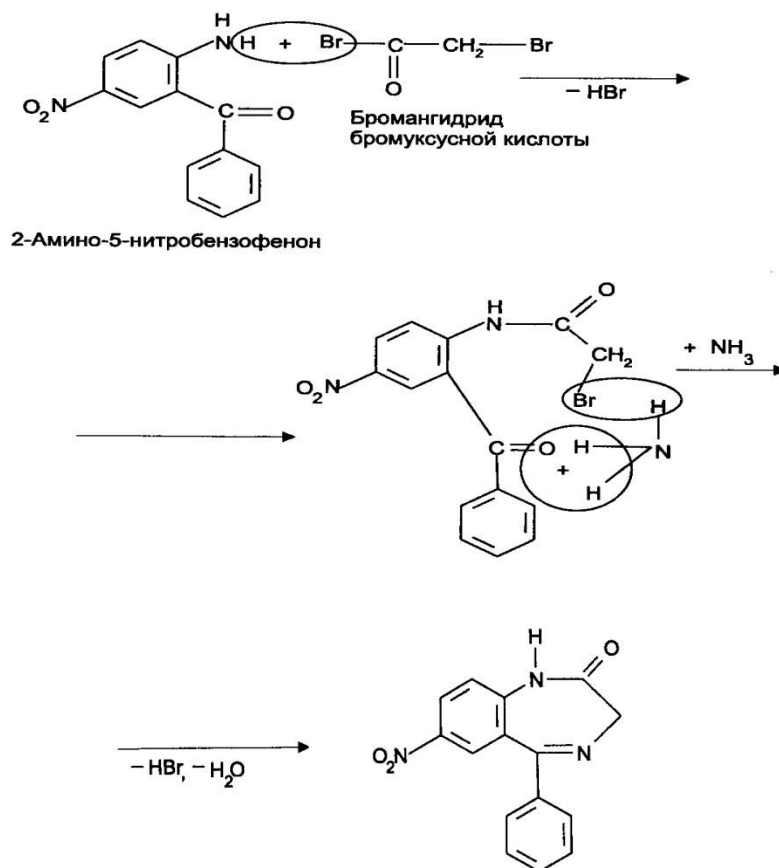
Барлық препараттардың өзіне тән $T_{балқу}$ бар.

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:



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

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 195 беті

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, 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.

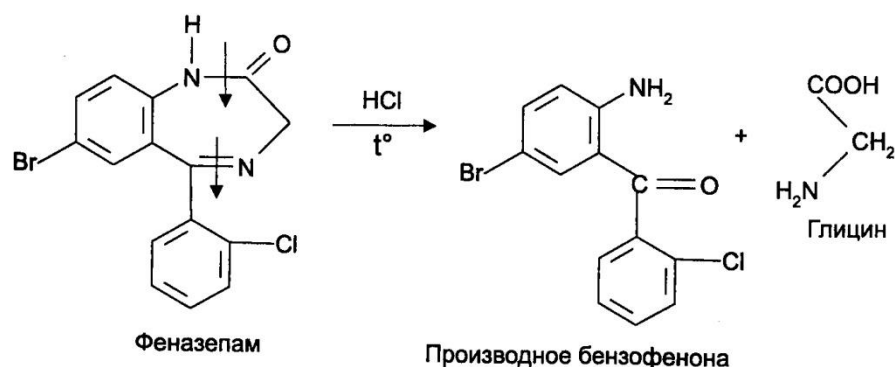
Гидролиздік ыдырау реакциялары

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

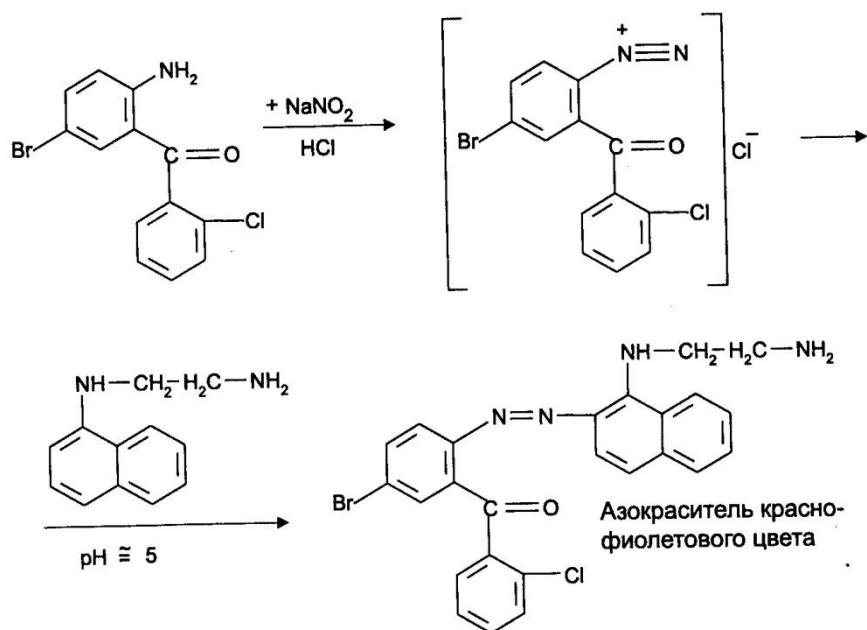
Препаратты кристаллды натрий гидроксидімен ашық тигельде қыздырғанда, аммиак түзіледі (немесе өзіне тән амин). Кейбір препараттар (нозепам, феназепам) осындай сілтімен қыздыру кезінде параллельді жағдайда тотығуына байланысты боялған балқымалар береді.

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:

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 196 беті



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:

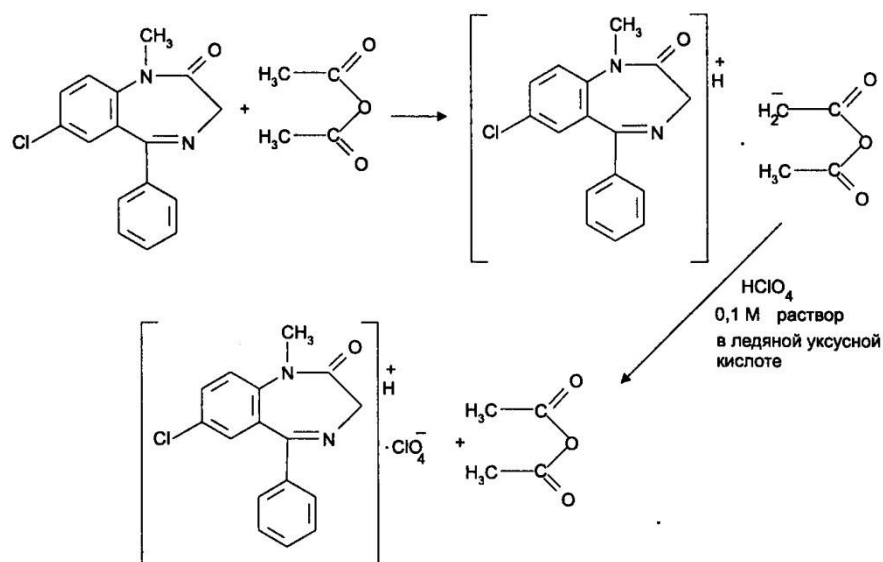
- 1) Оттекті колбада жағу;
- 2) Мырыш қатысында сілті ерітіндісімен қыздыру;
- 3) Басқа әдістер.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 197 беті

Ковалентті байланысқан галоген атомын Бельштейн сынағымын анықтауға болады. Бұл үшін мыс сымындағы препараттың біраз мөлшерін алында 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, Къельдаль 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.

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» (қысқ) пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 198 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

6. Азепин туындыларының дәрілік препараттарының химиялық формуласын, қазақша, латынша және рационалды аттарын жаз.
7. Азепин туындыларын дәрілік препараттарының химиялық құрылысы мен фармакологиялық активтілігі арасындағы байланыс.
8. Имизиннің, карбамазепиннің сапасына қойылатын талаптар және талдау әдістері.
9. 1,4-бензодиазепин туындыларының дәрілік препараттарының химиялық құрылыстарын, қазақша, латынша және рационалды атауларын жаз.
- 10.Төмендегі орынбасушылардың фармакологиялық активтілігінің әсері: хлордiazепоксид, diaзепам, оксидiazепам, нитрозепам, феназепам.
- 11.1,4-бензодиазепин туындыларының дәрілік препараттарының физикалық, физика-химиялық әдістері.
- 12.1,4-бензодиазепин туындыларының гидролиздік ыдырауына қойылатын талаптар және талдау әдістері.
- 13.Бензодиазепиннің дәрілік препараттарының алыну жолдары және алу жолдарына байланысты қоспалары.