

ONTUSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHISTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казакстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің I беті

ТУПНҰСҚА

Дәріс кешені

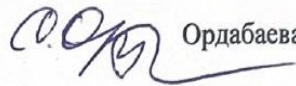
Пән	Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы
Пән коды	және технологиясы
Білім беру	SDZHT 4202
Бағдарламасы	6B07201 - «Фармацевтикалық өндіріс
Оқу сағатының	технологиясы»
көлемі (кредит)	120 сағат (4 кредит)
Курс	4

Шымкент, 2023

ONTÜSTİK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		044 -55/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 2 беті

Кафедра мәжілісінде бекітілген
Хаттама № 18, 15.05.2023 ж.

Кафедра меңгерушісі, профессор

 Ордабаева С.Қ.

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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 3 беті

№1 Дәріс.

Тақырып: Синтетикалық дәрілік заттардың номенклатурасы және классификациясы. Синтетикалық дәрілік заттарды дайындаудың негізгі бағыттары.

Мақсаты: Дәрілік заттар құрылымының өзара байланысы олардың фармакологиялық белсенділігі, дәрілік заттардың өндіру бөлімі, дәрілік заттардың технологиясы және химиясы және олардың қолданылуы, дәрілік заттардың номенклатурасы және жіктелуіне байланысты білім алушының білімін қалыптастыру.

Дәрістің тезистері:

Жоспары:

1. Дәрілік заттардың технологиясы және химиясы туралы түсінік.
2. Дәрілік заттардың синтетикалық технологиясы және химиясының негізгі мәселелері.
3. Химико-фармацевтикалық өндірістің даму тарихы
4. Дәрілік заттарды өндіру деңгейі
5. Дәрілік заттардың құрылымы және олардың фармакологиялық белсенділігімен өзара байланысы.
6. Дәрілік заттардың сапасын қалыптастыру.

Химия және дәрілік заттардың технологиясы - бұл ғылымның бастамасы жалпы химиялық технологиядан шығып, дәрілік заттардың және жартылай өнімдердің өндірісіндегі технологиялық үрдістерді, олардың физикалық, химиялық және фармакологиялық қасиеттерін, сондай-ақ сапасына бақылау жүргізеді.

Синтетикалық дәрілік заттардың технологиясы және химиясының негізгі мәселелері

а) химико-фармацевтикалық өндірістің ерекшеліктеріне байланысты, аралық өнімдер және дәрілік заттар; бастапқы шикізат қасиеті, бастапқы химиялық құрамына байланысты дәрілік заттар өндірісінің оптимальді технологиясын таңдау.

б) дәрілік заттардың соңғы өнім сапасын және өндірісті бақылау

- жүктелген міндеттерді шешу жолы мүмкіншіліктері төменде келтірілген:

- синтетикалық химико-фармацевтикалық заттарды іздеудің негізгі бағыттарын анықтау;

- дәрілік заттардың фармакологиялық белсенділігі және құрылымымен, физика-химиялық қасиетімен байланыс ұйымдастыру;

- қауіпсіз және максималды экономикалық тиімді процестің заманауи технологиясын іздеу және қалыптастыру жолдары;

- өндіріс процесіндегі заманауи қондырғылардың технологиясымен танысу;

- дәрілік заттардың сапасын бақылау (бастапқы затты талдау, аралық өнім, дайын өнім және өндіріс қалдықтары).

Дәрілік заттардың негізгі түрлері химико-фармацевтикалық өндірістерінде өндіріледі. Химиялық фармацевтикалық өндірістер Ресейде революцияға дейін болмаған. Галенді препараттар өндірісі Ресей патшалығында бөлшекті бөлімдермен заңсыз құрастырылған. 90% дәрілік заттар шет елдерден импортталған.

1915 ж. орыс ғалымдарының (Чичибабина А.Е, Тищенко В.Е) еңбектері нәтижесінде мұхит балдырлары шикізат ретінде йод өндірісінде қолданылады. Осы уақыт аралығында Ресейде дәрілік заттардың технологиясы және химиясы атты кафедраның алғаш рет негізін В.М. Родионов қалады, мұнда алкалоидтар (морфин, антропин, теобромин), анальгетиктер (антипирина, амидопирина) өндірісінің өңдеу технологиялары қарастырылды. Москвада алғаш рет 1916 ж салицил препараттарын өндіретін зауыт, 1917

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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 4 беті

ж алкалоидты зауыт, Казанда фенолсалицил, Новочеркаста – антропин, Кавказда ланолин өндіретін зауыттар бой көтеріп азаматтық соғыс жылдарында құлырады.

Кеңес одағының бірінші бес жылдығында ескі өндіріс орындарын қайта құру және жаңа құрылыс орындары ашылды: Москвада зауыты «Акрихин», Киевте 1918-1919 ж. М.В. Ломоносов атындағы зауыт іске қосылды.

Алдын алу және емдеу, диагностикалық заттар өндірісі және өңдеу, барлық ұйымдар мен ұжымдарды біріктіріп 1967 ж медициналық өндіріс Министрлігі құрылды.

Химико-фармацевтикалық «Фармакон», «Акрихин» зауыт құрылысы Латвияда 1966-1970 ж. кең ауқымды мөлшерде қарқынды дамыды.

1976-1980 ж. «Дәрілік заттар синтез бірлестігі», «антибиотиктер бірлестігі», «витамин бірлестігі» өнімдерін өндіретін зауыттар қалыптасты.

1860 ж. - Феррейна (Карпова атындағы)

1883 ж. - Келлера (Семашко атындағы)

1882 ж. - сантонина өндірісінің зауыты Шымкент қ

1903г.-«Фармакон» (Петербург)

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Ұсынылған әдебиеттер негізгі:

қазақ тілінде:

1. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы».-2008.-Том 1.-592б.
2. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2009.-Том 2.-792б.
3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2014.-Том 3.- 864б.
4. Дәріс кешені "Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы" пәні бойынша : дәріс кешені = Лекционный комплекс по дисциплине "Химия и технология синтетических лекарственных веществ" : лекционный комплекс / Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент : ОҚМФА, 2015. - 223 бет с

орыс тілінде:

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том1.-592с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».- 2014.- Том 3. - 864 с.
4. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Уч.пос.-Шымкент.-2012.-270с.
5. Машковский М.Д. Лекарства XX века.- М.: Новая волна, 1998.-319с.
6. Рубцов М.В., Байчиков А.К. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971.-281с.
7. Майофис Л.С. Химия и технология химико-фармацевтические препараты. Л.: Медицина, 1964. - 668с.
8. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. - М.Мир, 1964.- 660с.

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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 5 беті

9. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. - М.: Медицина, 1983.- 272с.
10. Пассет Б.В., Воробьева В.Я. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. М.: Медицина, 1977.-189с.
11. Пассет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ. М.: изд.дом «ГЗОТАР-МЕД», 2002.-367
12. Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. Монография. М.: «Вузовская книга», 3-е изд.-2015.- 408с.
13. Фармацевтическая химия: учебник/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.- 467с.
14. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: практикум/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: Лаборатория знаний, 2016.-352с.

электронды ресурстар:

1. Дайсон, Г. Химия синтетических лекарственных веществ [Электронный ресурс] : пер. с англ. / Г. Дайсон, П. Мей. - Электрон. текстовые дан. (14,3 Мб). - М. : Мир, 1964. - 1 эл.

қосымша:

1. Новикова Е.В., Иозеп А.А. Интенсификация процессов химического синтеза биологически активных веществ: методические указания для студентов IV курса ФПТЛ. - Санкт-Петербург: Изд.СПХФА. 2008.- 84с.
2. Флисюк Е.В., Смехова И.Е., Русак А.В. и др. Консерванты в технологии лекарственных препаратов: учебно-методическое пособие.- СПб.: Изд-во СПХФА - 2013. - 64 с.

Бақылау сұрақтары:

1. Синтетикалық дәрілік заттар химиясы және технологиясы. Зерттеу пәні және мазмұны.
2. Химиялық – фармацевтикалық өндірістің пайда болуы және дамуы. Дзержинский атындағы Шымкент қаласындағы зауытта фармацевтикалық препараттар өндірісі. ҚР химиялық-фармацевтикалық өндірістің дамуы.
3. Жаңа дәрілік заттарды жасау процессіндегі аналитикалық зерттеулер. Дәрілік заттарды бақылаудың түрі. Технологиялық сараптау зертханасында жұмыстарды орындаудың ерекшеліктері. Сынамаларды сараптама үшін алу.
4. Дәрілік заттардың жіктелуі және химиялық-фармацевтикалық өндірістегі ДЗ сапасын бақылауды ұйымдастыру.

№2 Дәріс.

Тақырып: Бейорганикалық дәрілік заттар. Бірінші және екінші топ элементтерінің қосылыстары.

Дәріс тезистері:

Мақсаты: Білім алушылардың, бейорганикалық дәрілік заттардың физикалық және химиялық қасиеттерін, оларды синтездеу әдістері, фармакопоялық әдіспен оларға зерттеу жүргізу білімдерін қалыптастыру

Жоспары:

1. Бейорганикалық дәрілік шикізаттардың химияда дамуы.
2. Бейорганикалық дәрілік заттардың синтезделу көзі, алыну әдістері 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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 6 беті

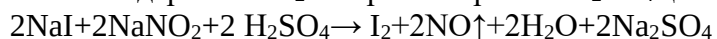
3. Бейорганикалық дәрілік заттардың қолданылуы, сақталуы, химиялық, физикалық қасиеттері алынуы

Бейорганикалық препараттардың алу көздері минералды шикізаттар болып табылады. Оларға өзен, көл сулары, кен, газ, химиялық өндірістің негізгі өнімдері жатады. I_2 алу көздеріне бұрғы мұнарасы суы және теңіз балдырлары жатады (0,5 % - ға дейін I_2 соңғы бөлігі). 0,3 %-ға дейінгі иод, иодаттар қоспасы түрінде чилий спирті құрамында кездеседі. I_2 -ні теңіз балдырларынан алу технологиясымен римдік бірінші дүние жүзілік соғыс жылдары орыс ғалымдары Л.В. Писаржевский, Н.Д.Аверхиев, В.Е.Тищенко және т.б. айналысқан. Ұзақ жылдар бойынша I_2 Чилиден импортталады.

О.Ю.Магидсон (1924-1926 жылдары) БКХФЗИ қызметкерлермен бірге I_2 бұрғы мұнарасы суынан алу технологиясын дүние жүзі бойынша алғашқы түпнұсқасын ұсынды.

Процесс сатылы кезеңнен тұрады:

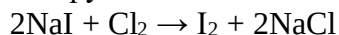
- Бұрғы мұнара суларын мұнай және нафтен қышқыл қоспаларыннан тазарту;
- Техникалық қоспалардан тұндыру;
- I^- иондарын бос I_2 натрий нитритіне H_2SO_4 қатысында тотықтырады:



Түзілген йод активтендірілген көмірмен адсорбцияланады. Бұл өте маңызды процесс, себебі аз мөлшерде I_2 концентрленуі жүреді, артынша I_2 NaOH немесе Na_2SO_3 көмегімен десорбцияланады.



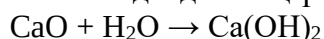
Келесі кезең йодидтерді әртүрлі тотықтырғыштар көмегімен бос I_2 -ге дейін тотықтыру. Cl_2 сол мақсатта көп қолданылады:



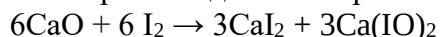
Сосын оны 40-50°C температурада бірнеше сағат жай араластырылады, нәтижесінде бос I_2 түзіледі. Ол тұнып қалады. Жартылай дайын йодты фильтрден жинайды, сумен шайып 5-7 кг плитка түрінде престейді. Бір плитkada 75-90% I_2 болады. Жартылай дайын йодты шойын ретортада айдайы, сөйтіп конденсаторда тұндырады. Айдаудан кейін плитка құрамында 99 % немесе одан көп I_2 болады.

Магидсонның I_2 алудың көмірлі әдісі басқалардікіне карағанда ерекше, ол өнімнің шығымын жоғарылатады, қажетті адсорберлердің саны ондап есептелінеді. Әдістің кемшілігі – периодтылығы, сыйымдылығы көп реакторлар қажеттілігі және араластыру кезінде энергияның көп жұмсалуды.

I_2 айдауды тот баспайтын болаттан жасалған аппаратта жүргізеді. Аппаратан шыққан I_2 буын суыту үшін, ұзындығы 2 м., диаметрі 30 см. болатын керамикадан немесе асбоцементтен жасалған құбыр қолданылады. I_2 салудан алдын оны ұнтақтайды, егер I_2 суланған жағдайда оның үстіне сөнбеген әк салады:



CaO бір мезгілде I_2 мен әрекеттеседі:



Бастапқы кезде температураны 100 – 110°C – та ұстап тұрады, сосын 4-5 сағатқа 120-140°C-ге дейін көтереді. I_2 булары суытылып жатқан кезде жартысы құбырда кара-фиолетовый түсті кристалл болып калп қояды. Дайын өнімді ағаш скрепка көмегімен түсіріп, қайтадан 90-100°-қа дейін суытады. 3-4 операциядан кейін, аппаратты I_2 қалдықтарынан тазартады.

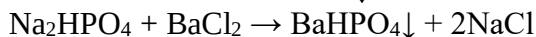
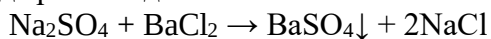
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		044 -55/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 7 беті

Тотықтыру процесі электролиз көмегімен жүзеге асуы мүмкін. Соңғы кезеңі - I_2 –ты қоспалардан тазарту процесі. Ол үшін I_2 болатты, шойынды немесе керамикалық ретортада сублимацияланады.

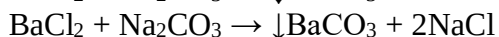
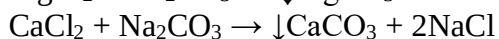
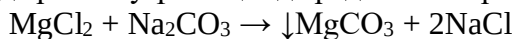
Бұрғы мұнараларынан I_2 -ты алудың басқа да жолдары бар. Медициналық практикада I_2 антисептикалық зат ретінде қолданылады. 5% және 10 % I_2 -тың спиртті ерітінділері жараны емдеу, операциялық ортаны дайындау үшін қолданылады.

Cl^- , Br^- , I^- препараттары алынуы бойынша және физико-химиялық қасиеттері бойынша бірдей болып келеді.

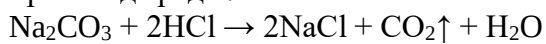
$NaCl$ -ды өзен немесе көл суларының буынан алады. Қоспалардан тазарту сатылы түрде жүргізіледі. Алдымен $BaCl_2$ ерітіндісі арқыла сульфаттар мен фосфаттарды тұндырып алады:



$NaCl$ ерітіндісін декантация арқылы бөліп алады, сөйтіп Mg , Ca , Ba қоспаларынан тұндырып алу үшін қыздырады және артылған Na_2CO_3 -пен өңдейді:



Ерітіндіні қайтадан деконтирлейді және карбонаттар жойылғанша HCl -мен бейтараптандырады:



KI дайындау.

KI дайындау 3 кезеңде жүзеге асырылады:

1) **FeI_2 темір иодит ерітіндісін алу.** Болаттан жасалған араластырғыш аппаратқа шойын немесе темір жоңқаларын қосады. Бірнеше уақыттан кейін реакция жүре бастайды, ал реакциялық салмақ қыза бастайды. Температура қатты көтеріліп кетпеуі үшін мұзбен суытып отырады. Температура $70^\circ C$ – тан аспауы керек. Реакцияның соңына қарай ерітінді түссізденеді. Жұмыс уақыты бірнеше сағатқа созылады.

2) **KI ерітіндісін алу.** Шойыннан жасалынған араластырғышы бар қазанға KOH ерітіндісін салады және I_2 бу арқылы қыздырады. Еріген I_2 –ге біртіндеп FeI_2 ерітіндісін қосады. Бұл реакция бром-тимол көк (БТК) қышқыл реакциясы пайда болғанша жүргізіледі.

SO_4^{2-} -ті $Ba(OH)_2$ ерітіндісі арқылы тұндырады. Содан соң ерітіндіге кальций карбонатын қосамыз сілтілі реакция түзілгенше, артынша 3-5 сағатқа тұндырып қояды. Ерітінді фильтрлеуге жіберіледі, ал қалған қалдықты сумен ұзақ уақыт шаяды. Шайылған сулар фильтрлеу және булау бөліміне барады.

3) **KI ерітінділерін өңдеу.** KI ерітіндісін SO_4 -пен тексереміз, егер құрамында байқалатын болса FeI_2 ерітіндісімен әлсіз қышқылды реакция пайда болғанша қышқылдайды және активтендірілген көмір мен $Ba(OH)_2$ қосады. Қайта тексеріп болғаннан кейін 30-60 мин. қайнатады, содан соң оны тұндырады. Сөйтіп оны вакуум фильтрде екі қабат қағаз арқылы фильтрлейді. Таза ерітіндіні катализаторға жібереді. Суытылған кезде KI кристалдары түсіп қалады. Оны центрифугаға жібереді, ол жерде мұздай дистельденген сумен шаяды, тот баспайтын болатты ыдысқа салады және $100^\circ C$ температурада кептіреді.

Галогенді-препараттар және олардың қосылыстарының анализі және физико-химиялық қасиеті.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 8 беті

ГФ Х басылымында I₂ препараты, I₂ ерітіндісі, 5% спиртіннің және 10% спиртіннің I₂ ерітіндісі берілген:

Iodum

Sol.Iodispirituosa 5%

Sol.Iodispirituosa 10%

Йод, I – тығыздығы 4,93 г/см³; балқу t 113,6⁰С; қайнау t 184,35⁰С. Йодты 1811 ж. [французхимигіБ.Куртуа](#) ашқан. Табиғатта тұрақты бір [изотопы](#) бар (127J), бос күйінде кездеспейді.

Қарасұртүсті, күлгінжылтыр, өткірісті. [Лаутарит](#), [дитцентминералдарында](#), [мұхит](#) суы, [мұнай](#) кендеріндегі ілеспесуда, [балдырларда](#) кездеседі. Судана шар, органикалық еріткіште (спирт, эфир, күкірт, көміртек, хлороформ) жақсы ериді.

Көптеген [металдармен](#) және [сүтекпен](#) жоғары [температурада](#) әрекеттеседі. [Сілтімен](#) әрекеттесіп йодатты [тұз](#) түзеді, [тотықтырғыш](#), [тотықсыздандырғыш](#) сипат көрсетеді.

Йод мұнайдағы ілеспесудан [хлормен](#), [натрий нитратымен](#) немесе [қышқыл](#) қатынасатын [марганец](#) костотығымен тотықтыру арқылы өндіреді. Йод және оның қосылыстары [медицинада](#), металл өндіруде ([титан](#), [циркон](#), [гафний](#)), фотосуреттөңдейтін химиялық [реактив](#) жасауда, т.б. қолданылады. Адам организмінде йодтың жетіспеушілігі [қалқанша бездің](#) ұлғаюына, [бұғақа уруына](#) шалдықтырады.

I₂ дәлдігі ерекше реакциялармен анықталады: крахмалмен әрекеттескен кезде көк түс пайда болуы, қайнатқан кезде түсі жоғалып, суытқан кезде қайттан пайда болады. I₂ – ты әртүрлі еріткіштерде ерітінділердің түсінің өзгеруінен теңестіруге болады. H₂O эфирінде қара түсті, ал CHCl₃-да фиолетовый түсті.

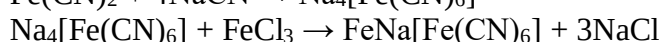
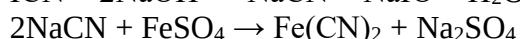
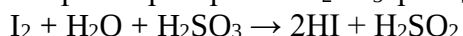
Тазалығы

Препаратты алу кезіндегі токсикалық қоспа йод цианиді болып табылады:

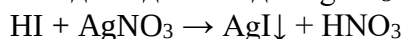


Оны берлин лазурі түзілгенде реакцияда байқауға болады:

Ол үшін препаратты H₂SO₃ ерітіндісімен қамтамасыз етеді:

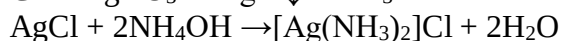
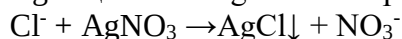


СІ қоспасын көрсету. Бұл жағдайда H₂SO₃ ерітіндісімен қамтамасыз ету үшін, NH₄OH қатысында йодит-ионды AgNO₃ ерітіндісімен тұндырады:



Тұнбаны фильтрлейміз.

AgCl қоспасы Ag аммиак түзілгенде еріп, фильтратта қалып қояды.



Фильтратты HNO₃ арқылы қышқылдандырады, AgCl түзілгенде Cl⁻ қоспасының құрамы анықтайды:



Сандық құрамы

I₂-ты Na₂S₂O₃ арқылы титрлейді және артынша сулы ерітіндіде қыздырады.

Препарат Б тізімі, шыны банкада күн түспейтін салқын жерде сақталады.

I₂ препараты антисептикалық әдіс ретінде қолданады.

Галогенид ДП-ға сілтілік Ме-дар жатады:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 9 беті

Natrii chlomidum

Kaliichlomidum

Natriibromidum

Kaliibromidum

Natriiiodidum

Kaliiiodidum

Физико-химиялық қасиеті

Физикалық қасиеті бойынша галогенид препараттар ақ кристаллды зат, иіссіз, тұзды дәмді, суда жақсы еритін болып келеді. Йодидтер этанолда және глицеринде оңай ериді, Cl⁻ және Br⁻ бұл еріткіштерде аз ериді.

Дәлдігін реакцияда катион және анионның ыдырауынан анықтайды :

Na⁺:

1) Жалын сары түске боялады.

2) $\text{NaCl} + \text{Zn}[(\text{HO}_2)_3(\text{CH}_3\text{COO})_8] + \text{CH}_3\text{COOH} + 9\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NaZn}[(\text{HO}_2)_3(\text{CH}_3\text{COO})_9]\downarrow + \text{HCl}$

K⁺:

1) Жалын күлгін түске боялады.

2) $\text{KBr} + \text{H}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6 \rightarrow \downarrow \text{H}_2\text{C}_4\text{H}_3\text{KO}_6(\text{aқ}) + \text{HBr}$

3) $2\text{KBr} + \text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6] \rightarrow \text{K}_2\text{Na}[\text{Co}(\text{NO}_2)_6](\text{сары}) + 2\text{NaBr}$

Галагенидтерді HNO₃ ортасында AgNO₂ ерітіндісі арқылы анықтайды. AgHal түзіледі, NH₄OH ерітіндісімен еруімен және түсімен ерекшеленеді.

AgCl – ақ - NH₄OH ериді

AgBr-ашық сары - NH₄OH аз ериді

AgI-сары- NH₄OH ерімейді.

FeI₂ және KI бөлу ең қауіпті кезең болып табылады. Ол үшін вентиляциялық бөлімі күшті болуы қажет, құбырлары венипласттан жасалған болуы керек және металды бөліктері перхлорвинил лагымен қапталған болуы керек. I₂ мен жұмыс істегенде арнайы киім (перчатка, көзілдірік т.б.) болуы қажет. I₂ әсерінен дерматит, жөтел, тұмау, конъюнктивит аурулары пайда болады. Жұмыс істеп болған соң душқа түсу керек.

Иллюстрациялық материалдар:

- Кестелер;

- презентация Microsoft Power Point.

Ұсынылған әдебиеттер

негізгі:

қазақ тілінде:

1. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы».- 2008.-Том 1.592б.

2. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».- 2009.-Том 2.-792б.

3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».- 2014.-Том 3.- 864б.

4. Дәріс кешені "Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы" пәні бойынша : дәріс кешені = Лекционный комплекс по дисциплине "Химия и технология синтетических лекарственных веществ" : лекционный комплекс / Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент : ОҚМФА, 2015. - 223 бет с

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 10 беті

орыс тілінде:

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том1.-592с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».- 2014.- Том 3. - 864 с.
4. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Уч.пос.-Шымкент.-2012.-270с.
5. Машковский М.Д. Лекарства XX века.- М.: Новая волна, 1998.-319с.
6. Рубцов М.В., Байчиков А.К. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971.-281с.
7. Майофис Л.С. Химия и технология химико-фармацевтические препараты. Л.: Медицина, 1964. - 668с.
8. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. - М.Мир, 1964.- 660с.
9. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. - М.: Медицина, 1983.- 272с.
10. Пассет Б.В., Воробьева В.Я. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. М.: Медицина, 1977.-189с.
11. Пассет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ. М.: изд.дом «ГЗОТАР-МЕД», 2002.-367
12. Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. Монография. М.: «Вузовская книга», 3-е изд.-2015.- 408с.
13. Фармацевтическая химия: учебник/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.- 467с.
14. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: практикум/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: Лаборатория знаний, 2016.-352с.

электронды ресурстар:

- 2.Дайсон, Г. Химия синтетических лекарственных веществ [Электронный ресурс] : пер. с англ. / Г. Дайсон, П. Мей. - Электрон. текстовые дан. (14,3 Мб). - М. : Мир, 1964. - 1 эл.

қосымша:

3. Новикова Е.В., Иозеп А.А. Интенсификация процессов химического синтеза биологически активных веществ: методические указания для студентов IY курса ФПТЛ. - Санкт-Петербург: Изд.СПХФА. 2008.- 84с.
4. Флисюк Е.В., Смехова И.Е., Русак А.В. и др. Консерванты в технологии лекарственных препаратов: учебно-методическое пособие.- СПб.: Изд-во СПХФА - 2013. - 64 с.

Бақылау сұрақтары:

1. Бейорганикалық дәрілік заттар технологиясы және химиясы. Галогендер және олардың қосылыстары. Сапа талаптары және олардың медицинада қолданылуы, алу жолдары.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 11 беті

2. Бейорганикалық дәрілік заттар технологиясы және химиясы. Натрий гидрокарбонат. Алыну жолдары және медицинада қолданылуына қойылатын сапа талаптар.

3. Бейорганикалық дәрілік заттар технологиясы және химиясы. Рентгеноскопия үшін бария сульфатының қасиеті, медицинада қолданылуы және талаптары тазалығы.

4. Бейорганикалық дәрілік заттар технологиясы және химиясы. Кальций және магний қосылыстары. Сапа талаптарының қолданылу байланысы, алынуының әдістері.

№3 Дәріс

Тақырыбы. Органикалық дәрілердің алифатикалық қатар қосылыстары.

Мақсаты: Білім алушылардың, органикалық дәрілік заттардың физикалық және химиялық қасиеттерін, оларды синтездеу әдістері, фармакопоялық әдіспен оларға зерттеу жүргізу білімдерін қалыптастыру

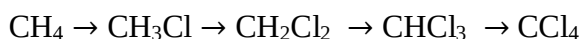
Дәріс тезистері:

Жоспары :

1. Көмірсутекті галоген туындыларының препараттары
2. Органикалық дәрілік заттардың синтезделу көзі, алыну әдістері және
3. Органикалық дәрілік заттардың қолданылуы, сақталуы, химиялық, физикалық қасиеттері алынуы

Галоген көмірсутек туындылары

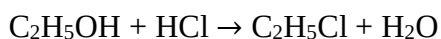
Галоген көмірсутек туындылары наркотикалық әсер ету қабілеті бар. Наркотикалық белсенділігі галоген түріне байланысты және CL-Br-I қатарында наркотикалық әсері төмендейді. Интенсивтілігі және ұзақтылығы галогеннің атом санына байланысты өседі. Төмендегі қатардан оны байқауымызға болады:



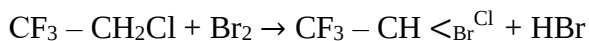
CCl_4 НА де CHCl_3 басып озады, ол өте улы. CHCl_3 артықшылығы, ол тұтанады, хирургиялық наркоз алу үшін хлороформның аз мөмшері жеткілікті: CHCl_3 –ның аудағы 2% наркоз шақырады. Галендердің түріне байланысты препараттар әртүрлі агрегаттық күйлері болады: сұйық көмірсутек гален туындыларында 1-3 Cl атомы, қатты гален көмірсутек туындыларында 1-3 I атомы бар. Барлығының өздеріне тән иістері бар, суда ерімейді, органикалық ерітінділерде ериді. ГФ X басылымына хлорэтил, хлороформ, фторотан және йодоформ енгізілген.

Алынуы.

Көмірсутек галоген туындыларын алу, көмірсутектерге спирт, альдегид, кетон, және т.б алифатты қосылыстар молекуласына галоген туындыларын енгізу арқылы анынады. Хлорэтил этанол мен концентрлі HCl –ды $-tC-$ –градуста : сутартқыш әсері бар зат қатысында ситнездеп алады.

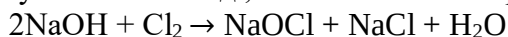


Фторотанды 1,1,1 трифтор-2 хлорэтанды $-t-465$ градуста бромдау арқылы алады:

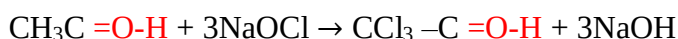


ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 12 беті

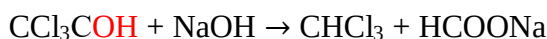
Хлороформ синтезі гипохлоридтің немесе хлорлы әктің ацетонда, этанолда немесе ацетальдегидте жүреді. Заманауи өндірісте CHCl_3 -ды NaCl электролизінде этил спирті немесе ацетон қатысында өндіреді. Электролиз Cl_2 (анод) және H_2 немесе NaOH (катод) түзілуіне алып келеді, NaOH және Cl_2 түзіліп, өзара әрекеттеседі:



Гипохлорид баста этанолдан ацетальдегидке (O), содан соң хлоральға айналады:

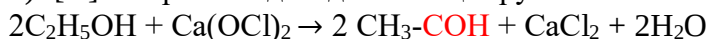


Сілтілік ортада хлоральдің құмырсқа қышқылы Na тұзы және CHCl_3 түзілуі жүреді:

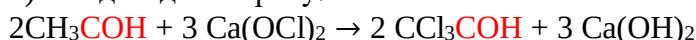


CHCl_3 -ды этанолдан және $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ алу 3 фазада жүреді:

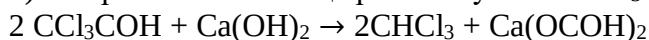
1) $[\text{O}]$ Спиртті альдегидке тотықтыру:



2) Альдегидті хлорлау:



3) Хлораль мен сілтінің әрекеттесуінен CHCl_3 және құмырсқа қышқылының түзілуі



Ацетон шикі зат болуыда мүмкін.

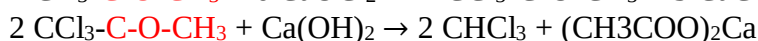
ГФ Х-да CHCl_3 -ның 2 препараты тіркелген: сыртқа, консервант ретінде қолдануға арналған хлороформ және наркозға арналған хлороформ. Қолданылуына байланысты хлороформ тазартылады және тазалыққа қатысты талаптар одындалады.

CHCl_3 тазарту сумен, кейін конц. H_2SO_4 пен жуады. Соңғысы шығымды және аралық өнім синтезін (спирт, ацетальдегид, т.б) ерітеді немесе бұзады. Кейін қышқылды NaOH бейтараптандырады, CHCl_3 сумен жуады және оны айдайды. ЭЭЭ кептіргіште кептіреді, қалған ылғалды CaCl_2 –мен (күйдірілген) алып тастайды.

Наркоз үшін **CHCl_3** төмен температурада $t=-70$ фракциялық катализацияда қосымша тазартудан өтеді. Кристалдар жуылады және сығылады. **Қоспалар** салицил қышқыл туындыларының әлсіз байланыстарын қолданып тазартуға болады. Премиситерді отмывают, ал қосылыстар бұзылады. түзілген **CHCl_3** жоғары дәрежеде таза болады. Әдіс 2 моль **CHCl_3** -пен кристалданатын ангидрид салицил қышқылының түзілуіне негізделген.

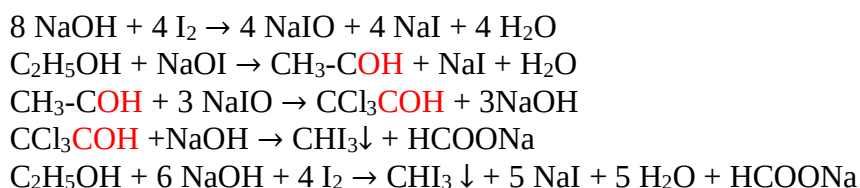
Су моншасында кешенді қыздырғанда бастапқы қосылыстардың бұзылуы жүреді:

Ацетон мен хлорлы әктің қатысында аналогты процесс жүреді:



Йодоформ қатты көмірсутек галоген туындысына жатады. алынуы **CHCl_3** -ды синтездеп алады:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 13 беті



CHCl₃ ыдыс түбіне бірнеше сағат тұнған соң, қалдықты фильтрлеп, сумен I⁻ теріс реакция боғанша жуады. Алынған препарат күннен қорғалған жерде, содан соң 35-40°Стан жоғары емес жерде кептіріледі.

CHCl₃ антисептикалық зат ретінде сеппе немесе жақпамай түрінде сыртқа қолданылады.

Спирттер және олардың эфирлері

Спирттердің физикалық, химиялық және фармакологиялық қасиеттері құрамындағы –ОН тобымен анықталады. Молекулаға –ОН тобын енгізу, кез келген фармакологиялық қосылыстың улылығын төмендетеді. Төмен молекулалық көмірсутектер молекуласы құрамында –ОН тобының болуы улылығын төмендетеді, ал наркотикалық әсерін жоғарлатады. Бір атомды спирттердің улылығы құрамындағы С атомының санына байланысты. CH₃OH өте улы. 6 көміртек атомы бар спирттердің улылығы әлде қайда төмен, ал көміртек саны 16-нікі улылығы жоқ. Бұл спирттің ерігіштігінің өзгеруімен және ағзада сіңірілуіне байланысты.

Көп атомды спирттердің құрамындағы –ОН тобының көбеюі улылығын төмендетеді. Наркотикалық белсенділігі біріншілік-екіншілік-үшіншілік қатарында азаяды. Біріншілік спирттердің **разветвленной цепью** фармакологиялық белсенділігі, дұрыс құрылысты спирттерге қарағанда жоғарылау. Спирт молекуласына галоген немесе пайда болған **непредельных** байланыстар наркотикалық белсенділігін жоғарлатады.

Медициналық және фарматцевтикалық тәжірибеде біратомды спирт-этанол және ұш атомды-глицериннің маңызы зор.

АЛЫНУЫ, спиртті құрамында крахмалы бар шикізаттан алады. Шикізатта майдалап, клейстер тәрізді қою масса түзілгенше 140-150°С бұмен бұлайды. Суытылған массаға солод (құрамында амилаза ферменті бар, ұнтақталған арпа) қосады. Амилаза -мальтозадан крахмал алу процессін катализдейді:



Құрамында мальтоза ферменті бар ашытқыны қосу, глюкозаның түзілуіне алып келеді:

$$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2 \text{ C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$$

Ашу процессі ашытқы құрамында зимази ферментінің қатысында 30-35°С-та тоқтайды:



Құрамында қанты бар шикізаттардан спирт алу, мальтоза және зимази ферменттерінің қатысында 2 стадиядан тұрады. Процесс CO₂ газының бөлінуімен аяқталады.

Ашу нәтижесінде құрамында 14-18% спирт бар ашытқы түзіледі. Оны, алдымен 70%, кейін 96% спирт түзілгенше ректификациялайды. Оның құрамында ашу нәтижесінде пайда болған қоспа **қосымша зат болады**:

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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 14 беті

CH_3COCOH - метилглиоксоль,
 CH_3COCOON - пировиноградную қышқылы,

Ацетальдегид CH_3COH , глицерин. Қоспалардан тазарту белсендірілген көмір арқылы жүзеге асады.

Этил спирті-тұдырма,экстракт, сыртқы қолдануға арналған дәрілік түрлерді алуда кең қолданылатын органикалық ерітінді.

Spiritus aetylicus 95%(90,70,40%).

Мөлдір, түссіз, ұшқыш, өткір иісті ашы дәмді қозғалмалы сұйықтық. Оңай тұтанады және түтінсіз көкшіл жалынмен жанады.

Өзіекендігі

1) Жеміс иісті, этилацетат күрделі эфирінің түзілу реакциясы;

2) Йодоформның түзілу реакциясы



ТАЗАЛЫҒЫ. Қалпына келтіретін заттар,метил спирті,фурфурол,альдегидтер,иілік заттар.

Қоспа: CH_3OH



Альдегидтер : Толленса реакциясы.

Сивуха майы: жағымсыз иісімен.

Қалпына келтіретін заттар: $+\text{KMnO}_4$ қатысында 20минут түсін өзгермеу керек.

Органикалық негіздері: $+\text{p. H}_2\text{SO}_4+\text{NaOH}$ өткір иісті болмауы керек.

Иілік заттар: (этанолды емен ағашынан жасалған ыдыстарда сақтағанда болуы мүмкін) $+\text{NH}_4\text{OH}$ боялмауы тиіс,

Рұқсат етілген қоспалар: ауыр металдар Me , Cl^- , SO_4^{2-} ,

Сипаттамалық const: тығыздығы. Спирттің концентрациясы төмен болған сайын, тығыздығы жоғары болады.

R-O-R типті алкилді эфирлер, мұнда R алифатты көмірсутек радикалы,тотығуға тұрақты, физиологиялық жағынан наркотикалық әсер туғызады. Мысалыға, қарапайым диэтил эфирі. Құрамында OC_2H_5 этоксильді тобы бар қосылыстар осындай қасиетке ие.

Синтетикалық органикалық химияның алғашқы даму кезінде, наркотика ретінде әртүрлі опеин препараттары болды. Олардың барлығының кемшіліктері болды.

Химиялық және фармакологиялық қасиеттерінің айырмашылығы жоқ, бірақ олар ұшқыш болады және оларды қабылдау тыныс жолдары арқылы.

Операция жасауда эфирдің наркотикалық қасиетін алғаш рет Американдық дәрігер Лонгом 1842-1845 ж қолданды.

Алифатты көмірсутектердің молекуласына $-\text{OH}$ тобын енгізген кезде , яғни олар спиртке айналу кезінде олардың наркотикалық қасиеті артады. Бірақ $-\text{OH}$ тобын көп мөлшерде енгізу құрамындағы НА санының азаюына алып келеді (глицерин). Алкилді, әсіресе этилді R, $-\text{OH}$ тобының емес НА көбеюінде маңызы зор. Спирттердің $-\text{OH}$ тобын алкилдегенде, яғни эфирдің түзілуі кезінде НА бірден көбеюі байқалады. Спирттердің молекуласына галоген атомын енгізуіде НА көбейеді.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 15 беті

Диэтил эфирі хирургиялық тәжірибесіндегі жалпы наркозда анестезиялық зат ретінде қолданылынады. Ол фармацевтикалық препараттар қатарына кіреді (эфирлі-валерианды тамшылар және т.б).

Диэтил эфирі-түссүз, өткір иісті қозғалмалы сұйықтық. $t_{\text{қайнау}}=34,6^{\circ}\text{C}$, $t_{\text{қату}}=-116^{\circ}\text{C}$, $t_{\text{жарқыл}}=-41^{\circ}\text{C}$, $t_{\text{жалындау}}=+188^{\circ}\text{C}$. Эфирдің буы ауады 2,56 есе ауыр. Эфир буланғанда дене температурасы төмендейді. Эфир мен су өзара нашар әрекеттеседі. 98,9% -дық эфир сумен әрекеттескенде, тұрақты қайнау температурасы $34,1^{\circ}\text{C}$ болатын қоспа түзеді. Диэтил эфирі ацетонмен, спиртпен, бензолмен, петролейн эфирімен және эфир майларымен, конц. HCl және сұйық H_2SO_4 кез келген қатынаста әрекеттеседі.

Сақтау кезінде $h\nu$ әсерінен аз мөлшерде перекис, винил спирті және т.б қосылыстар түзілуі мүмкін, олар эфирді айдаған кезде жарылыстың себебін туғызады.

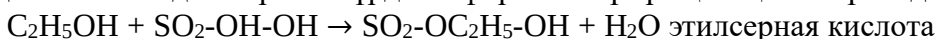
Эфирді алудың бірнеше әдістері бар:

- 1) Бензосульфо қышқылы қатысында этил күкірт қышқылынан;
- 2) Этанолды каталиттік дегидратациялау;
- 3) Этилен және күкірт қышқылынан.

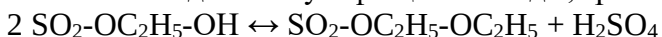
Вильмсонның күкірт қышқыл әдісі кең тараған. Әдіс 5 тәжірибелік ---- тұрады:

- 1) Этил күкірт қышқылын алу;
- 2) Эфиризация;
- 3) Шикі эфирдің буын бейтараптандыру;
- 4) Шикі эфирді ректификациялау;
- 5) Наркозды эфирді алу.

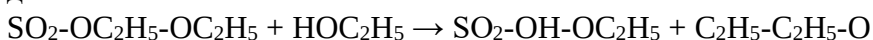
Күкірт қышқылымен және этил спиртінен диэтил эфирін алу реакциясы 2 фазадан өтеді. Алғышында спирттің күрделі эфирі мен күкірт қышқылы түзіледі:



ЭСК жайлап диэтил сульфатқа айналады, бұл кезде **тепе-теңдік** жүйе пайда болады:



Диэтилсульфат $t=120-130^{\circ}\text{C}$ -та спиртпен әрекеттесіп этил күкірт қышқылы және эфир түзеді:



Процесс қиын және кері реакциялар жүреді. *из В.Г.Беликава

1) Этил күкірт қышқылын алу. Бөлек аппаратта (немесе эфиризаторда) $95-96^{\circ}\text{C}$ этил спирттің үздіксіз құйя отырып, эфиризатордың $t^{\circ}\text{C}$ 50°C –тан жоғары болып кетпеуі керек, купарос майынан (құрамында 92,5% H_2SO_4 бар) алады. 2 тәулік ұстаған соң эфиризациялайды.

2) Эфиризация. Напорлы бакқа булы немесе ортадан тепкіш насос арқылы спиртті айдайды, кейін тұрақтандырғыш насосқа түседі, оның температурасы $60-70^{\circ}\text{C}$ -қа дейін болуы керек. Қыздырылған спирт эфиризаторға түседі. Эфиризатор –ЭСК толтырылған, қорғасын салынған , болаттан жасалған целиндірілі аппарат. Процесс қызғанға дейін **змеевика** көмегімен ЭСК $120-125^{\circ}\text{C}$ –қа дейін қызады. Эфиризаторда спирт қорғасын барботер көмегімен аппараттың түбіне түседі. Шикі заттың сапасы, спиртті беру жылдамдығымен оның концентрациясына байланысты.

3) Шикі эфирдің буын бейтараптандыру. Аппараттан шығарда, шикі эфирдің буы пайда болады. NaOH-тың әлсіз ерітіндісімен қабат арқылы барботирлеу үшін, бу тарелкалы бейтараптандырғыштың төменгі бөлігіне келіп түседі. Сілті бейтараптандырғыштың жоғарғы бөлігіне, тарелкаларға өтіп, H_2SO_4 буын

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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 16 беті

бейтараптандырып, төмен қарай ағады. SO_2 газы және т.б қышқылды өнімдер түзіледі. Егер реакция қышқылды болса, онда бейтараптандырғышқы сілтінің түсу мөлшерін көбейту қажет. Шикі эфирде шамамен, эфирдің 51%, спирттің 21%, судың 27% мөлшері бар. Эфирдің бейтараптандырылған буы конденсацияланбай, үздіксіз істеп тұрған ректификация колонкасына түседі.

4) Шикі эфирді ректификациялау. Үш қоспадан тұратын шикі эфирді ректификациялау бірнеше әдіспен жүзеге асады. Бір әдісінде, алдымен суды бөліп алады, ал қалған спиртті-эфирлі қоспаны бөлу үшін басқа колонкаға жіберіледі. Немесе, алдымен оңай қайнайтын эфирді бөліп алады, ал спиртті-сулы қоспаны айдау үшін басқа колонкаға жібереді.

5) Наркозды эфирді алу. Бұа препарат ингаляциялық наркоз болған себебі, МФ талаптарына сай болуы керек. Технологияның басты мақсаты эфирдің құрамындағы керек емес қоспалардан, спиртен, судан, сірке альдегидінен және перекисьтен тазалап жуу. Оларды жою, суда еритін затқа айналдыру үшін NaHSO_3 , KMnO_4 , NaOH қолданылынады, эфирді алдын ала сумен жуып алады.

Тазалау процессі аппаратта 15 мин араластыру арқылы жүреді. Жуған судан спирт пен эфирді регенерациялау үшін, арнайы жинағышқа құяды.

Эфирді тазалау аяқталады, егер Несслер ерітіндісімен алынған сынамада эфир шекарасында оң нәтиже көрсетпесе жуу жалғасады. Егер Несслер ерітіндісімен алынған сынамада эфир шекарасында. Оң нәтиже көрсетпесе жуу жалғасады. Эфир шығымы 98-98,5%. Эфирді ректификациялау үздіксіз әрекет етіп тұрған ректификационды колонканың кубында жүргізеді. Бу фазасындағы температураны $34-35,5^\circ\text{C}$ -та ұстап тұру керек. Бұдың температурасы 36°C болса, ал кубта 60°C болады, бұл жағдайда айдауды тоқтатылады. Тазартылған эфирдің 86% айдау алады.

Ылғалды эфирді кептіру қатты каустикалық соданы кептіргіште кептіреді. Кептіру біткені эфирдің меншікті массасымен анықталады, 15°C -та 0,714-0,715 аралығында болуы керек. Бұл стадияда шығымы шамамен 96%.

Эфирді 100мл қызыл-сары шыныдан жасалған флаконға құяды.

Физико-химиялық қасиеті және сараптау әдістері

Aether medicinalis

Aether pro narcosi

Түссіз, мөлдір, қозғалмалы, оңай жалың түзетін, ұшқыш сұйықтық, өзіне тән иісі бар, күйдіргіш дәмді.

Өзіекендігі

1) Қайнау температурасы ($31-36$ және $34-35^\circ\text{C}$)

2) Тығыздығы

Тазалығы

Қышқылдығы;

Органалептикалық иісті;

Ұшпайтын қоспалар;

Альдегидтер.

Эфирде д/н: қосымша-су қоспасы

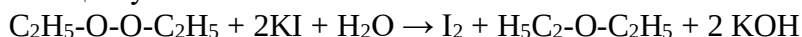
Қышқылдығын бейтараптандыру арқылы анықтайды.

Органикалық иісті заттар фильтрленген қағаздан эфир буланғанда майдың иісі болмауы керек.

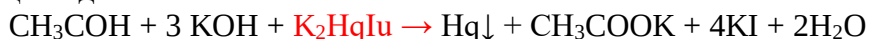
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		044 -55/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 17 беті

Перекисті қосылыстар эфирдің ауамен жақындасқанда пайда болуы мүмкін, яғни тотығу өнімі.

Анықталуы:



Эфирдің да, судың да қабаты сарғаймауы керек. Альдегид Несслер ерітіндісімен анықталады



Тұнба болмауы керек, қанық сарыдан қанық сұрға дейін боялуы мүмкін

H_2O : су қоспасында еріп, сары түске бояйтын пикрин қышқылы арқылы анықталады.

Б тізіміндегі препараттарды әр 6 ай сайын сапасын бақылап отырады.

Молекула құрамына NO_2 және NO топтырын енгізу, улы қосылыстардың көбеюін байқалтады.

Алифатты нитриттер қан тамырларының кеңейюін туғызады. Жүрек қан тамырларының кеңейюіне нитриттерді қолданады (қан қысымын төмендетуге қолданбайды). Амилнитриттен метилнитритке көміртек ұзындығының қысқаруы бұл эффектін әлсіретеді. Медицинада қан тамырларды кеңейтетін зат ретінде HNO_3 күрделі эфирлері кеңінен қолданады:

Бұл қатардың қарапайым өкілдері ұшқыш және тез әсер етеді, жоғарғы молекулалық салмақпен қосылысы жай әсер етеді, бірақ әсері ұзақ.

Синтез

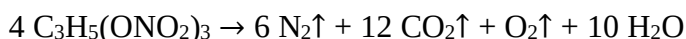
Нитроглицерин. Конц. H_2SO_4 және HNO_3 қоспасына сусыз глицеринді сызық сияқты құю арқылы 15°C –та синтезделеді.

Эринитті пептаэритритен аналогты жолмен алады.

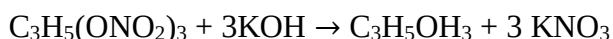
НГ Физикалық қасиеті, түссіз майлы сұйықтық, ал эринит –ақ түсті кристалды зат. Екі препаратта спиртте және басқа органикалық еріткіштерде ериді, суда НГ-аз ериді, ал эринит мүлдем ерімейді.

Б тізіміндегі препаратта оттан алыс жерде сақтай керек.

НГ сақтау кезінде өте сақ болу керек, себебі соққыдан немесе $t=180^\circ\text{C}$ -та жарылып, көп көлемде газ түзуі мүмкін:



Сондықтан төгілген НГ-ге бірден сілті құю қажет. Сабындану реакциясы жүреді:



Бұлда жарылғыш зат. НГ немесе оның ерітіндісі (аз мөлшерде болсады) терімен және шырышты қабатпен жақындасқан кезде қатты бас ауруын туғызуы мүмкін. Сондықтан НГмен жұмыс істеген кезде өте сақ болу қажет.

Анализ әдістері

Өзіекендігі:

- 1) NO_3 тобы дифенламинмен анықталады
- 2) НГ спиртті бөлігі ұсталады, сабынданудан кейін күрделі эфирді глицерин мен қыздырады, $\text{KHSO}_4 \rightarrow$ өткір иісті акролеин бөлінеді.

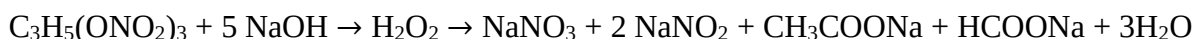
Тазалығы

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 18 беті

НГ препаратында және ДФ диэтиленгликольдинитраттың 10% қоспасы болуы мүмкін. Бұл қоспа НГ этанолды ерітіндісінде анықталған. Ол ДФ алуға және шығым өнімін синтездеуге қажет. Бұл қоспаны ТСХ қолдану арқылы ФС анықталады.

Сандық анықтау.

НГ препаратынан бейтараптаудан соң NaOH қатысында H₂O₂ тотығады. 5 моль NaOH шығындалады соның ішінде сабынданудан соң сірке қышқылы және құрмысқа қышқылының түзілуіне жұмасалады.



НГ ДФ ішінде: реакция бойынша фенол-2,4-дисульфоқышқылымен ФЭК.

Эринит таблеткасының сандық анықтау, стеарин қышқылының құрамын анықтау:

- 1) Эринит гравиметриясы және стеарин қышқылы ацетоннан кейін тұндыру;
- 2) Стеарин қышқылы сілтімен титрлейміз және эринит құрамын айырмашылығы есептелінеді.

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Ұсынылған әдебиеттер

негізгі:

қазақ тілінде:

1. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы».-2008.-Том 1.-592б.
2. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2009.-Том 2.-792б.
3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2014.-Том 3.- 864б.
4. Дәріс кешені "Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы" пәні бойынша : дәріс кешені = Лекционный комплекс по дисциплине "Химия и технология синтетических лекарственных веществ" : лекционный комплекс / Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент: ОҚМФА, 2015. - 223 бет с

орыс тілінде:

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том1.-592с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».- 2014.- Том 3. - 864 с.
4. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Уч.пос.-Шымкент.-2012.-270с.
5. Машковский М.Д. Лекарства XX века.- М.: Новая волна, 1998.-319с.
6. Рубцов М.В., Байчиков А.К. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971.-281с.
7. Майофис Л.С. Химия и технология химико-фармацевтические препараты. Л.: Медицина, 1964. - 668с.

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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 19 беті

8. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. - М.Мир, 1964.- 660с.
9. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. - М.: Медицина, 1983.- 272с.
10. Пассет Б.В., Воробьева В.Я. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. М.: Медицина, 1977.-189с.
11. Пассет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ. М.: изд.дом «ГЗОТАР-МЕД», 2002.-367
12. Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. Монография. М.: «Вузовская книга», 3-е изд.-2015.- 408с.
13. Фармацевтическая химия: учебник/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.- 467с.
14. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: практикум/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: Лаборатория знаний, 2016.-352с.

электронды ресурстар:

1. Дайсон, Г. Химия синтетических лекарственных веществ [Электронный ресурс] : пер. с англ. / Г. Дайсон, П. Мей. - Электрон. текстовые дан. (14,3 Мб). - М. : Мир, 1964. - 1 эл.

қосымша:

2. Новикова Е.В., Иозеп А.А. Интенсификация процессов химического синтеза биологически активных веществ: методические указания для студентов IV курса ФПТЛ. - Санкт-Петербург: Изд.СПХФА. 2008.- 84с.
3. Флисюк Е.В., Сметова И.Е., Русак А.В. и др. Консерванты в технологии лекарственных препаратов: учебно-методическое пособие.- СПб.: Изд-во СПХФА - 2013. - 64 с.

Бақылау сұрақтары:

1. Алифатикалық қатар препараттарының технологиясы және химиясы. Галогентуынды органикалық қосылыстар, дәрілік зат ретінде: хлороформ, фторотан, иодоформ. Хлороформ алу әдісі. Талдау әдістері және сапа талаптары.
2. Алифатикалық қатар препараттарының технологиясы және химиясы. Фторотан синтезі. Сапасына қойылатын талаптар, талдау әдістерінің ерекшеліктері.
3. Алифатикалық қатар препараттарының технологиясы және химиясы. Йодоформ синтезі. Талдау әдістері және сапа талаптары.
4. Алифатикалық қатар препараттарының технологиясы және химиясы. Медициналық эфир синтезінің технологиялық схемасы. Талдау әдістері және сапа талаптары.
5. Алифатикалық қатар препараттарының технологиясы және химиясы. Спирттер және олардың эфирлері: этил спирті, медициналық, нитроглицерин эфирі. Өндірісте этил спирті алу әдісі. Фармакологиялық белсенділігі және химиялық құрылымының өзарабайланысы. Сапасына қойылатын талаптар, талдау әдістерінің ерекшеліктері.
6. Алифатикалық қатар препараттарының технологиясы және химиясы. Нитроглицерин синтезінің жалпы схемасы. Талдау әдістері және сапа талаптары.
7. Алифатикалық қатар препараттарының технологиясы және химиясы. Альдегидтер және олардың туындылары. Өндірісте формальдегид, гексаметиленetetрамин және хлоралгидрат алу әдістері. Талдау әдістері және сапа талаптары.
8. Алифатикалық қатар препараттарының технологиясы және химиясы. Аскорбин қышқылын өндірістегі рациональды синтездеу 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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 20 беті

9. Алифатикалық қатар препараттарының технологиясы және химиясы. Аскорбин қышқылы изомеризациясы и лактолизациясы 2-кетогексен қышқылы синтезі.

10. Алифатикалық қатар препараттарының технологиясы және химиясы. Синтез аскорбиновой кислоты по методу Рейхштейна из Д-глюкозы.

11. Химия и технология препаратов алифатического ряда. Синтез аскорбиновой кислоты микробиологическим способом.

12. Химия и технология препаратов алифатических соединений. Производные адамантана. Взаимосвязь химического строения с фармакологической активностью. Технологические схемы производства мидантана и ремантадина. Аппаратурное оформление. Требования к качеству и методы анализа.

Лекция №4.

Тақырыбы: Дәрілік ароматикалық қатар қосылыстары.

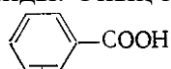
Мақсаты: Студенттерге ароматтық қышқылдар және олардың туындылары дәрілік препараттарына алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын талдау жасауды үйрету

Лекция тезисі

Жоспар:

- кіріспе, ароматты қышқылдар және олардың туындылары дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері
- ароматты қышқылдар және олардың туындылары дәрілік препараттарының алынуы жолдары
- ароматты қышқылдар және олардың туындылары дәрілік препараттарының сапалық реакциялары
- ароматты қышқылдар және олардың туындылары дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтау

Молекуласында карбоксил тобы бар органикалық қосылысты карбон қышқылдары деп атайды. Оның қарапайым өкілі – бензой қышқылы:

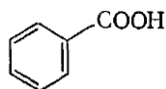


Ароматты қышқылдар — кристалды заттар, көбінесе суда аз, бензол және полярлы органикалық еріткіштерде (спирт, хлороформ) жақсы ериді..

Ароматты қышқылдар медицинада әлсіз антисептиктер, ал тұздары катиондар тасымалдаушы қызметін атқарады.

Фармакопепялық препараты болып бензой қышқылы және оның натрий тұзы - натрий бензоаты табылады.

Бензой қышқылы, *Acidum benzoicum*



Медициналық мақсатта бензой қышқылын толуолдан алады.

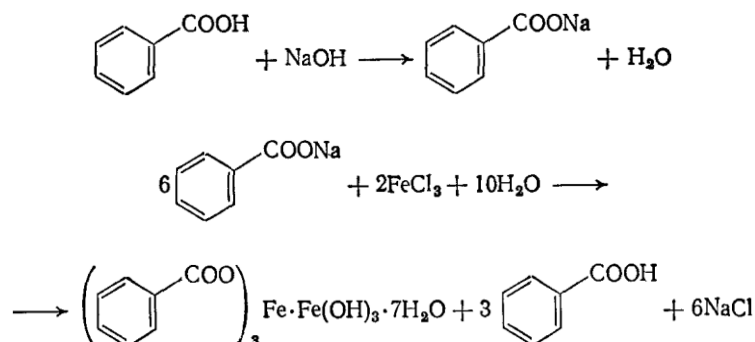
Бензой қышқылы ине тәрізді түссіз немесе майда қиыршықты ұнтақ.

Қыздырған жағдайда бензой қышқылына ұшу қасиеті тән.

Карбон қышқылдарының өзі екендігін анықтау үшін ең негізгі функциональды топ - карбоксил тобына реакция ауыр металдардың ерітіндісімен жүргізіледі (CuSO_4 , CoCl_2 , FeCl_3 , $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ и др.). Тұздың мінездемесіне байланысты тұнбалардың әр түрлі түсі пайда болады.

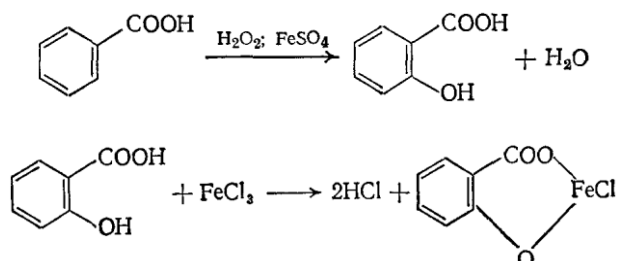
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 21 беті

МФ Х бойынша FeCl_3 реакциясы берілген; бұл кезде сары түсті комплекс түзіледі. Алдын ала қышқыл (индикатор) негізбен бейтарапталады:



Бұл реакция жүру үшін ең керекті жағдай - бейтарапты бензой қышқылы натрий тұзының алынуы болып табылады, себебі комплекс тұзының тұнбасы қышқылдық ортада ериді, сілтінің артық мөлшерінде темір (III) гидроксидінің қоңыр түсті тұнбаға түседі.

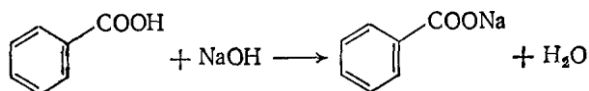
Бензой қышқылына сутегі асқын тотығымен темір (II) сульфаты катализаторы қатысында әсер еткенде түзілетін салицил қышқылын темір хлориді ерітіндісімен күлгін түс беруі бойынша анықтайды:



Бензой қышқылының алынуына байланысты қоспалар ретінде хлоридтер, сульфаттар, тотықсыздандырғыш заттар, өздеріне тән реакциялармен анықталады.

МФ Х бойынша сульфаттар мен хлоридтердің құрамы эталон шегінде жіберіледі.

Препараттағы бензой қышқылының құрамы спирттік ортада бейтараптау әдісімен индикатор бойынша анықталады:



Бензой қышқылы жағар майлардың құрамына кіргенде әлсіз антисептикалық қасиет көрсетеді және де қақырық түсіретін дәрі ретінде қолданылады. Көбінесе бензой қышқылы натрий тұзы ретінде қолданылады. $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCNa}$. Натрий катионын бензой қышқылының құрамына енгізгенде тітіркендіргіш қасиеті төмендейді және де препараттың антисептикалық қасиеті төмендейді. Бензой қышқылының тұздары әлсіз диуретик ретінде қолданылып, бензой қышқылы сияқты тамақ өнімдерін консервациялау үшін пайдаланады.

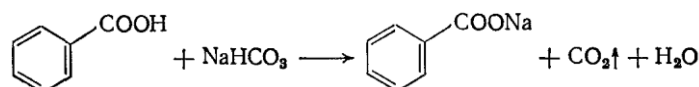
Бензой қышқылы ұшқыш, сондықтан жақсы тығындалған шыны ыдыстарда сақтайды.

Натрий бензоаты

Natrii benzoas

Бензой қышқылын содамен бейтараптау реакциясы арқылы алады:

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/	
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 22 беті



Натрий бензоаттың сыртқы түрі – ақ қиыршықты ұнтақ тәтті-тұзды дәмі бар. Бензой қышқылына қарағанда суда ериді, спирте-қиын ериді. (Na⁺) жалынды сары түске бояйды. Препараттың өзі екендігі - препаратқа темір хлоридінің (III) ерітіндісімен әсер еткенде, ашық қоңыр түске боялған тұнбаның түзілуімен дәлелденеді.

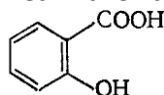
Натрий бензоат мыс сульфатының 5% ерітіндісімен ашық-жасыл түсті тұнбаға түседі. Бұл реакция натрий бензоатына тән (бірақ официналды емес) реакция болып табылады. Препараттың өзі екендігін анықтау үшін тез орындалатын және спецификалық реакция қажет, сондықтан бұл реакция дәріхана ішінде бақылау жүргізгенге ыңғайлы. Натрий бензоатына минералды қышқылдармен әсер еткенде тұнбаға бензой қышқылы түседі, түзілген тұнба сүзіледі, тұнба кептіріліп, оның балку температурасы анықталынып (122—124,5 °С, өзі екендігі нақтыланады. Бұл реакция препараттың C₆H₅COONa сандық мөлшерін анықтау үшін қолданылады: натрий бензоат эфирдің қатысуымен суда ериді, эфир бензой қышқылын бөліп алады, аралас индикатор бойынша (метил қызғылт және метил көк) сулы қабатын күлгін түске боялғанша қышқылмен титрлейді.

Ішке қақырық түсіретін және әлсіз дезинфекциялайтын дәрілік зат. Бауырдың антитоксикалық қызметін зерттеу үшін қолданылады. Бауырдың аминосірке қышқылы-глицин бензой қышқылымен реакцияға түсіп, гиппур қышқылын түзеді, түзілген зат зәрмен бірге шығып кетеді. Бауырдың жағдайы бөлініп шыққан гиппур қышқылының санына байланысты болады.

Медицинада бензой қышқылының туындыларының ішінен – бензой қышқылының р-нафтил эфирі қолданылады.

Фенолоқышқылдар және олардың туындылары

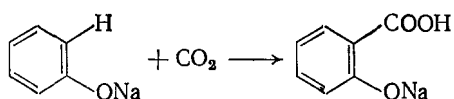
Салицил қышқылы, Acidum salicylicum *o*-Оксибензой қышқылы



Салицил қышқылы табиғатта кеңінен тараған. Ол бос күйінде *Cassia acutifolia* жапырақтарында, түймедақтың гүлдерінде кездеседі. Салицил қышқылын және оның туындыларын табиғи көзбен алу сұранысты қамтамасыз ете алмайды, сондықтан салицил қышқылын және оның туындыларын синтетикалық жолмен ғана алынады.

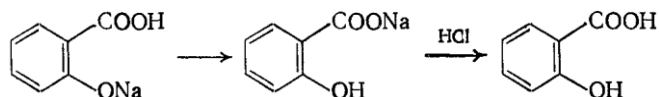
Сілтілік металдардың феноляттарын тікелей карбоксилдеу арқылы салицил қышқылын алатын әдістің өндірістік мағынасы бар және ол қызығушылық тудырып отыр. Бұл әдісті ең бірінші рет Кольбе қолданды және әрі қарай дамытқан Шмидт болды.

Құрғақ натрий фенолятын 4,5-5, атм 120—135 °С температурада көміртегі оксидінің әсеріне ұшыратады. Осы жағдайда феноляттың молекуласына CO₂ фенол гидроксил тобына байланысты *o*-жағдайына орналасады:



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/	
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені	80 беттің 23 беті	

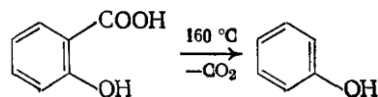
Алынған салицил қышқылының феноляты алынған сағаттан бастап ішкімолекулалық топтасуға ұшырайды,- соңында салицил қышқылының натрий тұзы алынады, қышқылдатқан жағдайда салицил қышқылы бөлініп шығады:



Карбоксил тобының фенол гидроксил тобына қарағанда қышқылдық қасиеті күштірек, сондықтан салицил қышқылының тұзы түзіледі, осылайша атомдардың ішкі молекулалық топтасуы түсіндіріледі.

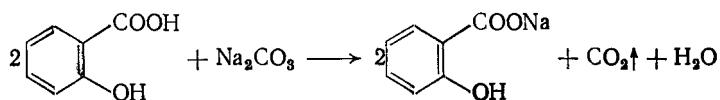
Таза салицил қышқылы ине тәрізді қиыршық немесе жеңіл қиыршықты ұнтақ, иісі жоқ;

Ол суда нашар ериді, спиртте және эфирде – жеңіл ериді. Су буымен ұшқыш. Әлсін қыздырған жағдайда буланады. 160°C – тан жоғары қыздырғанда декарбоксилденіп, фенол түзеді, түзілген фенолды тез иісі арқылы анықтауға болады:

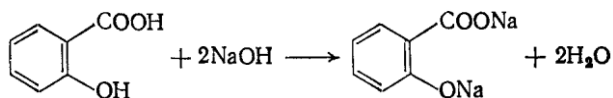


Салицил қышқылы бір уақытта әрі фенолдық, әрі қышқылдық қасиет көрсете алады. Ол фенол сияқты FeCl_3 ерітіндісімен және Марки реактивімен типтік реакция бере алады.

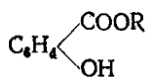
Салицил қышқылының фенолдардан айырмашылығы карбоксил тобына байланысты болып келеді, ол тек қана сілтілерде емес және карбонаттарда ериді. Карбонаттарда ерігенде медицинада қолданылатын натрий салицилатының орта тұзын түзіледі:



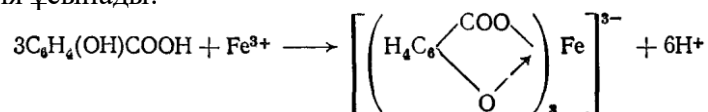
Күйдіргіш сілтілердің артық мөлшеріне және фенол тобына байланысты тұз түзіледі:



Минералды қышқылдардың қатысумен және спиртпен қыздырғанда қалыпты карбонды эфир түзіледі:



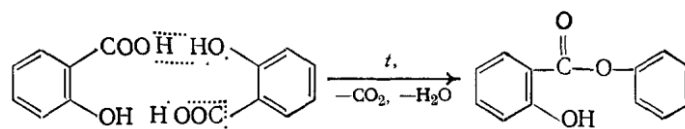
МФ Х бойынша салицил қышқылының өзі екендігін анықтау үшін FeCl_3 ерітіндісімен реакция ұсынады:



Бұл кезде көк-күлгін түс пайда болып, минералды қышқылдарды қосқанда пайда болған түс жойылады (HCl). Ал егерде органикалық қышқылдарды қосқан жағдайда (мысалы, сірке қышқылы) бояу жоғалмайды. Натрий цитратын қосып қыздарғанда фенолдың иісі сезіледі (декарбоксилдену).

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/	
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені	80 беттің 24 беті	

Препараты концентрлі күкірт қышқылын қосып қыздарғанда салицил қышқылының фенил эфирі түзіледі: бұл кезде CO_2 бөлініп, ол әк суымен анықталады:



Фармакопоялық емес реакциялардың қатарынан үлкен қызығушылық тудырып отырған келесі реакциялар:

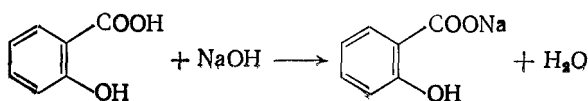
а) салицил қышқылын сілтімен алдын ала *бейтараптау* (индикатор бойынша) әдісі - CuSO_4 ерітіндісімен реакциясы. Ерітіндіні жасыл түске бояған комплекс түзеді.

б) формальдегид-күкірт қышқылымен реакциясы (Марки реактиві), орын алмасқан түсті дифенилметан түзіледі (қызыл бояу).

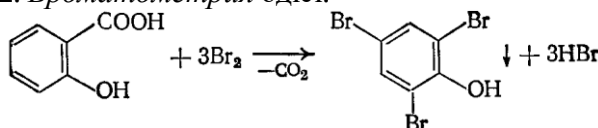
Препаратта өзіне сәйкес реакциялармен анықталатын келесі қоспалардың болуы мүмкін.

Препараттағы салицил қышқылының сандық мөлшері екі әдіспен анықталуы мүмкін

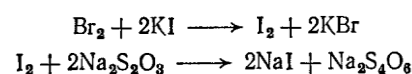
1. фенолфталеин индикаторы бойынша спирттік ерітіндіде *бейтараптау* әдісі (фармакопоялық әдіс):



2. Броматометрия әдісі:



Бромның артық мөлшеріне байланысты салицил қышқылы қышқылдық ортада декорбоксилденіп, үшбромфенол түзеді. Эквиваленттік нүктеде бромның артық мөлшерін иодометриялық әдіспен анықтайды:



Салицил қышқылы жағар май, паста, спирттік ерітінді түрінде сыртқа антисептикалық және саңырауқұлақтарға қарсы әсері бар, дәрілік зат ретінде қолданылады.

Препаратты жақсы тығындалған, жарықтың әсерінен сақтайтын ыдыстарда сақтау қажет,

Қазіргі уақытта салицил қышқылының қолданылу шегі өте аз, бірақ оның бірқатар туындылары физиологиялық белсенді зат ретінде қызығушылық тудырып отыр, сондықтан олар медицинада кеңінен қолданылады.

Тәжірибеде салицил қышқылының келесі туындылары қолданылады:

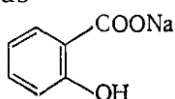
- 1) Карбоксил тобына байланысты түзілген тұз(натрий салицилаты);
- 2) салицил қышқылының амиді (салициламид) және оның туындылары — *p*-оксифенолсалициламиді (оксафенамид);
- 3) карбоксил тобына байланысты түзілген эфирлер (метил және фенил эфирі — фенилсалицилаты);

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 25 беті

4) фенол гидроксильна байланысты түзілген

Осы туындыларының барлығы әсер ету мінезіне қарай бірімен-бірі ұқсас, бір жағынан айырмашылығы да бар. Мысалы, натрий салицилат және салициламид ревматизмде ішке қолданылады; алкилді күрделі эфирлер, (метилсалицилат) тері арқылы жақсы сіңіріледі және де сыртқа ревматизмде қолданылады. Ацильді күрделі эфирлер (ацетилсалицил қышқылы немесе аспирин) күшті антипиритикалық және анальгетикалық әсері бар, фенил эфирі –фенилсалицилат немесе салол,- антисептик; оксафенамид - өт айдайтын дәрілік зат.

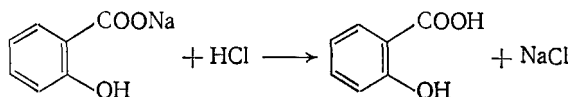
Натрий салицилаты, Natrii salicylas



Салицил қышқылын содамен бейтараптау арқылы натрий салицилатын алады. Ол ақ қиыршықты ұнтақ тәтті-ащы дәмі бар. Суда жеңіл ериді, спирте ериді, эфирде ерімейді. Препараттың өзі екендігі FeCl_3 ерітіндісімен анықталып күлгін түске боялады, ал Марки реактивімен қызыл түске боялады. Препараттың қиыршығын түссіз жалынға енгізгенде сары түске боялады (Na^+ реакция). Препаратты жаққаннан кейінгі қалған қалдықты суда еріткенде лакмус сілтілік реакция көрсетеді. Препаратқа минералды қышқылымен мысалы, азот қышқылымен әсер еткенде салицил қышқылының тұнбасы түзіледі. Оны сүзеді және кептіреді. Алынған қалдықтың балқу температурасы салицил қышқылының балқу температурасына ($156\text{—}161\text{ }^\circ\text{C}$) сәйкес болу керек. Натрий салицилатқа CuSO_4 ерітіндісімен реакция өзіне тән реакция болып табылады. Егерде натрий салицилатының сулы ерітіндісіне тамшылатып 5% CuSO_4 ерітіндісін қосқанда қанық жасыл түске боялады.

Салицил қышқылы сияқты препараттағы натрий салицилатының сандық құрамы екі әдіспен анықтауға болады.

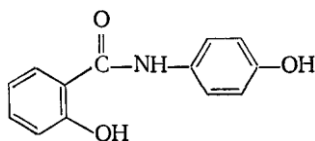
1. *Бейтараптау әдісі.* Препаратты суда ерітіп, метил жқызғылт және метил көк индикаторларының қоспасын қосып қышқылмен титрлейді. Титрлеу эфир қатысында жүреді, эфир түзілген салицил қышқылын бөліп алып және титрлеудің қателігін жібермеуге қатысады:



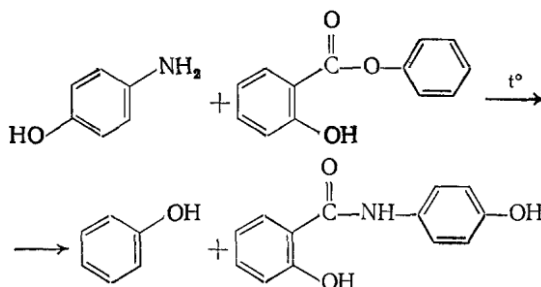
2. *Броматометрия әдісі.* Бромат- бромидті қоспасының қышқылдық ортасында натрий салицилат салицил қышқылына өтіп, броматометрия әдісімен анықталады. Ұнтақ және таблетка түрінде ревматизмде ауру басатын, қабынуға қарсы және ыстықты түсіретін дәрілік зат болып қолданылады.

Оксафенамид, Охарphenamidum *n*-Оксифенилсалициламид

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 26 беті



Оксафенамидті *p*-аминофенол және фенилсалицилаттан келесі схема арқылы алады:



p-аминофенол және фенилсалицилаттан қоспасын 190°C –қа дейін араластырып қыздырады. Түзілген фенолды 20% сілті ерітіндісі бар қабылдағыш ыдысқа қуады. Фенолды қуып болғаннан кейін реакциялық затты суытады 120—130°C дейін, 40% изопропил спиртіні қосады және 10% HCl ерітіндісімен қышқылдатады. Тазалау мақсатымен ерітіндіні көмірмен қайнатады, сосын суығаннан кейін ерітіндіні жарқырату үшін гидросульфит қосып, тұндыруға қойып қояды. Оксафенамидтің бөлінген қиыршықтарын екі рет 40% изоамил спиртімен фармакопоялық константасы болғанша қиыршықтандырады.

Оксафенамид ақ немесе сұр реңді ұнтақ, иісі жоқ. Суда ерімейді, 95% спирте және сілтіде жеңіл ериді, эфирде қиын ериді. Препараттың спирттік ерітіндісі FeCl₃ ерітіндісімен қызыл – күлгін түсті бояу түзеді (фенол гидроксилы). Препаратқа концентрлі тұз қышқылын қосып қайнатады және резорцин мен сілтіні қосқаннан кейін қызыл-күлгін түсті бояу байқалады.

МФ Х бойынша препаратта хлоридтер, сульфаттар, ауыр металдар қоспаларының сандық мөлшері эталон шегінде жіберіледі де, ал *p*-аминофенол қоспасының сандық мөлшері жіберілмейді.

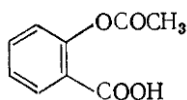
Препараттағы оксафенамидтің сандық мөлшерін азот бойынша Кьельдаль әдісімен анықтайды.

Оксафенамид өттің түзілуі мен бөлінуін күшейтеді, сондықтан холецистит, өтте тас ауруларында қолданылады.

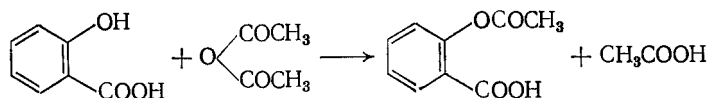
Таблетка түрінде 0,25 және 0,5 г шығарылады.

Жақсы тығындалған және күннің көзі түспейтін ыдыста сақтау қажет.

Ацетилсалицил қышқылы, Acidum acetylsalicylicum



Ацетилсалицил қышқылы (аспирин) салицил және сірке қышқылының күрделі эфирі болып табылады. Ацетилсалицил қышқылын сублимирленген салицил қышқылын сірке ангидридімен қыздыру 50—60° қыздыру арқылы алады:



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 27 беті

Препарат түссіз қиыршық немесе ақ қиыршықты әлсіз иісі бар ұнтақ, дәмі - әлсіз қышқыл. Суда аз ериді, спирте-жеңіл, хлороформда, эфирде, күйдіргіш және көмірқышқылды сілтілерде ериді.

Ацетилсалицил қышқылында сірке қышқылының иісі сезіледі, бұл оның дұрыс емес сақталуына байланысты (ауаның ылғалдылығының әсерінен ол сірке және салицил қышқылына дейін гидролизденеді).

Өзі екендігін анықтау үшін препаратты күйдіргіш натрий ерітіндісімен қайнатып, реакциялық қоспаны қышқылдатады, осы кезде салицил қышқылының ақ тұнбасы түзіледі. Құрамында сірке қышқылы бар фильтратқа этил спиртіні қосады – сіркеэтилэфирінің иісі шығады. Тұнбаға (салицил қышқылы) FeCl_3 ерітіндісін қосқан кезде күлгін түске боялады.

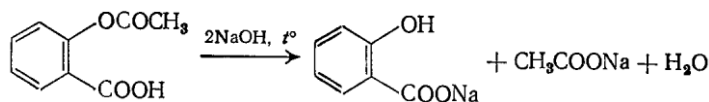
Салицил қышқылының өзі екендігін анықтау үшін формалинді қосады (қызғылт бояу пайда болады). Препаратта хлоридтер, сульфаттар қоспасы эталон шегінде жіберіледі.

МФ Х бойынша препаратта эталон шегінде жіберілетін бос салицил қышқылына сынақ жүргізіледі (анықтау әдісі МФ Х, 41бет).

Препараттағы ацетилсалицил қышқылының құрамын әр түрлі әдіспен анықтауға болады.

1. Бос карбоксил тобы бойынша *бейтараптау* әдісі (фармакопоялық әдіс) - спирттік ортада титрлеу фенолфталеин индикаторымен жүргізіледі (гидролизге ұшырамау үшін). Бұл жағдайда грамм-эквивалент препараттың молекулалық салмағына тең.

2. Сабындану реакциясынан кейін сілтінің артық мөлшерін метилораж қатысында қышқылмен титрлейді:



Бұл жағдайда грамм-эквивалент тең $\frac{M. m.}{2}$.

3. Бромдау. Ацетилсалицил қышқылының сабындану өнімі — натрий салицилатын препаратқа есеп жүргізу арқылы анықтайды (Кольтгоф әдісі).

Асқазанда ацетилсалицил қышқылы өзгеріске ұшырамайды, ал ішектегі сілтілік органдың әсерінен салицил қышқылына және сірке қышқылына дейін ыдырайды; препарат жартылай өзгермеген түрде сіңіріледі.

Ацетилсалицил қышқылы фенацетин, кофеин және тағы да басқа препараттарының құрамында невралгияда, бас ауруында, гриппте ревматизмге қарсы, қабынуға қарсы, ыстықты түсіретін және ауруды басатын дәрілік зат болып қолданылады.

Кейбір негізді мінезді заттармен (гексаметилентетрамин, екі көмірқышқылды негіз), ацетилсалицил қышқылы құрғақ кеуіп кететін қоспа береді, сондықтан рецепт жазған кезде осындай заттарды ескеру қажет.

Жақсы тығындалған ыдыста және құрғақ жерде сақтау қажет.

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		044 -55/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 28 беті

- презентация Microsoft Power Point.

Ұсынылған әдебиеттер негізгі:

қазақ тілінде:

1. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы».-2008.-Том 1.592б.
2. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2009.-Том 2.-792б.
3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2014.-Том 3.- 864б.
4. Дәріс кешені "Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы" пәні бойынша : дәріс кешені = Лекционный комплекс по дисциплине "Химия и технология синтетических лекарственных веществ" : лекционный комплекс / Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент : ОҚМФА, 2015. - 223 бет с

орыс тілінде:

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том1.-592с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».- 2014.- Том 3. - 864 с.
4. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Уч.пос.-Шымкент.-2012.-270с.
5. Машковский М.Д. Лекарства XX века.- М.: Новая волна, 1998.-319с.
6. Рубцов М.В., Байчиков А.К. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971.-281с.
7. Майофис Л.С. Химия и технология химико-фармацевтические препараты. Л.: Медицина, 1964. - 668с.
8. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. - М.Мир, 1964.- 660с.
9. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. - М.: Медицина, 1983.- 272с.
10. Пассет Б.В., Воробьева В.Я. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. М.: Медицина, 1977.-189с.
11. Пассет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ. М.: изд.дом «ГЗОТАР-МЕД», 2002.-367
12. Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. Монография. М.: «Вузовская книга», 3-е изд.-2015.- 408с.
13. Фармацевтическая химия: учебник/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.- 467с.
14. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: практикум/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: Лаборатория знаний, 2016.-352с.

электронды ресурстар:

1. Дайсон, Г. Химия синтетических лекарственных веществ [Электронный ресурс] : пер. с англ. / Г. Дайсон, П. Мей. - Электрон. текстовые дан. (14,3 Мб). - М. : Мир, 1964. - 1 эл.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 29 беті

қосымша:

- Новикова Е.В., Иозеп А.А. Интенсификация процессов химического синтеза биологически активных веществ: методические указания для студентов IV курса ФПТЛ. - Санкт-Петербург: Изд.СПХФА. 2008.- 84с.
- Флисюк Е.В., Сметова И.Е., Русак А.В. и др. Консерванты в технологии лекарственных препаратов: учебно-методическое пособие.- СПб.: Изд-во СПХФА - 2013. - 64 с.

Бақылау сұрақтары:

- Нафтохинондар, хинондар және олардың туындыларының химиясы және технологиясы. Викасолды алуға алғышарт. Викасол өндірісінің технологиялық сызбасы. Сапасына қойылатын талаптар мен талдау әдістері.
- Фенол және оның туындылары химиясы және технологиясы. Резорцин-теброфен галогентуындылары. Медицинада қолданылуы. Синтездеудің өндірістік әдісі. Сапасына қойылатын талаптар мен талдау әдістері.
- Нафтохинондар, хинондар және олардың туындыларының химиясы және технологиясы. Оксолин өндірісінің технологиялық сызбасы.
- Нафтохинондар, хинондар және олардың туындыларының химиясы және технологиясы. Оксолин өндірісінің технологиялық сызбасы.
- Ароматты қосылыстар химиясы және технологиясы. Ароматты қосылыстар және олардың туындылары: бензой және салицил қышқылы және олардың натрий тұздары, амидтері және салицил қышқылының күрделі эфирлері: салициламид, оксофенамид, ацетилсалицил қышқылы, фенилсалицилат. Аспирин өндірісінің технологиялық сызбасы. Сапасына қойылатын талаптар және талдау әдістері.
- Ароматты қосылыстар химиясы және технологиясы. п-аминофенол туындылары: фенацетин, парацетамол. п-аминофенол туындылары препараттарын жасауға алғышарт.
- Ароматты қышқылдар және олардың туындылары химиясы және технологиясы. Бензой қышқылын синтездеу әдістері. Кольбе-Шмидт әдісі бойынша салицил қышқылын алу әдістері Сапасына қойылатын талаптар және талдау әдістері.
- Ароматты қышқылдар және олардың туындылары химиясы және технологиясы. Фенилсалицилат синтезі принципі, Ненцкий принципі. Фенилсалицилат өндірістік синтезі. Сапасына қойылатын талаптар және талдау әдістері.

Дәріс № 5

Тақырыбы: Сульфокышқылдар және олардың өндірісі

Мақсаты: Студенттерге сульфокышқылдар және олардың туындылары дәрілік препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын талдау жасауды үйрету

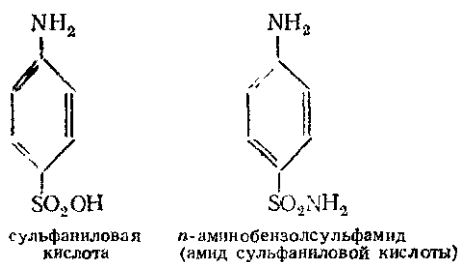
Лекция тезісі

Жоспар:

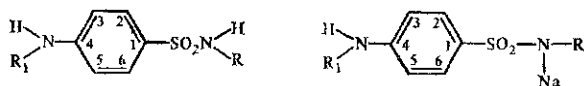
- сульфокышқылдар және олардың туындылары дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері
- сульфокышқылдар және олардың туындылары дәрілік алынуы жолдары
- сульфокышқылдар және олардың туындылары дәрілік препараттарының сапалық реакциялары
- сульфокышқылдар және олардың туындылары дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтау, сақтау жағдайлары.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		044 -55/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 30 беті

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

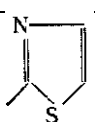


Осы топтағы препараттардың және олардың натрий тұздарының жалпы формуласы:



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

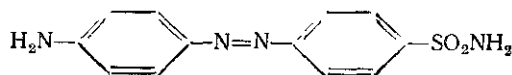
Препараттары	Радикалы R (сульфамид тобындағы)	Радикалы R, (ароматты аминотобындағы)
Алифатты (R) туындылары		
Стрептоцид	-	-
Ерігіш стрептоцид	-	$-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$
Сульфацил натрий	$-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	-
Сульгин	$-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$	-
Уросульфан	$-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$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

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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 31 беті

Этазол		-
Сульфадимезин		--
Сульфадиметоксин		-
Сульфален		-
Ароматты (R₁) және гетероциклді (R) туындылары		
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 организмнің ұлпаларында кездесетін п-аминобензой қышқылының негізінде жүргізіледі.

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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 32 беті

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.

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.

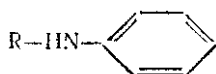
Аминотобының 4 жағдайдан 2 немесе 3 жағдайға ауысуы, және де бензол сақинасына қосымша радикалдарды енгізу сульфанил препараттарының белсенділігін төмендетуге немесе жоғалуына әкеліп соғады.

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 бактериялы 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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 33 беті

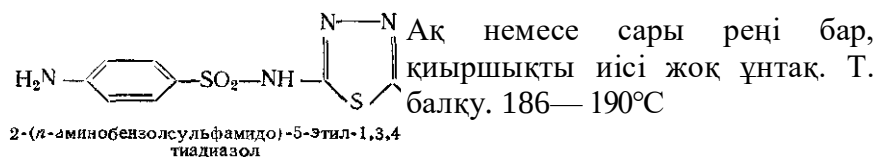
Синтездің алғашқы өнімдерінің құрамында ацилденген біріншілік ароматтық аминотоп болуы қажет. Бұл синтез процессіндегі өзгерістерден сақтауға мүмкіндік береді. Синтездің соңғы сатысында ацилденген аминді гидролиздейді.

Сульфаниламид препараттарының қасиеттері

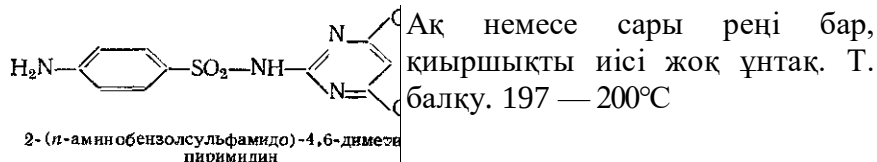
Препараттар ы	Химиялық құрылысы	Сипаттамасы
Алифатты (R) туындылары		
Streptocidum — стрептоцид	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ <i>p</i>-аминобензолсульфамид	Ақ қиыршықты иісі жоқ ұнтақ, Т. балқу. 164—167°C
Streptocidum soluble — стрептоцид ерігіш	$\text{NaO}_3\text{S}-\text{CH}_2-\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ <i>p</i>-сульфамидобензоламинометансульфат натрия	Ақ қиыршықты ұнтақ
Sulfacylurn-natrium — сульфацил-натрий	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3 \cdot \text{Na}^+$ <i>p</i>-аминобензолсульфонилацетамид-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 майдақиыршықты 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, дәмсіз 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		044 -55/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 34 беті

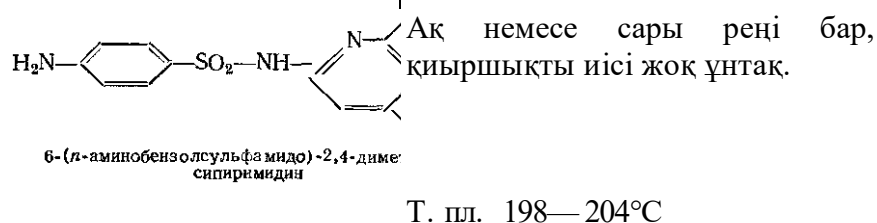
Aethazolum
этазол



Sulfadimezinum
сульфадимезин



Sulfadiraethoxinum
сульфадиметоксин

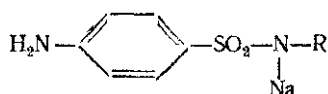


Физикалық және химиялық қасиеттері

Сульфаниламид препараттары ақ немесе ақ сары реңі бар, иісі жоқ, қиыршықты ұнтақ. Ескерту ретінде сульфопиридазин – 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, сульфопиридазин-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.

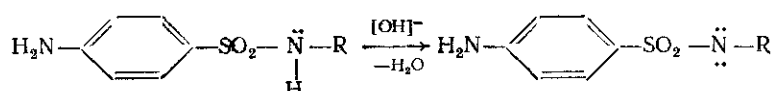
Сульфаниламид препараттарының қышқылда және сілтіде еруі, олардың амфотерлік қасиетіне байланысты. Молекуласындағы ароматты аминотопқа байланысты негіздік қасиет көрсетеді. Сондықтан сульфаниламидтер қышқылда еріп, тұз түзе алады (қатты гидролизденген ерітіндіде).



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 35 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:



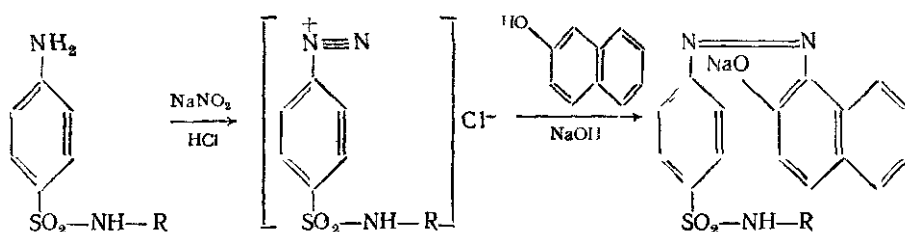
Сондықтан барлық сульфаниламид препараттары сілті ерітіндісінде еріп, тұз түзеді. Ескерту ретінде тек ғана сулыгин болып саналады.

Өзі екендігін анықтау

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

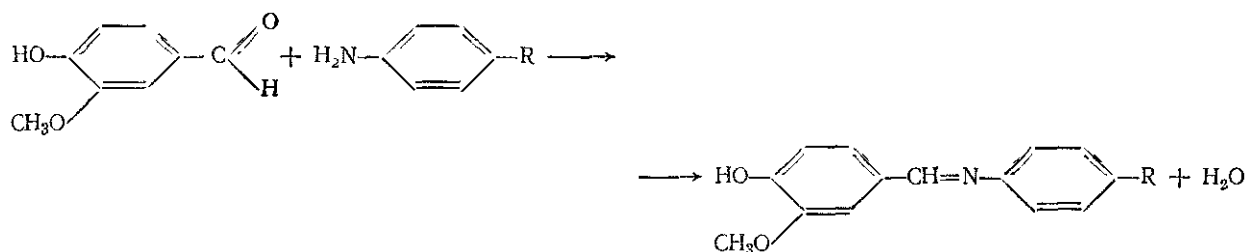
Азобояудың түзілу реакциясы. Бұл жалпы реакция тек ғана сульфаниламидтер ғана үшін емес және де молекуласының құрамында біріншілік ароматты аминотобы алмаспаған барлық қосылыстарға арналған.

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?



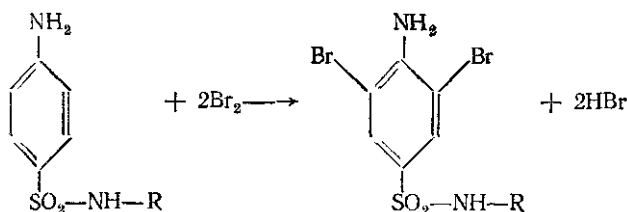
Реакция нәтижесінде шие-қызыл түс немесе қызыл-сары тұнбаға түседі.

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:

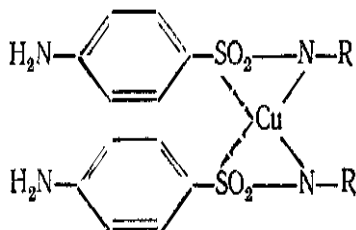


ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		044 -55/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 36 беті

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

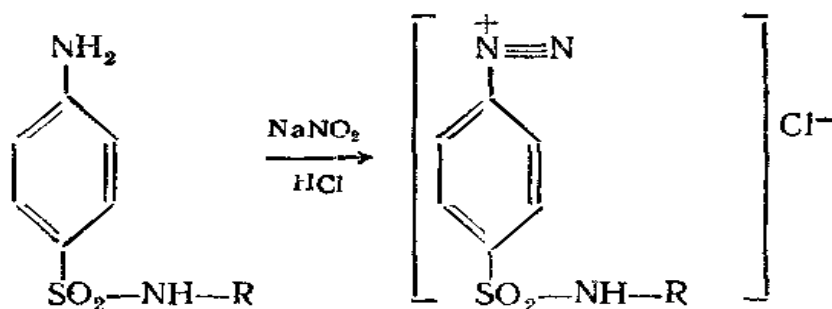


Ауыр металлдардың тұздарымен (мыс, кобальт, күміс, темір және т.б.) реакция, нәтижесінде комплексті қосылыс түзіледі:



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 диазотосылыс түзеді:



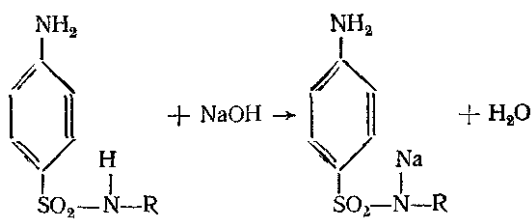
Титрант ретінде нитрит натрийдің (0,1М ерітіндісі) қолданылады. 18-20° С немесе 0—10° С калий бромидінің қатысуымен тирленеді. Калий бромиді диазотталу процесін катализдейді, реакциялық қоспаны суыту диазония тұзының ыдырауына және азоты қышқылдың жоғалуына мүмкіндік бермейді.

Эквивалент нүктесін үш әдістің біреуімен анықтауға болады:

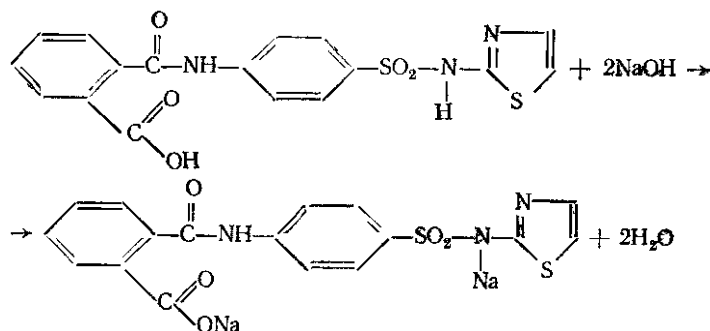
Ішкі индикатордың көмегімен (тропеолин 00, нейтралды қызыл, метилен көк, сыртқы индикатор (иодкрахмальды қағаз) немесе потенциометриялық.

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

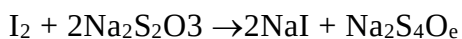
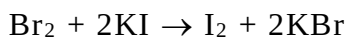
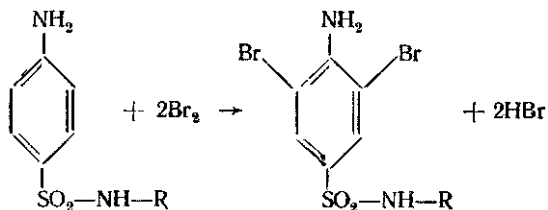
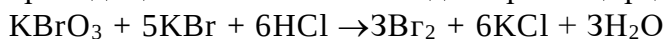
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		044 -55/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 37 беті



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:



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:

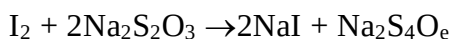
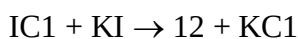
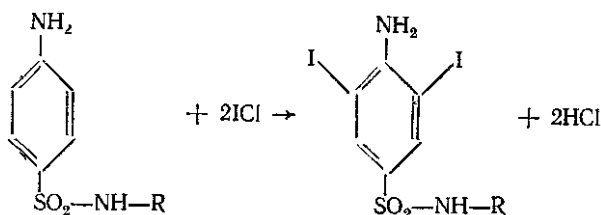


ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		044 -55/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 38 беті

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

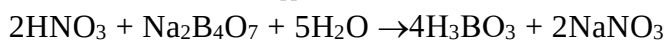
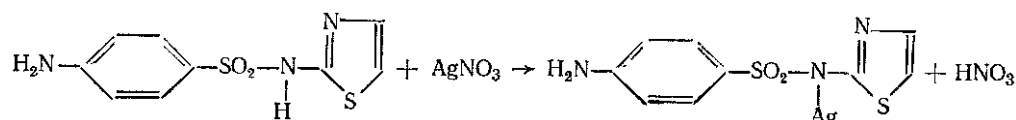
Иодталу қышқылды хлорид иоды ерітіндісінің көмегімен жүзеге асады.

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:



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 (уросульфамид, сульфгин) 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.

Ұсынылған әдебиеттер

негізгі:

қазақ тілінде:

1. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы».-2008.-Том 1.-592б.
2. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2009.-Том 2.-792б.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 39 беті

3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2014.- Том 3.- 864б.
4. Дәріс кешені "Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы" пәні бойынша : дәріс кешені = Лекционный комплекс по дисциплине "Химия и технология синтетических лекарственных веществ" : лекционный комплекс / Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент : ОҚМФА, 2015. - 223 бет с

орыс тілінде:

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том1.-592с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».- 2014.- Том 3. - 864 с.
4. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Уч.пос.-Шымкент.-2012.-270с.
5. Машковский М.Д. Лекарства XX века.- М.: Новая волна, 1998.-319с.
6. Рубцов М.В., Байчиков А.К. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971.-281с.
7. Майофис Л.С. Химия и технология химико-фармацевтические препараты. Л.: Медицина, 1964. - 668с.
8. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. - М.Мир, 1964.- 660с.
9. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. - М.: Медицина, 1983.- 272с.
10. Пассет Б.В., Воробьева В.Я. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. М.: Медицина, 1977.-189с.
11. Пассет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ. М.: изд.дом «ГЗОТАР-МЕД», 2002.-367
12. Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. Монография. М.: «Вузовская книга», 3-е изд.-2015.- 408с.
13. Фармацевтическая химия: учебник/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.- 467с.
14. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: практикум/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: Лаборатория знаний, 2016.-352с.

электронды ресурстар:

3.Дайсон, Г. Химия синтетических лекарственных веществ [Электронный ресурс] : пер. с англ. / Г. Дайсон, П. Мей. - Электрон. текстовые дан. (14,3 Мб). - М. : Мир, 1964. - 1 эл.

қосымша:

1. Новикова Е.В., Иозеп А.А. Интенсификация процессов химического синтеза биологически активных веществ: методические указания для студентов IY курса ФПТЛ. - Санкт-Петербург: Изд.СПХФА. 2008.- 84с.
2. Флисюк Е.В., Сметова И.Е., Русак А.В. и др. Консерванты в технологии лекарственных препаратов: учебно-методическое пособие.- СПб.: Изд-во СПХФА - 2013. - 64 с.

Бақылау сұрақтары

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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 40 беті

1. Сульфокышқылдардың алыну тарихы, қолданылуы, скрининг.
2. Микробтарға қарсы, деуретиктер, диабетке қарсы және антисептикалық дәрілік заттар.
3. Сульфаниламидтердің сапасына қойылатын талаптар, талдау әдістері.

Лекция № 6

Тақырыбы: Гетероциклдік қатардың дәрілік қосылыстар.

Мақсаты: Студенттерге табиғи және синтетикалық гетероциклді қосылыстар. Құрамында оттегі бар гетероциклдер. Фуран және 5-нитрофуран туындылары дәрілік препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын талдау жасауды үйрету

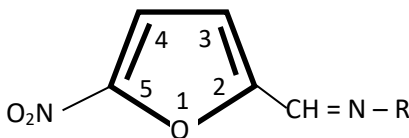
Лекция тезисі

Жоспар:

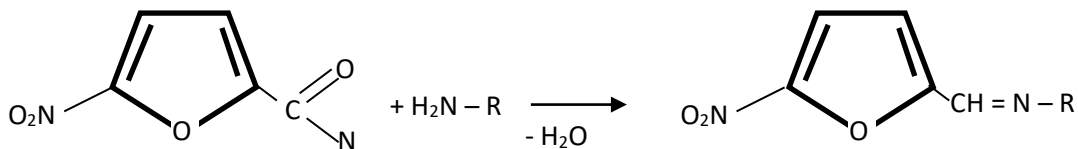
- Студенттерге табиғи және синтетикалық гетероциклді қосылыстар. Құрамында оттегі бар гетероциклдер. Фуран және 5-нитрофуран туындылары дәрілік препараттарының жалпы қасиеттері
- Студенттерге табиғи және синтетикалық гетероциклді қосылыстар. Құрамында оттегі бар гетероциклдер. Фуран және 5-нитрофуран туындылары дәрілік препараттарының алынуы жолдары
- Студенттерге табиғи және синтетикалық гетероциклді қосылыстар. Құрамында оттегі бар гетероциклдер. Фуран және 5-нитрофуран туындылары дәрілік препараттарының сапалық реакциялары
- Студенттерге табиғи және синтетикалық гетероциклді қосылыстар. Құрамында оттегі бар гетероциклдер. Фуран және 5-нитрофуран туындылары дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтау

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.



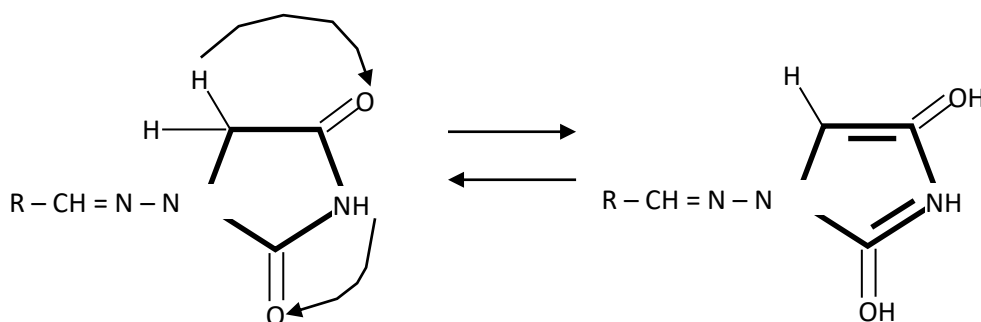
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 41 беті

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



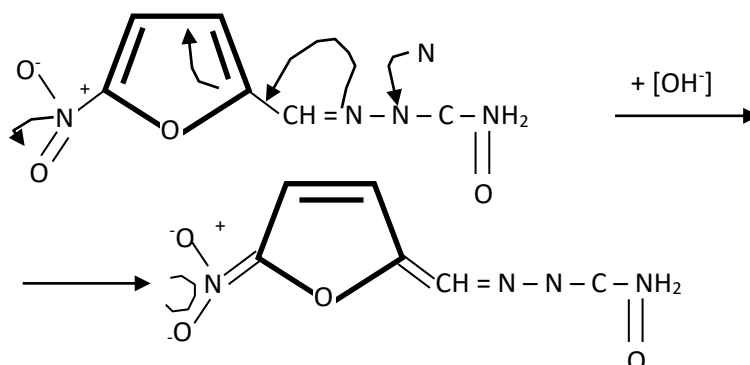
Лактим-лактамды таутомерия сонымен қатар фурагиннің екі түрлі формада – қышқылдық (лактамды) және тұз (лактимді) түрінде екендігін дәлелдейді.

Фуразолидонның қышқылдық қасиеті басқа дәрілік түрлермен салыстырғанда аз байқалады.

5-нитрофуран туындыларының дәрілік препараттарының қышқылдық қасиеті төмендегіше көрсетіледі:

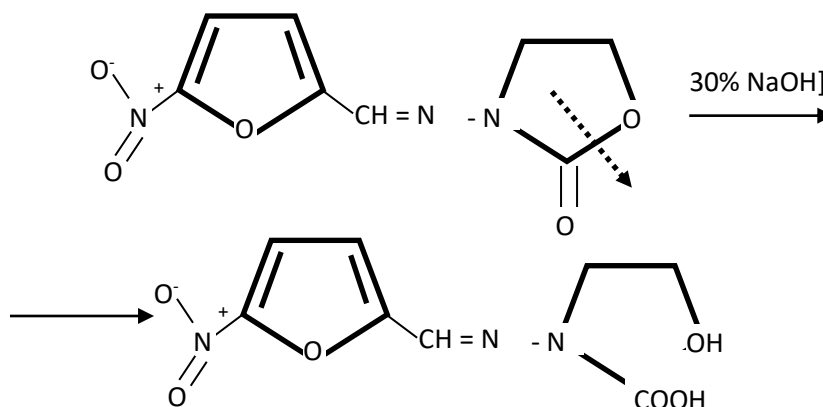
- сілтінің сулы ерітінділері бойынша;
- протофильді еріткіштермен (пиридин, диметилформамид);
- ауыр металл тұздарымен.

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 :



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 42 беті

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:



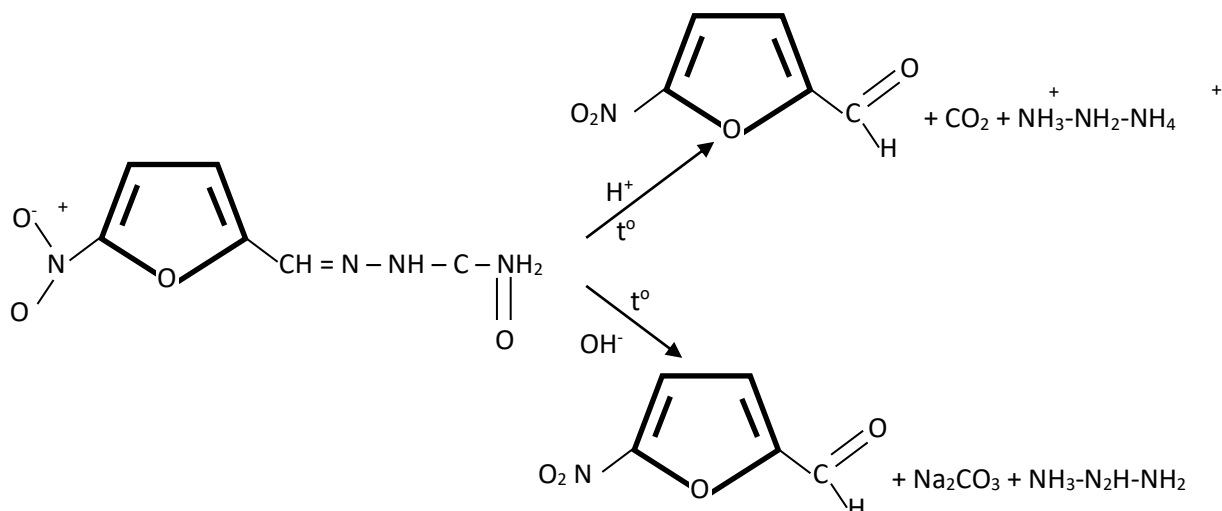
5-нитрофуран туындыларының дәрілік препараттарының жалпы реагенті натрий гидроксидімен реакциясы олардың сандық мөлшерін фотометриялық әдіспен анықтауда қолданылады.

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

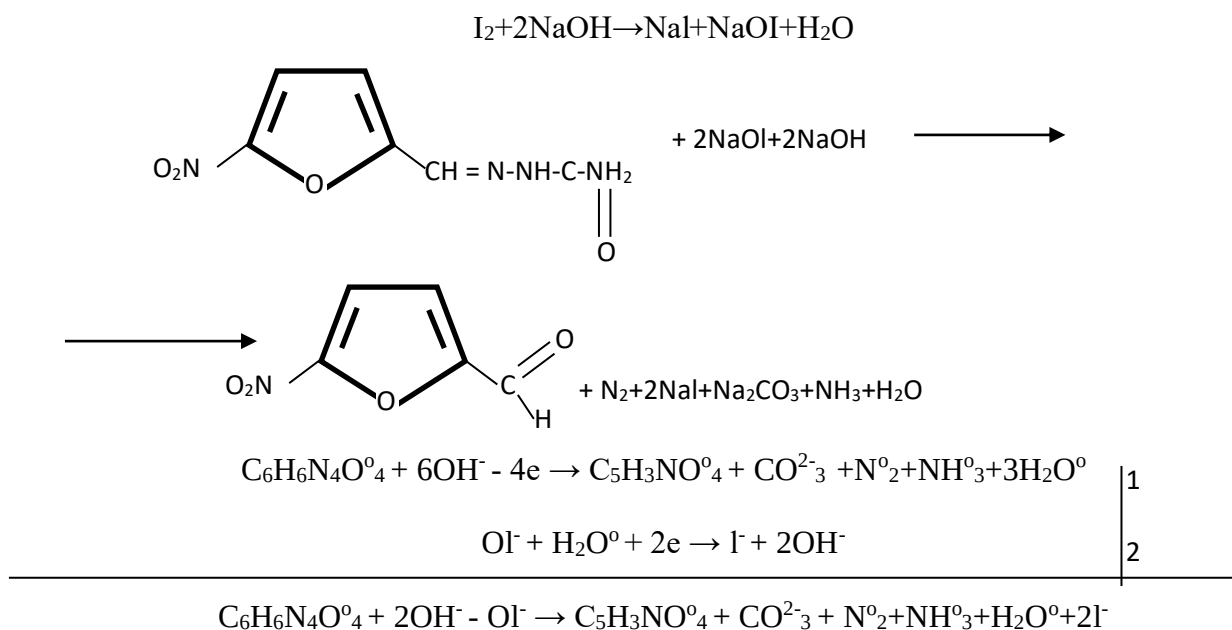
5-нитрофуран туындыларының бұл қасиеті олардың құрылысындағы азометин, амид тобы және күрделі эфир тобына байланысты. Осы қасиеті фурациллинді басқа дәрілік түрлерден ажырату үшін қолданылады. Фурациллин семикарбазон болғандықтан, ол қышқыл және сілтілі ортада қыздыру кезінде гидролизге ұшырап, төмендегі 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		044 -55/ 80 беттің 43 беті
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		

Сандық мөлшерін анықтау әдістері

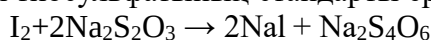
- 1) Сусуз ортадағы қышқылдық-негіздік титрлеу. 5-нитрофуран туындыларының қышқылдық қасиетіне байланысты оларды протофильді еріткіштер ортасында (диметилформамид, пиридин, бутиламин) натрий метоксидінің немесе литий метоксидінің стандарты ерітінділерімен титрлейді. ХФ (3 томында 111) фурадонин препараты 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 :



Гипоиодидке күкіртқышқылын қосқанда төмендегі реакция жүреді:



Бөлінген иодты натрий тиосульфатының стандарты ерітіндісімен титрлейді:



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

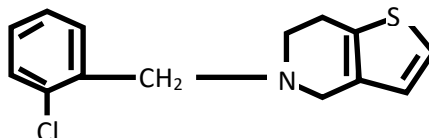
Әдістің жүру шарты (сілтінің аз мөлшері жұмсалып, аз уақытта 1-2 мин. реактив тез әсер етіп, гидразинді тотықтыруы тиіс, мұнда фурациллиндегі альдегид тотықпауы керек).

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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 44 беті

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

Тиклопидинді тромбоздарды емдеуде, ишемиялық цереброваскулярлы ауруларды емдеуде, жүректің ишемиялық ауруларын емдеуде, инфаркт миокардiнен кейінгі кездерде, буындардың атеросклеротикалық өзгерулері кезінде, қант диабетінің ретинопатиясы кезінде, қан тамырларында тромб пайда болулары кезінде қолданылады.

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

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Ұсынылған әдебиеттер негізгі:

қазақ тілінде:

1. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы».-2008.-Том 1.592б.
2. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2009.-Том 2.-792б.
3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2014.-Том 3.- 864б.
4. Дәріс кешені "Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы" пәні бойынша : дәріс кешені = Лекционный комплекс по дисциплине "Химия и технология синтетических лекарственных веществ" : лекционный комплекс / Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент : ОҚМФА, 2015. - 223 бет с

орыс тілінде:

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том1.-592с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804с.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 45 беті

3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».- 2014.- Том 3. - 864 с.
4. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Уч.пос.-Шымкент.-2012.-270с.
5. Машковский М.Д. Лекарства XX века.- М.: Новая волна, 1998.-319с.
6. Рубцов М.В., Байчиков А.К. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971.-281с.
7. Майофис Л.С. Химия и технология химико-фармацевтические препараты. Л.: Медицина, 1964. - 668с.
8. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. - М.Мир, 1964.- 660с.
9. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. - М.: Медицина, 1983.- 272с.
10. Пассет Б.В., Воробьева В.Я. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. М.: Медицина, 1977.-189с.
11. Пассет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ. М.: изд.дом «ГЗОТАР-МЕД», 2002.-367
12. Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. Монография. М.: «Вузовская книга», 3-е изд.-2015.- 408с.
13. Фармацевтическая химия: учебник/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.- 467с.
14. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: практикум/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: Лаборатория знаний, 2016.-352с.

электронды ресурстар:

1. Дайсон, Г. Химия синтетических лекарственных веществ [Электронный ресурс] : пер. с англ. / Г. Дайсон, П. Мей. - Электрон. текстовые дан. (14,3 Мб). - М. : Мир, 1964. - 1 эл.

қосымша:

2. Новикова Е.В., Иозеп А.А. Интенсификация процессов химического синтеза биологически активных веществ: методические указания для студентов IV курса ФПТЛ. - Санкт-Петербург: Изд.СПХФА. 2008.- 84с.
3. Флисюк Е.В., Сметова И.Е., Русак А.В. и др. Консерванты в технологии лекарственных препаратов: учебно-методическое пособие.- СПб.: Изд-во СПХФА - 2013. - 64 с.
4. Расчеты химико-технологических процессов Под ред. Мухленова И. – Л.:Химия, 1982.- 248с.
5. Физико–химические закономерности химических процессов. Учебное пособие /В.С. Бесков, Е.В. Сучкова и др./.-М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 1999. –37с.

Бақылау сұрақтары

1. Табиғи және синтетикалық гетероциклді қосылыстар. Құрамында оттегі бар гетероциклдер. Фуран және 5-нитрофуран туындылары дәрілік препараттарының жалпы сипаттамасы және алынуы жолдары.
2. Табиғи және синтетикалық гетероциклді қосылыстар. Құрамында оттегі бар гетероциклдер. Фуран және 5-нитрофуран туындылары дәрілік препараттарының сапалық реакцияларын көрсетіңіз.
3. Табиғи және синтетикалық гетероциклді қосылыстар. Құрамында оттегі бар гетероциклдер. Фуран және 5-нитрофуран туындылары дәрілік препараттарының сандық мөлшерін анықтау әдістерін көрсетіңіз.

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/	
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені	80 беттің 46 беті	

4. Жеке және топтық реакцияларды таңдау

Дәріс № 7

Тақырыбы: Дәрілік құралдардың өнеркәсіптік жолымен алыну әдістері. Өнеркәсіп-тің технологиялық схема-сы мен аппаратты безендіру.

Мақсаты: Студенттерге дәрілік препараттарды алудың өндірістік әдістерін үйрету, дәрілік заттар синтезінде қолданылатын реакцияларының жалпы принциптері мен жүргізу әдістерін сипаттау.

Жоспар:

- дәрілік препараттарының алынуы жолдары.
- дәрілік препараттарының өндірістік алынуы жолдары.
- дәрілік препараттарының зертханада алынуы жолдары.
- галоген туындыларының дәрілік препараттарының алынуы.
- элетрофильді орынбасу реакциялар

Лекция тезисі

Галогендеу деп органикалық қосылыстардың молекуласына галогенді енгізу процесін айтамыз. Енгізетін галогенге байланысты (хлор, бром, йод, фтор) реакция типі сәйкес хлорлау, бромдау және т.б.деп аталады.

Галогендеу нәтижесінде алынған галогентуындылар құрамында галоген болмайтын түрлі органикалық қосылыстарды синтездеуде жартылай өнім ретінде және дайын дәрілік зат (хлороформ, йодоформ және т.б.) ретінде қолданылады.

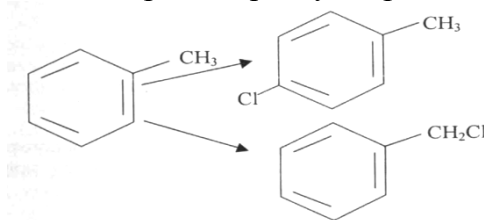
Галогеннің органикалық қосылыс молекуласына оңай енуі галогеннің атом салмағының өсуі мен төмендейді. Атомдық салмағы өскен сайын түзілетін галогентуындылардың беріктігі кемиді сәйкес реакциялық қабілеті артады.

Галогентуынды типті жартылай өнімдердің технологиясында көбірек хлортуындылар кездеседі. Хлорды оның төмен реакциялық қабілетіне қарамастан басқа галогенді енгізуден ыңғайлы, арзан және қолайлы. Бром мен йодты арнайы жағдайларда ғана немесе соңғы өнімде болуы міндетті болса ғана қолданады.

Галогендеу реагенті ретінде келесі заттар бола алады: молекулалық хлор Cl_2 , хлорсутек HCl , үшхлор фосфор PCl_3 , фосфордың хлор тотығы POCl_3 , тионилхлорид SOCl_2 , сұйық бром Br_2 , бромсутек HBr , үшбром фосфор PBr_3 , бесбром фосфор PBr_5 , натрий кальций гипохлориді NaOCl , CaOCl_2 .

Түрлі галогентуындылардың түзілуі сутек атомының немесе органикалық молекуланың бірвалентті атомдар тобының сәйкес галогенмен ауыстырылуы, және қанықпаған қосылыстағы екі байланыстың орнына галогеннің немесе галогенсутектің қосылуының нәтижесі деп қарастыруға болады.

Мысалы, толуолды хлорлау кезінде хлортолуолдың түзілуі сутек атомының толуолдың ароматтық ядросымен ауысуы арқылы жүреді. Сәйкес жағдайларда толуол метил тобы арқылы хлорлы бензил түзіп хлорлануы мүмкін.



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 48 беті

1 типті орынбасарлардың электрондонорлық қасиеті бар және ароматты сақинаның электрондық тығыздығын арттырады, о және п – орындарға бағыттап о және п бағыттауыштар деп аталады. Оларға: - OH⁻, -NH₂, -NHR, -NR₂ топтары галогендер және т.б жатады.

2 типті орынбасарлардың электронакцепторлық қасиеттері бар және сәйкес м орынға бағыттайды, сақинада электрондық тығыздықты төмендетеді. Оларды м – бағыттағыштар деп атап, оларға – CF₃, - NO₂, -SO₃H, - COOH, -CN және т.б топтар жатады.

Бірақ барлық орынбасарлар қатаң тәртіппен әсер етпейді, мысалы CHCl₃ топтың болуы барлық үш изомердің қатынасы реагенттің табиғатына, концентрациясына, еріткіштің, катализатордың типіне, температураға байланысты.

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Ұсынылған әдебиеттер негізгі:

қазақ тілінде:

1. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы».-2008.-Том 1.592б.
2. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2009.-Том 2.-792б.
3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2014.-Том 3.- 864б.
4. Дәріс кешені "Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы" пәні бойынша : дәріс кешені = Лекционный комплекс по дисциплине "Химия и технология синтетических лекарственных веществ" : лекционный комплекс / Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент : ОҚМФА, 2015. - 223 бет с

орыс тілінде:

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том1.-592с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».- 2014.- Том 3. - 864 с.
4. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Уч.пос.-Шымкент.-2012.-270с.
5. Машковский М.Д. Лекарства XX века.- М.: Новая волна, 1998.-319с.
6. Рубцов М.В., Байчиков А.К. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971.-281с.
7. Майофис Л.С. Химия и технология химико-фармацевтические препараты. Л.: Медицина, 1964. - 668с.
8. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. - М.Мир, 1964.- 660с.
9. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. - М.: Медицина, 1983.- 272с.

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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 49 беті

10. Пассет Б.В., Воробьева В.Я. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. М.: Медицина, 1977.-189с.
11. Пассет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ. М.: изд.дом «ГЗОТАР-МЕД», 2002.-367
12. Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. Монография. М.: «Вузовская книга», 3-е изд.-2015.- 408с.
13. Фармацевтическая химия: учебник/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.- 467с.
14. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: практикум/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: Лаборатория знаний, 2016.-352с.

электронды ресурстар:

1. Дайсон, Г. Химия синтетических лекарственных веществ [Электронный ресурс] : пер. с англ. / Г. Дайсон, П. Мей. - Электрон. текстовые дан. (14,3 Мб). - М. : Мир, 1964. - 1 эл.

қосымша:

2. Новикова Е.В., Иозеп А.А. Интенсификация процессов химического синтеза биологически активных веществ: методические указания для студентов IV курса ФПТЛ. - Санкт-Петербург: Изд.СПХФА. 2008.- 84с.
3. Флисюк Е.В., Смехова И.Е., Русак А.В. и др. Консерванты в технологии лекарственных препаратов: учебно-методическое пособие.- СПб.: Изд-во СПХФА - 2013. - 64 с.

Қазақ тілінде

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

Бақылау сұрақтары

1. Қаныққан көмірсутектердің галогентуындыларының спирттерден түзілуінің реакция механизмін түсіндіріңіз.
2. Реакциясын жүргізгенде минералды қышқылдардың ролі.
3. Галогендердің қайсысы бірінші галогеналкилдегі гидроксильді топпен оңай алмаса алады?
4. Бромды бутилді синтездеуде қандай аралық өнімдер алынады?
5. Ароматты қосылыстардағы электрофильді орынбасудың теориялық негіздері.
6. Электрофильді орынбасу реакцияларында минералды қышқылдардың ролі.
7. Концентрлі қышқылдармен жұмыс.
8. Бензолды нитрлеу тендеулерін құру. Реакция механизмін құру.
9. Алынған заттың сапасын бағалау үшін қандай әдістер қолданылады?
10. Сәйкес тапсырмалардың әдістемесін түсіндіріп, синтездің нәтижесін жазу.
11. Азот қышқылының нитрлеу қабілетті неге тәуелді?

Дәріс №8

Тақырыбы: Дәрілік заттар өндірісінің фармацевтикалық бақылау.

Мақсаты: білім алушылардың фармацевтикалық ұйымдар мен өндірістерде сапасын бақылау жүйесі туралы білімдерін қалыптастыру.

Дәріс тезісі

Жоспар:

- Дәрілік заттар сапасын бақылау – заманауи көзқарас
- Дәрілік заттарды жедел-талдау
- Нормативті базалар мен GMP ережесін енгізу

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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 50 беті

- Нормативті құжаттар

ҚР нарығына түскен дәрілік заттар сапасы мен қауіпсіздігін бақылау мемлекеттің негізгі қамқорлығының бірі болып табылады.

Фармацевтикалық салада дәрілік заттар сапасын қамтамасыз ету мен олардың жасалуынан бастап тұтынушыға қолданысқа жеткенге дейінгі жүйесі белсенді түрде енгізілуде.

Қазақстан фармациясындағы сапа жүйелері және олардың қолданылуы

Бүгінгі күнге дейін халықаралық корпорациялар құрамына кірмейтін Отандық өндірушілер үшін бірден-бір өмір сүру стратегиясы нарықта «сапалы Отандық өнім» ретінде ұсынатындай және Шығыс Европа, дамушы елдерден шығатын өнімдермен баға/сапа қатынасы бойынша бәсекеге қабілетті тауарлар шығару болып табылады.

Бірақ, ҚР Президентінің бекітілген бағдарламасы аясында импорттық тауарларды Отандық препараттармен алмастыру мәселесі көтерілгенімен осы уақытқа дейін шешімін таппай отыр.

Сонымен GMP дегеніміз не? GMP (good manufactured practice) халықаралық стандарты өнімді өндіретін өндірістердің көрсеткіштерге сәйкес болуы болып табылады.

Фармацевтикалық өндірістер үшін GMP әрбір өндірістік кезеңнің параметрлерін – еден жасалған материалдан бастап, бір кубометр ауадағы микробтар саны, қызметкерлердің киімі мен өнімнің маркасы, орамына дейін анықтайды.

GMP – бұл көптеген ГОСТ, құрылыстық, санитарлық және өрт сөндіру нормаларының (СНиП, СанПиН және т.б.) жиынтығы. Бірақ бұл тізімде біздің стандарттар қарастырмайтын талаптар бар, мысалы, «ерекше тазалықты цех» - ауаны сүзудің ерекше режимі және сыртқа шығатын шлюзы бар ғимарат. Ондай цехтарды тек қана шетелдік мамандардың көмегімен ғана, оның өзінде санаулы мөлшерде тұрғызуға болады.

Бірақ GMP таблеткаларды дәл осындай цехтарда бөлшектеп орамдауды талап етеді.

Қазіргі кезде GMP концепциясының негізгі элементі ретінде біздің елдің жағдайына байланысты препаратқа берілген тіркеу досьесінде көрсетілген өндірістегі барлық технологиялық және бақылау құжаттарына сәйкестігін сақтауын айтуға болады.

Ары қарай қатаң бақылау жасалады. Бақылау жасанды емес, шынайы түрде орындалған және өндіруші-бұзушыны нақты анықтайтындай болуы тиіс.

Уақыт өзгеруіне байланысты дәрілік заттарды нормативті бақылауда мемлекеттік органдар жұмыстарына қатаң әдістемелік тәртіп енгізу қажет: сапа жүйесі, ұрыс-керісті қызметкерлер қызығушылығымен алмастыру, құжаттың конфиденциальдығын сақтау бойынша іс-шаралар және т.б.

GMP ережесі бойынша жұмысқа өту үшін мемлекеттік деңгейде жағдай жасалуы тиіс.

GMP ережесін сақтауды бақылайтын нормативті-құқықтық және әдістемелік базалар аса қажет. Бұл білікті инспекторат, өнеркәсіп саласында зерттеулер жүргізетін әдістемелік материалдар және тәртіп бұзушыларға шара қолданатын заңды негіз болған жағдайда ғана жүзеге асады.

Сонымен бірге, дәрілік препараттарды тіркеудің заманауи жүйесі қажет (әсіресе тіркеу досьесінің "Сапа" бөлімі бойынша). Қазір оның енгізілуіне бақылау-рұқсат беру жүйесіндегі қызметкерлер біліктілігінің жетіспеушілігі ғана емес, дайын өнімге бақылау акценті де кедергі жасап отыр.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 51 беті

Қазақстандағы дәрілік заттармен қамтамасыз етуді өндірісі дамыған елдерде, мысалы ЕО салыстырса, алынған нәтижелер бақылау-рұқсат беру жүйесін жетілдіруде қолданылған болар еді.

Бағдарламаның негізгі салалық деңгейінде GMP бойынша жұмысты бастауда тіркеу материалдарына сәйкес өндірісте қолданылатын барлық технологиялық және бақылау құжаттарын ұйымдасқан түрде қарап шығу қажет.

Жеке өнеркәсіптер деңгейінде GMP ережесін біртіндеп енгізбес бұрын өнімнің экспортқа қатынасын анықтап, жоспарлау керек. Болжамдау жағдайында тек қана ішкі нарық сапаның ұлттық стандарттарын сақтаса жеткілікті. Егер өнімнің бір бөлігін экспорттау қажет болса, онда халықаралық мойындалған құжаттарды немесе елдердің ұлттық талабы- потенциалды импортерлерді ескеру қажет.

GMP түсінігі ресми жетекшілік, қосымшалар мен ресми толықтырулар болып табылады. Сонымен бірге, бұл халықаралық мойындалған және GMP ережесінің жеке бөлімдері бойынша маңызы бар ұлттық әдістемелік материалдары болып есептеледі, мысалы, валидациялауға қатысты «сапаға жауап беретін маманның» рөлі мен қызмету, бақылау-аналитикалық зертханасының жұмысы, зертханалық жануарлардың мазмұны, өнеркәсіп саласын тексеру, дәрілік субстанциялар сапасын қамтамасыз ету тәртібі туралы (Drug Master File) және т.б.

Осы қатарға сапасын статистикалық бақылау бойынша құжаттарды да жатқызуға болады. Жеке өндірушілердің нақты тәжірибелері жөніндегі ақпаратты тарату үлкен дау тудырып отыр. Ондай тәжірибелер мысалы, ғимаратты дәл жоспарлау, қолданылатын конструкцияны және өңдеу материалдары, инженерлік, технологиялық және ұйымдастыру шешімдері, өніс сапасын қамтамасыз ету қызметінің құрылымы мен функциясы, мамандарды дайындау және қайта даярлау түрлері мен әдістеріне қатысты мәселені қозғайды.

GMP мәселесі туралы ақпарат-әдістемелік және оқу материалдарымен, негізгі терминдер, түсініктер, принциптер мен талаптар және енгізу бойынша нұсқаулармен қамтамасыз етуді БОДСҰ басқарады.

Аталған барлық құжаттармен танысып болғаннан кейін ғана көзқарастар жүйесі немесе GMP концепциясы жасалып, нәтижесінде осы саладағы қызметкерлер GMP нақты ресми талаптарын одан да жоғары деңгейде орындауда өз беттерінше шешім қабылдауға мүмкіндік алады.

Қазіргі таңда фармацевтикалық ортада GMP басқа ISO 9000 сериясымен сапаны басқару жүйесі кең түрде таралып, енгізіліп отыр.

Соңғы жылдары көптеген өнеркәсіптер ISO 9000 сериясымен сапаны басқару жүйесіне қатысты сәйкестік сертификаттарын алған.

Бұл факт қуанарлық, бірақ фармацевтикалық өндірістер үшін базалық стандарт тиісті өндірістік іс-тәжірибе (GMP) екендігін естен шығармау қажет. ISO 9000 сериялы стандарттар – бұл негізгі (спецификалық емес, генерикалық, салааралық, generic management system standards) стандарттар; ал GMP – тек қана фармацевтикалық өндірістер үшін салалық стандарт болып табылады.

Оларды салыстыруға болады, бірақ бір «тақтаға» қою орынды емес. Соңғы кездері ISO 9000 сериялы стандарттарын GMP ережесімен ауытыру жөнінде көптеген пікірлер айтылып жүр.

1987 жылы ISO 9000 сериялы стандарттары пайда болғанда, ең алдымен ISO және GMP стандарттарының арақатынасын белгілеу сұрағы туындаған болатын.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 52 беті

Бұл мәселені тереңірек түсіну үшін ISO жүйесінің даму тарихына тоқталып кету қажет.

Бұл стандарттың жасалу базасы BS 5750 британ ұлттық стандарты болып табылады. Осы стандарттардың жасалуына британдық соғыс-теңіз флотының контр-адмиралы Дж. Спайкернеллудің қосқан үлесі зор. Ол "Поларис" британдық ракета жүйесін жасауға қатысып, содан кейін Ұлыбританияға американдық қару сатып алу комиссиясының құрамында болды, одан кейін демалысқа шыққан соң Британ стандарт институтында жұмыс істеді.

Кейінірек стандарттау бойынша Халықаралық ұйым (International organization for standardization, ISO) директорының орынбасары қызметіне тағайындалып, осы қызметте отырған жылдары ISO 9000 сериялы стандарттарының дамуына аз үлес қосқан жоқ.

ISO ұйымын кей жағдайда БҰҰ бір бөлімі ретінде қабылдайды, бірақ бұл тәуелсіз үкіметтік емес ұйым. ISO – ұлттық стандарттау мекемесінің клубы. Айта кететін нәрсе, фармацевтикалық өндіріс оның компетенциясына енбейді, бірақ ISO, мысалы стерилдеу және стерилизаторлар сияқты медициналық мәселелермен айналысады. Бұл көптеген дамыған және дамушы елдер қабылдаған үрдіске сәйкес фармацевтикалық өнімді стандарттау ДСМ компетенциясына жатады. ISO принциптері қалған барлық өнімдерге таратылады және салааралық сипатқа ие.

Өкілеттілікті бөлу дәрілік препараттардың ерекше тауар екендігімен тікелей байланысты. Басқалардан айырмашылығы, тұтынушы өз бетінше дәрілік түрлердің сапасын анықтай алмайды және өздерін сапасыз өнімнен қорғауға мүмкіндіктері шектеулі.

Мысалы, автокөлік немесе телевизор сатып алсаңыз, оның сапасын бақылай аласыз. Дәрілік заттарда олай емес, сондықтан дәрілік препараттар сапасын бақылау түрлері (Фармакопоя, GMP) біртіндеп қалыптаса бастады.

Аталған бақылау түрлері басқа салаларда мүлдем кездеспейді. Фармацевтикалық өнімдерге ерекше талаптар, соның ішінде фармакопоялық мақалаға сәйкестігі қатаң талап етіледі. Оған қосымша GMP фармацевтикалық өнім өндірісін ұйымдастыруға қатаң талаптар қояды.

Қорыта айтқанда, жалпы салалық принциптер фармацевтикалық өнеркәсіптерге қолданылады, бірақ жеткіліксіз. Соның өзінде барлығы сапасын бақылаудың салааралық жүйесіне, оның ішінде ISO 9000 сериялы стандартына қызығушылық тудыруда. 1994 жылғы стандарт 2000 жылы қайта қарастырылып, қолданушыларға ыңғайлы түрде жасалды.

Стандарттар жөнінде көптеген келіспеушіліктер бар, мысалы ISO және GMP стандарттарының методологиялық және идеологиялық ұқсастығы бар. Екі стандартта да дайын өнімдерге сынақ жүргізуде бұзушы сипатқа ие. Ал бұзушы сипат болған жағдайда, оны тек қана таңдамалы бақылауға ғана қолданады, ол барлық сыналатын тауарлардың партиялары мен серияларына кепілдік бере алмайды.

EN сериялы еуропалық нормативтерден ISO 9000 стандартына қатысты келесі жағдайларды көруге болады: "жеке үлгілерге жүргізілген сынақтар нәтижелерін барлық партиялар мен серияларға аудару жөнінде негіз болуы қажет". Бұл жағдайға егер өнеркәсіпте сапаны қамтамасыз ету жүйесі жұмыс жасаса ғана қол жеткізуге болады. Міне ISO және GMP стандарттарының ұқсастығы осында.

ISO 9000 стандарттары пайда бола салысымен британ және француз мамандары арасында екі стандартты біріктіру идеясы қалыптасты. 90-шы жылдардың ортасында Европада өте қуатты зерттеу тобы құралып, олар фармацевтикалық компания, фармацевтикалық өндірушілердің Еуропалық ассоциациясы және химиялық өндірушілер

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 53 беті

Европалық ассоциациясы өкілдері құрамына енді. Бұл топтың мақсаты бірыңғай құжат жасау болатын. Бірақ осы уақытқа дейін ондай құжат жасалған жоқ. 1997 жылы PIC/s мамандары консенсусқа жетіп, оны доктор Хартман дәрілік субстанциялар сапасын қамтамасыз етуге арналған семинарда (Наантали, Финляндия) баяндады.

Аралық қорытындыларға сүйене отырып, ISO стандарттарының артықшылықтары мен белгілі бір кемшіліктері анықталды. ISO стандарттары жеткізуші мен тұтынушы арасындағы өзара түсіністікке бағытталған.

Сұраныс беруші сапасы төмендеу тауарды сатып алуға келіссе, кемшілік пайда болады. Бірақ ондай жағдай дәрілік заттар өндірісінде жіберілмейді.

ISO стандартының тағы бір кемшілігі онда формализм өте көп және біліктілігі немесе адамгершілігі төмен мамандардың дұрыс түсіндірмеуі болып табылады.

Егер компания өзінің тауарын сертификат алу және осы жолмен бәсекелестік артықшылыққа жету үшін ғана сертификаттайтын болса, онда ондай сертификат тұтынушыға ешқандай пайда әкелмейді. Шығарылған дәрілік заттар сапасын тұрақты сақтап отыру үшін кез-келген компания өнеркәсіптің тиісті жағдайлары бойынша үздіксіз жұмыс жасауы қажет. ISO ұйымы сертификаттар бермейді, әр елде сертификаттар алу мәселесі әртүрлі жолмен шешіледі. Нәтижесі ISO жасанды сертификаттарының пайда болуына әкеліп соқтырады.

Керісінше, өнеркәсіптің GMP талаптарына сәйкестігін тексеруді тек GMP ұлттық инспектораты ғана жүргізеді және Отандастарын сапасыз дәрілік түрлердің шығуынан сақтандырады.

Құрамында сертификаттары бар мамандар жұмыс жасайтын аккредиттелген жеке ұйым аталған компанияға ISO талабына сәйкестігі жөнінде аудит жүргізеді, осы аудит нәтижесінен кейін ғана ISO сертификаттар беруі мүмкін.

Сертификаттары бар мамандар жүргізген ішкі аудит аяқталған соң, аудит нәтижесінің есебі сертификатталған органға (ISO ұйымы) жіберіледі, содан кейін ISO шектеулі мерзімі бар сәйкестік сертификатын береді. Біраз уақыт өткен соң ішкі аудит тексеруін қайталау қажет.

Біріншіден, GMP нормалары ISO стандарттарына қарағанда 20 жыл бұрын пайда болған. Ең алғашқы GMP қатысты БДСҰ халықаралық құжаты 1967 ж., ал ISO стандарттары - 1987 жылы қабылданған. Сондықтан GMP стандарттары дамыған және барлық мәселелері қамтылған болып саналады.

Екіншіден, GMP стандарттарын қабылдаған көптеген елдердің өнеркәсіптерінде осы стандарт міндетті болып саналады, бұл талаптарға барлық кәсіпорындар жауап беруі тиіс. Қазіргі уақытта ISO талаптары өзіндік қалауы бойынша ерікті болып табылады, және бұл ұйым мемлекеттік емес және оның құзыреттілігі жоқ.

Баспадан шығарылатын барлық құжаттар, тек ұсыныстық сипаттамаға ие. Қазір барлық жеке мемлекеттер, ұйымдар, ISO стандарттарын қабылдау немесе қабылдамауды өздері шешім қабылдайды. Бірақ бұл құжаттар тек ұсыныстық сипатта және ақпараттық ерікті сипатқа ие. Ал GMP талаптары ешқандай елде ақпараттық ерікті болып табылмайды. Қандай елге енгізілмесін бұл стандарттар халықты сапасыз дәрілік заттардан қорғаудың негізгі элементі болып табылады, жіне орындалуы міндетті.

Үшіншіден. GMP нормалары тек қана фармацевтикалық өндіріске арнайы жасалған. Ал ISO барлық салаларға: ұшақтан памперстер жасауға дейін қамтылған. Бірақ бұл әмбебап стандарт болғандықтан нормалары тек жалпылама сипатта. Ал GMP стандарттары нақты, бұл стандартта фармацевтикалық өнірістерде мүмкін болатын 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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 54 беті

болмайтын іс-шаралар кешені айқын көрсетілген. ISO стандарттары жалпылама сипатқа ие болғандықтан мамандар дұрыс интерпретацияланғанын алға тартады

Төртіншіден. GMP ережелері өнім өндірісінің ассортиментінің үнемі өсіп отыруын және өзгерістер енгізуін қамтамасыз ете алмайды. Өзгертулер (ережеде солай жазылған) жіберіледі, егер жаңа өндіріс әдістерін енгізуге және дамуына кедергі жасмайтын болса. GMP талабы өнім өнд талабы өнім өндірісіндегі тұрақты жағдайды қамтамасыз ету. Бұл негізінен дәрілік заттар серияларының біртектілігін және бірнеше сериялардың арасындағы сериялар біртектілігін қамтамасыз ету. Ал ISO стандарттары үзіліссіз дамуға негізделген. ISO ескі нұсқасында (сапа) түсінігі болды, қазіргі нұсқасында бұл термин қолданылмайды, бірақ бастапқы мағынасы сақталып қалды: өнімнің нарыққа шығуы-тұтынушылардың ұсыныстары-осы ұсыныстарға сәйкес іс-шаралар, яғни өнімге жаңа жетілдірілген қасиеттер беру-жаңа жетілдірілген өнім нұсқасының нарыққа шығуы.

Совет Одағының ыдырауынан кейін дәрілік заттардың сапасына кепіл беретін деңгейде фармакопоялық мақалалардың жеткіліксіздігі. Совет Одағында, және бүкіл әлемде 50-ші жылдарға дейін, фармакопоялық мақалалардың талаптарының толық сақталуы дәрілік зат сапасына кепіл деп қабылданды. 60-шы жылдары Батыс Еуропа және АҚШ фармакопоя-бұл жоғарғы емес, дәрілік зат сапасына қойылатын ең төменгі талап дүп қабылданды. Қазіргі таңда фармакопоялық мақалалар маңызға ие, бірақ біржақты ғана:, фармакопоялық мақалалар деңгейінен төмен түспеуі қажет, фармакопоялық мақалалар талаптары қажет бірақ жеткіліксіз.

Басқаша атап айтсақ, сыналатын препарат фармакопоя талаптарына сәйкес болмаса, оны сапасыз шығынға жатқызамыз. Ал егер фармакопоя талаптарына сәйкес болса, бұл препараттың сапасына 100 % кепіл деуге болмайды.

Қарапайым мысал: перпаратта фармакопоялық мақалалардағы әдістермен анықтауға болатын қоспалар болуы мүмкін. Сол себепті фармакопоялық мақалаларды GMP талаптарымен толықтыру қажет, және өндірушілер мен препараттарды лицензиялау қажет.

Фармакопоя мен GMP- бұл дәрілік заттардың сапасын қамтамасыз етудегі негізгі екі тірек болып табылады. Фармакопоя мен GMP талаптарын орындалуы дәрілік заттардың сапасын 100 % -ға жақындатуға мүмкіндік береді.

Өнеркәсіпте GMP стандарты сертификаты бола тұра ISO сертификатын алу артықшылық етпейді. ISO 9000 сертификатын алған өндіріс орындары, олардың өзіндік бағалауы, ISO стандарттарының әмбебап және қолдану ауқымы кең. Олардың бухгалтерлік, шаруашылық, жалпыадминистративтік қызметте қолданылуы шығарылатын өнім сапасын жақсартады. Бірақ GMP бірсалалы базалық стандарт болып табылады. Ал ISO сертификаты фармацевтикалық өндіріс өнімдерінің сапасына кепіл болып табылады.

Қорытынды. Қарастырылған сапаны бақылау жүйелерінің бір-біріне қарсы келмейді, фармацевтикалық кәсіпорындарға келсек бұл стандарттар бір-бірін толықтырып отырады, және шығарылатын өнім сапасын бағалауда GMP базалық бірсалалы стандарт болып табылады.

Тұтынушылар мен өндірушілердің бірлескен жұмысы нәтижесінде және Үкімет құзыретінің арқасында қазақстандықтар жақын арада сапалы отандық препараттарды қолжетімді бағада ала алады деп үміттенеміз.

Сонда ғана емделу қалталы адамдарға ғана емес барлық адамдарға қолжетімді олады.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 55 беті

Иллюстрациялық материал:

- презентация Microsoft Power Point.

Ұсынылған әдебиеттер

негізгі:

қазақ тілінде:

1. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы».-2008.-Том 1.592б.
2. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2009.-Том 2.-792б.
3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2014.-Том 3.- 864б.
4. Дәріс кешені "Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы" пәні бойынша : дәріс кешені = Лекционный комплекс по дисциплине "Химия и технология синтетических лекарственных веществ" : лекционный комплекс / Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент : ОҚМФА, 2015. - 223 бет с

орыс тілінде:

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том1.-592с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».- 2014.- Том 3. - 864 с.
4. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Уч.пос.-Шымкент.-2012.-270с.
5. Машковский М.Д. Лекарства XX века.- М.: Новая волна, 1998.-319с.
6. Рубцов М.В., Байчиков А.К. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971.-281с.
7. Майофис Л.С. Химия и технология химико-фармацевтические препараты. Л.: Медицина, 1964. - 668с.
8. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. - М.Мир, 1964.- 660с.
9. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. - М.: Медицина, 1983.- 272с.
10. Пассет Б.В., Воробьева В.Я. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. М.: Медицина, 1977.-189с.
11. Пассет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ. М.: изд.дом «ГЗОТАР-МЕД», 2002.-367
12. Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. Монография. М.: «Вузовская книга», 3-е изд.-2015.- 408с.
13. Фармацевтическая химия: учебник/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.- 467с.
14. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: практикум/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: Лаборатория знаний, 2016.-352с.

электронды ресурстар:

1. Дайсон, Г. Химия синтетических лекарственных веществ [Электронный ресурс] : пер. с англ. / Г. Дайсон, П. Мей. - Электрон. текстовые дан. (14,3 Мб). - М. : Мир, 1964. - 1 эл.

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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 56 беті

қосымша:

- Новикова Е.В., Иозеп А.А. Интенсификация процессов химического синтеза биологически активных веществ: методические указания для студентов IV курса ФПТЛ. - Санкт-Петербург: Изд.СПХФА. 2008.- 84с.
- Флисюк Е.В., Смехова И.Е., Русак А.В. и др. Консерванты в технологии лекарственных препаратов: учебно-методическое пособие.- СПб.: Изд-во СПХФА - 2013. - 64 с.

Бақылау сұрақтары

- Қаныққан көмірсутектердің галогентуындыларының спирттерден түзілуінің реакция механизмін түсіндіріңіз.
- Реакциясын жүргізгенде минералды қышқылдардың ролі.
- Галогендердің қайсысы бірінші галогеналкилдегі гидроксильді топпен оңай алмаса алады?
- Бромды бутілді синтездеуде қандай аралық өнімдер алынады?
- Ароматты қосылыстардағы электрофильді орынбасудың теориялық негіздері.
- Электрофильді орынбасу реакцияларында минералды қышқылдардың ролі.

Лекция № 9

Тақырыбы: Дәрілік заттардың биологиялық активтілігі және химиялық құрылымдылықтың өзара байланысы. Дәрілік заттардың сапасын бақылау және өндірістік тәжірибеге тиісті талап ережелерін өндіріске енгізу.

Мақсаты: Дәрілік заттардың биологиялық активтілігі және химиялық құрылымдылықтың өзара байланысы, дәрілік заттардың сапасын бақылау және өндірістік тәжірибеге тиісті талап ережелері туралы білімдерін қалыптастыру.

Дәріс тезісі

Жоспар:

- Дәрілік заттардың биологиялық активтілігі және химиялық құрылымдылықтың ағзаға әсері.
- Алифатты және ароматты қосылыстардағы галогендердің әсері.
- Дәрілік заттардың биологиялық активтілігі және химиялық құрылымдылықтың өзара байланысы.
- Ароматты қосылыстардағы альдегид және кетон топтардың әсері.
- ДП нитро- және аминотоптардың әсері.

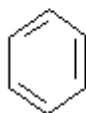
Органикалық дәрілік заттар.

Жіктелуі

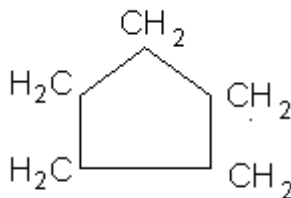
Органикалық дәрілік заттардың жіктелу негізіне химиялық жіктелу жатады, ол дәрілік заттардың химиялық құрылымы мен биологиялық белсенділігі арасындағы өзара байланысын, сонымен бірге сол топтардың пайда болуы мен дамуын және дәрілік заттар сапасын бақылауды оқып-үйренуге мүмкіндік береді. Органикалық қосылыстардың көміртегі қаңқасының құрылысына байланысты олар үлкен екі класқа бөлінеді:

- Алифатты – алициклді алкандар, ашық және тура тармақталған тізбектен тұратын олардың галоген-, оттекті қосылыстары $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_3$
- Құрылысында көміртегі атомдарының тұйық тізбегі бар карбоциклді қосылыстар.

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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 57 беті

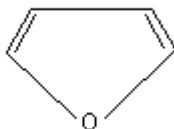
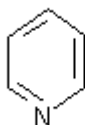


ароматические



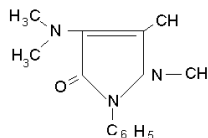
алициклические

- 3) Құрылысында көміртегі атомынан басқа элементтері S, N, O бар сақина гетероциклді қосылыстарға жатады:



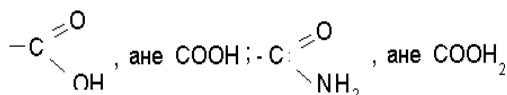
Органикалық дәрілік заттар номенклатурасы

Органикалық негізді тұздар үшін бірінші орында негіздің толық атауы ілік септігінде, ал екінші – қышқыл немесе қышқылды радикал атау септігінде жазылады. Мысалы, 1-фенил-2-метиламинопропанол гидрохлориді. Кейбір гетероциклді жүйелерде, мысалы пиразолон, оксазалин сияқты функциональды қалдықтың рациональды атауы негізгі сөзден бөлінбейді, ал сандық көрсеткіштері соңында көрсетіледі, мысалы, амидопирин-1-фенил-2,3-диметиламинпиразолон-5.



Брутто формула үшін халықаралық жүйе қабылданған; бірінші C, H; сосын алфавитті тәртіп бойынша орналасады: $C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$

Төрітіншілік тұздарда оң заряд жақшада емес, птомның өзіне жазылады. Қышқылды радикал туындылары ашық түрде бейнеленеді, мысалы:



Органикалық препараттарды талдау ерекшеліктері

Талдау әдістері өзіндік ерекшеліктерге ие. Органикалық заттардың бейорганикалық затардан ерекшелігі – олар электролитер емес, сондықтан талдау кезінде ионды реакциялар қолданылмайды. Бейорганикалық қосылыстар арасында өтетін ион алмасу реакциясы органикалық қосылыстар арасындағы реакция бірнеше сатыда, баяу өтеді. Органикалық қосылыстар жоғарғы температураға тұрақсыз, үлкен молекулалық салмаққа ие, құрылысы аралас.

Айырмашылығы: органикалық қосылыстардың негізін көміртегі атомы құрайды, сондықтан олар жанады.

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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 58 беті

Зерттелетін дәрілік заттың органикалық қосылысқа жататыныны анықтау үшін, онда көміртегі атомының бар екендігін қарастыру қажет. Көптеген органикалық заттар күйдіргенде көмірленіп көмірге айналады, осы құбылыс көміртегі атомының бар екендігін дәлелдейді. Бірақ кейбір жағдайларда органикалық заттар күйдіргенде көмірленбейді, мысалы, спиртті қыздырса, ол буланып кетеді, ал жақса қалдықсыз толық жанып кетеді. Сондықтан көміртегі атомын анықтаудың сенімді әдісі ол қосылыстарды тотықтырғыштар көмегімен жағу блып табылады. Сонда CO_2 газы бөлінбейді, ол жағудың бейорганикалық өніміне айналады, оны ары қарай аналитикалық реакциялар арқылы анықтайды.

Егер органикалық қосылыс құрамында *азот, күкірт, фосфор, галогендер* және т.б. элементтер кездесе, онда бұл элементтерді ашу оларды суда еритін қосылыстарға айналдыруға негізделген. Ол үшін органикалық заттарға алдын-ала жағу, тотықтыру, сілтілі металдармен балқыту жолымен минерализация өткізеді. Минерализация нәтижесінде қарапайым бейорганикалық қосылыстар тұз немесе қышқылы түзеді, сосын оларды ионды аналитикалық реакциялар көмегімен ашады. Органикалық заттардың минерализация өнімдерінің ішінде міндетті түрде CO_2 және H_2O кездеседі, олар органикалық дәрілік заттардың көрсеткіштері.

Өзі екендігін, құрылысын және сандық мөлшерін анықтауда қолданылатын әдістер:

1. Химиялық
2. Физико-химиялық
 - А) Абсорбциялық
 - Б) ЯМР, ПМР, масс-спектро스코пия
 - В) Хроматография
 - Г) ЛП-дифракциялық талдау

Химиялық зерттеу әдістері

1. Элементтік талдау
2. Функциональды талдау

Сандық элементті талдау әдісі екі сатыдан тұрады:

- 1) Органикалық молекуланы минерализация көмегімен бұзі. Минерализация нәтижесінде зерттеліп отырған элемент бейорганикалық талдау әдісінің бірімен анықталатындай түрде бөлініп шығуы қажет.
- 2) Зерттелетін элементті сапалық және сандық талдау.

Ковалентті байланысқан галогендерді ионды түрге ауыстыру әдістері

Органикалық қосылыстардағы галоген атомдары берік ковалентті байланыспен байланысқан, сондықтан ионды түрде болмайды. Осы қасиеттеріне байланысты галогендердің сапалық және сандық мөлшерін анықтау үшін оларды ионды түрге ауыстыру қажет. Әдістерді таңдау кезінде олардың ковалентті байланыс энергиясын есепке алу ескеріледі, ол галогендердің атомдық массасы мен толқын ұзындығына бағынышты.

Ковалентті байланыс	Толқын ұзындығы
C-H	0,1018 мм
C-F	0,1381 нм
C-Br	0,1767 нм
C-I	0,2135 нм

Галогендердің атом салмақтары ұлғайған сайын, толқын ұзындығы да ұзарады, оған сәйкес ковалентті байланыс энергиясы азаяды C-H, C-F, C-Br, C-I.

Фтор туындылары көмірсутек туындыларын еске түсіреді, себебі C-H, C-F байланыс энергиялары өте жақын. Иодтуындылары минерализациясыз оңай бөлінеді.

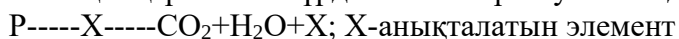
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы		044 -55/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 59 беті

Ковалентті байланысқан галогендерді ионды түрге ауыстырудың бірнеше әдістері ұсынылған.

1. Кальций оксиді және натрий карбонатымен жағу (көмірсутектің галоген туындылары талдауында қолданылады)
2. Металды натриймен балқыту (Ласень сынағы)-фтортуындыларына арналған
3. Сілтімен қыздыру – хлортуындыларына арналған
4. Күміс нитратының спиртті ерітіндісімен қыздыру – галоген туындыларына арналған
5. Тотығу минерализациясы – галогентуындылары талдауында қолданылады
 - а) калий перманганаты ерітіндісімен қыздыру
 - б) калий нитраты және калий карбонаты қосындысымен қыздыру
6. Оттекті колбада жағу әдісі

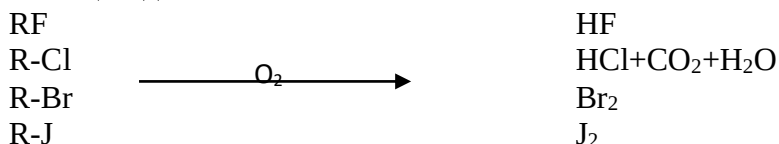
Әдістің принципі

Оттегі толтырылған колбада органикалық заттарды жағу арқылы құрылысын ыдыратуға негізделген әдіс. Жану өнімдері сәйкес еріткіштерде еріп, ерітіндіде галогендер молекулалы немесе ионды түрде кездеседі. Органикалық заттардың оттеkte жану реакциясын қысқартылған түрде былай көрсетуге болады:

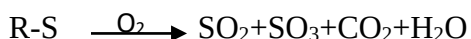


P – органикалық бөлігі

Талдауды жүргізу кезінде зерттелетін элементін ерітіндіде қандай түрде болатынын және тотығу сатысын білу қажет. Зерттеу нәтижесінде элементтің молекулалы немесе ионды түрде болуы олардың тотығу тотықсыздану реакция потенциалына байланысты екендігі анықталды.

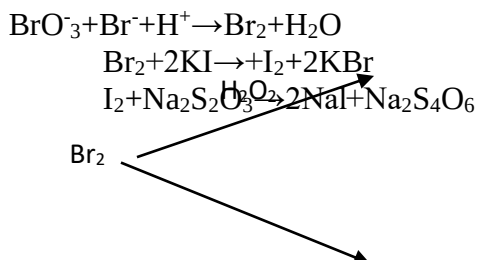


Күкірторганикалық заттар үшін:

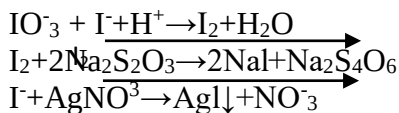
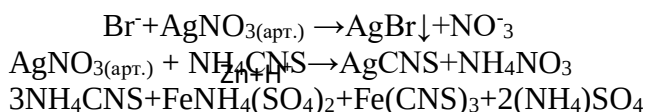


Яғни, фтор мен хлор үшін жану өнімі ионды тотықсызданған, бром мен иод молекулалы, күкірт ионды тотыққан түрде кездеседі. Элементтің молекулалы түрден ионды тотықсызданған түрге ауысудағы реакцияның редокс потенциалына сәйкес келеді.

Оттегі бар колбаға сәйкес сіңіруші сұйықтық құйылады. Мысалы, йодтың өзі екендігін анықтауда крахмал ерітіндісі, бромда тотықтырғыш немесе тотықсыздандырғыш және ион түрінде анықтайтын сәйкес, реактивтер қосылады. Бром сутегі асқын тотығы әсерінен бромат ионға дейін тотығады, сосын оны йодометрия әдісімен анықтайды. Тотықсыздану жағдайында мырыш қоспасын қышқыл ортада қосқанда бромид ионға дейін тотықсызданады, оны күміс нитраты ерітіндісімен титрлейді. Йодтың сандық мөлшерін анықтауда дәл осылай жүргізіледі.



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/	
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 60 беті



Ескерту: Бұл процесті қорғаныш көзілдірік және экран көмегімен жүргізу керек. Колбаның ыстыққа төзімділігін мұқият тексеру қажет.

Оттекті колбада жағу әдісі органикалық қосылыстардың құрамындағы галогендердің сапалық және сандық мөлшерін, сонымен бірге тазалығын анықтауға мүмкіндік береді.

Галогендерді анықтау

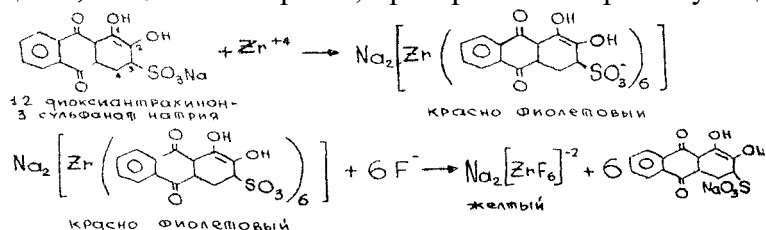
1. Минерализациядан кейін күміс нитратымен реакциясы
2. Азот қышқылы ерітіндісімен қыздыру арқылы ерітіндінің түсі бойынша бром мен иодты анықтайды
3. Лассень әдісі бойынша ерітіндідегі галогендерді ыдырату арқылы анықтау. Әдіс бромидтер мен иодидтерді қышқыл ортада калий перманганаты ерітіндісімен бос бром мен иодқа дейін тотықтыруға негізделген, осы сынақ арқылы хлоридтерден ажыратуға болады.

Бельштейн сынағы

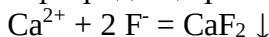
4. Платина сымы бар ыдысқа аз мөлшерде зерттелетін зат пен мыс оксидін салып, газды оттықта қыздырады. Жалынның жасыл түске боялуы галогендердің бар екендігін дәлелдейді. Жасыл түс иодқа, көгілдір жасыл түс хлор немесе бромға тән.

Фторды анықтау

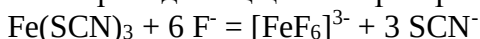
5. Цирконий ерігіш тұзы ализаринмен қызыл күлгін түс түзді. Осы реагентке фтор ионын қосса, ZrF_6 кешені түзіліп, түсі күлгіннен сарыға ауысады.



Құрғақ минерализация кезінде препаратты натрий карбонаты және калий нитраты (1:1) қосындысымен жағып, қалдықты суда ерітіп, кальций хлориді ерітіндісін қосады, кальций фториді ақ тұнбасы түзіледі:



Сутегі асқын тотығы сіңірілген фторид-ионды оттегінде жаққанда темір (III) тиоцианаты ерітіндісінің қызыл түсі түссізденеді:



Аппаратура

Прибордың жалпы түрі суретте көрсетілген (сурет 1). Жағу сиымдылығы 250.... 1000 мл, НШ 29 шлифі бар, ыстыққа төзімді колбада жүргізіледі. Колбада диаметрі 0,8 ..1,0 мм нихром сымы бар тығын болуы керек. Сымның бос бөлігінде диаметрі 0,3.. 0,5мм нихром сымынан жасалған спираль жалғанады. Спиральдың максимальды диаметрі

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/	
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 61 беті

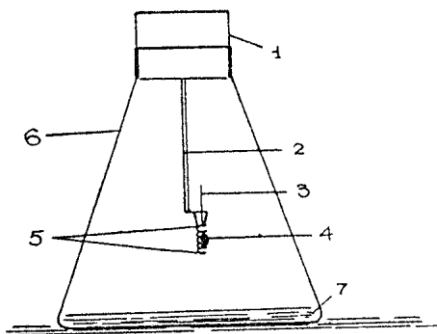
7...10 мм және ұзындығы 12... 15 мм. Спираль колбаның төменгі бөлігінен 10...20 мм қашықтықта болуы керек.

Талдауды жүргізу техникасы

Жағуға арналған колбаға сәйкес сіңіруші ерітінді құйып, 1...2 атм қысымда, 15... 20 с оттегімен толтырады. Алдын-ала өлшенген дәрілік затты пакет түрінде орап, целлофанға /20 x 20/ немесе басқа материалға салып, фиксаторға енгізеді. Сұйықтықтарды талдау кезінде күлсіз филтрге /20 x 20 мм/ салып, конус түрінде орап, фиксаторға орналастырады. Тасымалдағышқа күлсіз сүзгі қағаздан /2 x 20/ жіңішке бөлік жасайды. Осы бөлікті жағып, зат салынған фиксаторы бар тығынмен тез жабады. Жану кезінде тығынды қолмен қатты басып тұру қажет. 30...60 с. кейін колбаны жақсылап араластырады. Одан кейін сынақты сіңіруші ерітіндімен жүргізеді.

Назар аударыңыз! Жағу процесін қорғаныш көзілдірік киіп, колбаның алдына қорғаныш экран қою қажет. Колбаның ыстыққа төзімді болуына назар аудару керек.

Оттекті колбада жағу әдісі дәрілік заттарды сапалық /ковалентті байланысқан галогендер, азот, күкірт, фосфор, мышьяк және басқа элементтерді анықтау/, сандық анықтауда, сонымен бірге осы элементтерді препараттардағы қоспа ретінде анықтауға



мүмкіндік береді.

сурет. 1. Оттекті колбада жағу әдісімен талдауға арналған прибор

1 – шлифі бар тығын, 2 – нихром сымы, 3 - запал, 4 – үлгі салмағы немесе ерітіндіні немесе таблетканы тасымалдайтын күлсіз сүзгі, 5 - нихром немесе платинадан жасалған спираль /фиксатор/, 6 – оттекті колба, 7 – сіңіруші ерітінді.

Физико-химиялық әдістері

Әдістер: Оптикалық –УК, ИҚ, ЯМР, ГМР, масс-спектроскопия; хроматографиялық – ЖҚХ, ГСХ, ЖЭСХ.

Дәрілік препараттардың өзі екендігі мен тазалығын анықтау үшін қолданылатын физикалық константалар мен химиялық қасиеттері: ерігіштігі, тұтқырлығы, қату, балқу, қайнау температурасы, сыну көрсеткіші. Майлар мен сұйық майларды идентификациялауда оттекті, сабындану, иодты саны анықталады.

Алифатты қосылыстар

Көмірсутектер және олардың галоген туындылары

Көмірсутектер көміртегі мен сутегі атомдарынан туұратын қосылыстанға жатады.

C_nH_{2n+2} құрылысты көмірсутектер қаныққан немесе көбінесе парафиндер деп аталады, ал C_nH_{2n} ; C_nH_{2n-2} құрылыс қанқпаған көмірсутектерге тән. бұл қосылыстардың негізгі алу көзі болып табиғи газ және мұнай саналады. Мұнай, мұнай өнімдері және мұнайдың қайта өңделген өнімдері бензин медицинада өте ертеден қолданылады. Осы өнімдердің барлығы қаныққан көмірсутек туындыларына жатады. Мұнайдан медициналық препараттарын алу үшін фракциялық айдау қолданылады, нәтижесінде

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/	
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 62 беті

балқу температурасы мен тығыздығы арқылы ажыратылатын фракциялар түзіледі. Вазелин мен парафин парафинді мұнай өнімдерінен алынады.

Мұнайдан алынған өнімдер күкіртті, азттты қосылыстармен, қанықпаған және ароматты көмірсутектермен ластанады. Бұл қоспалардан тазалау үшін күкірт қышқылымен, сосын натрий гидроксидімен өндеп, реакцияның қышқылды өнімдерін бейтараптай отырып, бір мезгілде жіберілмейтін қоспа болып саналатын нафтен қышқылын бөліп алуға мүмкіндік береді.

Қазіргі уақытта қаныққан көмірсутек туындылары препараттарының медициналық мәні жоқ және фармакопоялық болып саналмайды. Сондықтан соңғы кезде көмірсутектердің галоген туындыларына үлкен мән берілуде. Көмірсутек молекуласындағы бар сутегі атомының орнын галогендер (фтор, хлор, бром, иод) басқан органикалық қосылыстар көмірсутектің галген туындылары деп аталады. Әр галоген дәрілік заттың химиялық, физикалық және фармакологиялық әсеріне өіндік ықпал етеді.

Химиялық құрылысы мен фармакологиялық әсері арасындағы байланысы

Галоген туындыларының физиологиялық әсері олардың майларда еру қабілетін ескере отыры, жүйке ұлраларының липоидтарында физикалық және коллоидальды өзгеріс енгізіп, жансыздандырғыш әсер көрсетуге негізделген. Хлортуындылары бромтуындыларына, ал бром туындылары иод туындыларына қарағанда белсенділігі жоғары. Галоген туындыларының наркотикалық және улылық әсері де көмірсутектердің галогендену сатысына байланысты. Көмірсутек молекуласында галогендер санының өсуі олардың наркотикалық және улылық әсерін күшейтеді.

Галогендер ОЖЖ тежегіш әсер көрсетеді.

Хлорэтил қысқа мерзімді ингаляциялық наркозда қолданылады, кей жағдайда ұлпалық жоғары беткейіндегі ауырсынуды басуда жергілікті жансыздандырғыш әсер көрсетеді.

Хлороформ ингаляциялық наркозда қолданылады. Оның ерекшелігі тез әсер етеді және балқымайды, сонымен бірге улылығы жоғары сондықтан медицинада қолданылуы шектеулі. Препарат сыртқа ысқылау мақсатында қолданылады (скипидармен қоспасы). Наркозға арналған хлороформ құсу, ықылқтау кезінде ішке қолданылады (3-5 тамшы суға қосады). Хлороформның тез тотығу қабілеті оны сақтау кезінде ескеріледі.

Фторотан ингаляциялық наркозда жоғары белсенділік көрсетеді, ұшқыш ингаляциялық наркотик. Әсері хлороформға қарағанда 2 есе, эфинге қарағанда 4 есе күшті. Улылығы төмен. Әртүрлі хирургиялық операцияларда, әсіресе көкірек қуысы ағзаларына операция жасауда қолданылады, себебі ол жыныс жолдарының кілегей қабатын тітіркендірмейді. Оттегімен және азот оксиді мен оттегі қоспасымен 1 бөлік эфир мен 2 бөлік фторотан қосындысы түрінде қолданылады.

Иодоформ антисептикалық зат ретінде сыртқа жағармай, присыпка, жұкпалы жаралардың хирургиялық таңғыш тампондары түрінде қолданылады. Препарат наркотикалық әсер көрсетеді. Иодофори зақымдалмаған ұлпаға әсер көрсетеді, зақымдалған ұлпада қанмен немесе ағзадағы басқа сұйықтармен әсерлесіп (құрамында каталаза ферменті бар), иод сияқты әсер көрсетеді.

Галоген туындыларының химиялық тұрғыдан қарағанда реакцияға түсу қабілеті жоғары. Ескере кететін жағдай, галогендер көміртегі атомымен өте берік байланысқан, ионогенді жағдайда емес, сондықтан олар қарапайым аналитикалық реакциялармен анықталмайды.

Фармакопоялық препараттары

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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 63 беті

1. Хлорэтил – Aethylchloridum $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$
2. Хлороформ – Chloroformium CHCl_3 - үшхлорметан
3. Наркозға арналған хлороформ – Chloroformium pro narcosi
4. Иодоформ – Iodoformium CHI_3 - Үшиодметан
5. Фторотан – Phthorotanium $\text{CF}_3\text{-CHClBr}$ 1,1,1-үшфтор-2-хлор-2-бромэтан.

Физикалық қасиеттері

Хлорэтил мөлдір түссіз сұйықтық, жеңіл ұшады, өзіне тән жемістің иісі бар, қайнау температурасы $12-13^\circ\text{C}$, сондықтан ол тез буланып, салқындық әсер туғызуы оның жергілікті жансыздандырғыш әсерімен түсіндіріледі. Препарат суда қиын ериді, спирт және эфирмен барлық қатынаста араласады. Жасыл жалын бере жанып, көмір қышқылын, су және хлорлы сутек түзіледі.

Хлороформ түссіз мөлдір ауыр қозғалмалы сұйықтық, өзіне тән иісі және күйдіргіш дәмі бар. Ұшқыш. Суда нашар ериді, спиртпен, бензинмен және эфир майларымен барлық қатынаста араласады. Қайнау температурасы $59,5-62^\circ\text{C}$. Тығыздығы $1,474-1,483\text{ г/см}^3$. хлороформ буы балқымайды, жарылыс бермейді.

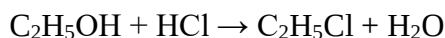
Иодоформ жылтыр пластина тәрізді кристалдар, лимон сары түсті. Балқу температурасы $146-120^\circ\text{C}$ (ыдырауымен). Өткір жағымсыз және өте навязчивый иісі бар. Суда іс жүзінде ерімейді, спиртте қиын, қайнаған спиртте жеңіл ериді. Қалыпты температураның өзінде ұшқыш қасиет көрсетеді.

Фторотан мөлдір, түссіз, ауыр, қозғалмалы, жеңіл ұшқыш сұйықтық, хлороформға ұқсас, тәтті, күйдіргіш дәмді. Жанбайды, жарылыс бермейді, сондықтан операция кезінде рентген және электроаппаратуралар қолдану қауіпсіз. Суда аз ериді, сусыз спиртпен, эфирмен, хлороформмен, үшхлорэтиленмен, ұшқыш және ұшпайтын майлармен араласады. Қайнау температурасы $49-51^\circ\text{C}$; тығыздығы $1,865-1,870\text{ г/см}^3$; сыну көрсеткіші $1,3695-1,3705$.

Алу жолдары

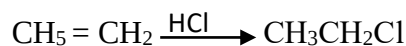
Хлорэтил алу әдістері өте көп, бірақ олардың ішінде кең тараған, өнеркәсіптік мәні бар төмендегі әдістер болып саналады.

1. Құрғақ хлорсутекті $110-120^\circ\text{C}$ дейін қыздырып, суды өзіне тартып алатын зат (күкірт қышқылы, сусыз мырыш хлориді немесе кальций) қатысында абсолютті этил спирті арқылы өткізеді:



Реакциялық массаны $60-70^\circ\text{C}$ дейін салқындатып, хлорэтильді айдайды. Ол салқындатқанда жеңіл қозғалғыш сұйықтыққа айналады. Қышқыл және спирт қоспаларынан тазарту үшін оны алдын-ала суы бар шыны ыдыс арқылы, сосын жоғары температурада қайнайтын қоспаларды ұстап қалатын колонка арқылы өткізеді.

2. Хлорэтилде көп мөлшерде мұнай крекинг кезінде түзілетін этиленге хлорсутекпен әсер ету арқылы алады:



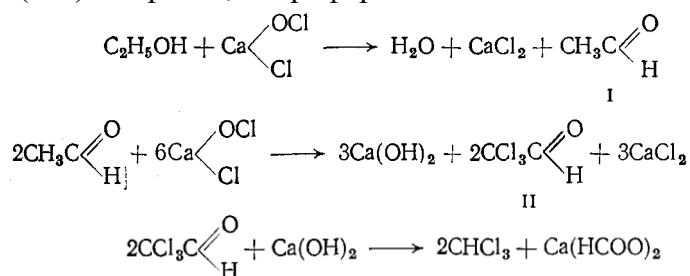
Бу температурасы хлорэтилді тазарту үшін концентрлі күкірт қышқылы, сосын сілті ерітіндісі арқылы өткізеді. Одан ары қарай тоңазытқыш көмегімен конденсациялап, қатты сілтімен кептіреді. Тазалығын тексеріп болған соң, ампулаларға толтырады.

Хлороформ

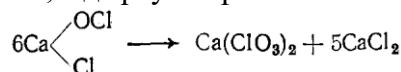
Өнеркәсіптік мәні бар алу әдістері:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 64 беті

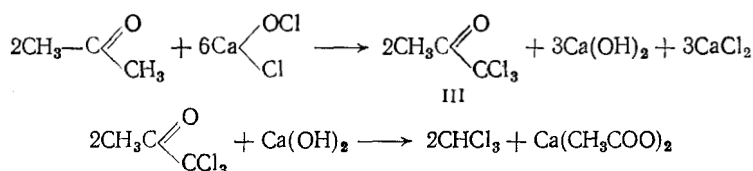
1. Хлороформды алудың өте кең тараған, өнеркәсіптік мәні бар әдіспен Либих ұсынған. Хлороформды этил спиртіне хлорлы ізбеспен әсер етуі арқылы алады. Хлорлы ізбес спиртті ацетальдегидке (I) дейін тотықтырып, ары қарай хлороформ ізбеспен әсерлесіп, хлорлану нәтижесінде үшхлорацетальдегид (II) немесе хлораль алады. Сілтімен, көбінесе $\text{Ca}(\text{OH})_2$ әсер етіп, хлороформ алады:



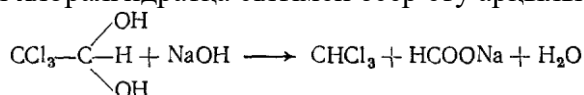
Процесс кезінде жылу бөлінетіндіктен реакциялық массаның температурасы жоғарылайды. Температураның 60°C көтерілмеуін қадағалап отыру қажет, себебі хлорлы ізбес жағымсыз өнімдер бөле отырып, ыдырауы мүмкін – кальций хлораты және хлориді:



2. Спирттің орнына ацетон қолдану арқылы таза хлороформ алуға болады. Оған ізбеспен әсер етсе, үшхлорацетан (III) түзіліп, ол кальций гидроксиді мен кальций ацетатына ыдырайды:

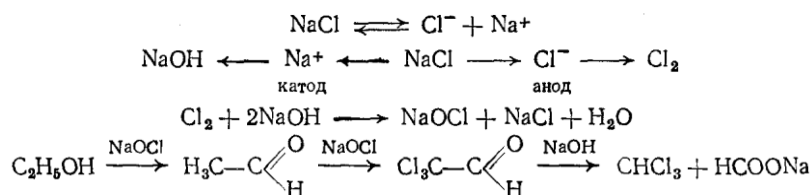


3. Таза хлороформды хлоралгидратқа сілтімен әсер ету арқылы алады:

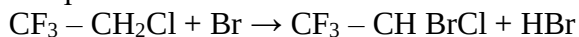


Хлоралгидратты 15% натрий гидроксидінің екі есе көп көлемінде ерітіп, қалыпты температурада қалдырады. Біраз тұрған соң аппарат түбіне хлороформ жиналады, оны бөліп алып, күкірт қышқылымен жуып, кальций хлоридімен кептіріп, айдайды.

4. Соңғы кезде электролитті әдіс қолданылады. Бастапқы өнімдері – спирт, ацетон. Спирт немесе ацетонды калий немесе натрий хлориді ерітіндісімен араластырып, аппаратқа салып, 60°C дейін қыздырып, 3-4А токпен элеткролиз жүргізеді. Электр қуатының әсерінен натрий хлориді NaOCl және NaOH ауысып, спиртпен әсерлеседі:



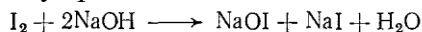
Фторотан



Иодоформ

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 65 беті

Хлороформды алу әдістері иодоформға да тән. Бастапқы алу көзі – спирт немесе ацетон. Тотықтырғыш ретінде натрий және калий гипонитриті қолданылады. Бұл тұздар қалыпты температурада тұрақсыз, оларды өндіріс процесі кезінде реакциялық аппарата күйдіргіш сілтіге бос иодпен әсер ету арқылы алады:



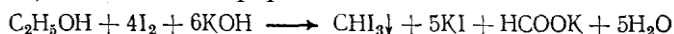
Ары қарай процесс хлороформ алу жағдайына ұқсас. Егер бастапқы зат ретінде ацетон қолданылса, онда процесс хлороформ процесіне ұқсас жүргізіледі. Бос иод пен сілті реакцияға түсіп гипонитритпен бірге NaI түзіліп, NaOCl әсерінен иодид иодқа ауысады.

Иодоформды сонымен бірге электролитті әдіспен анықтайды.

Тазалығы

Барлық препараттарда алу жолына байланысты мына төмендегі қоспалар болуы мүмкін: спирттер, альдегидтер, органикалық қоспалар, хлоридтер, бос хлор, бромидтер, бос бром, қышқылдығы мен сілтілігі, ылғал ұшпайтын қалдық, хлороформда бөгде (ацетальдегид, басқа органикалық қосылыстар).

Хлорэтилде спирт қоспасын иодоформ сынағымен анықтайды:



Этилен қоспасын KMnO_4 ерітіндісінің түссізденуі бойынша анықтайды.

Басқа органикалық қоспаларды концентрлі H_2SO_4 ерітіндінің лайлануы арқылы анықтайды.

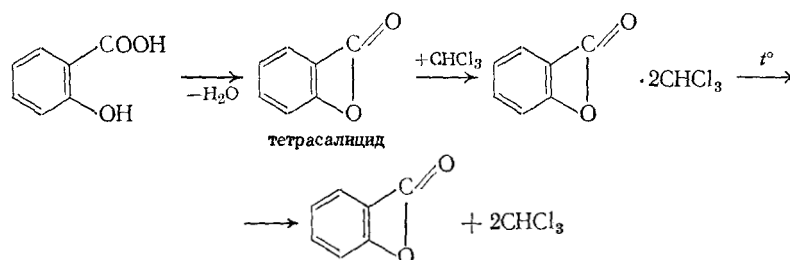
Хлорэтилді айдау кезінде бөлінген HCl препараты ластауы мүмкін, сондықтан МФ қышқылдығын тексеруді ұсынады.

Хлороформды тазарту

Техникалық хлороформ медицинада қолдануға жарамсыз, сондықтан арнайы тазартудан өтуі қажет.

Бірінші сатысында хлороформды сумен жуады. Ол үшін су мен хлороформды бірдей көлемде алып, 1,5 сағат араластырады. Біраз уақыт өткен соң хлороформ қабатын бөліп алып, оған аз мөлшерде 40% формалин ерітіндісі мен күшті күкірт қышқылын қосады. Қоспаны ұзақ уақыт араластырып, біраз уақытқа қойып қояды. хлороформ жоғарғы қабатына жиналады. Күшті күкірт қышқылымен өңдеу хлороформды органикалық қоспалардан тазарту мақсатында жүргізіледі. Хлороформды айдап, сумен жуып, күкірт қышқылы қалдығын сілтімен бейтараптайды. Жуылған хлороформды айдайды. Айдау жүйесі герметикалық болуы қажет, себебі ауа қатысында хлороформ буы тотығады. Айдаудың баяу және біркелкі өтуі хлороформның жоғарғы сапада алынуын қамтамасыз етеді. Айдалған хлороформды бірдемемен күйдірілген сузгіш арқылы сүзіп, сосын таза хлороформды ішіне алдын-ала хлороформ салмағына қатысты 1% мөлшерінде спирт құйылған ыдысқа жинайды. Ыдыс (15 кн) бетіне дейін толтырады. Әр ыдыстан талдауға сынама алынады. Осылай тазартылған хлороформ таза деп есептеледі, бірақ наркозға қолдануға жарамсыз, сондықтан наркозға қолдану үшін қосымша тазартуда өтеді. Ол үшін хлороформның кристалды түрде кешенді қосылысы алынады, ол су моншасында қыздырғанда таза хлороформ бөледі. Көбінесе салицил қышқылы ангидриді мен (тетра салицил) хлороформның екі молекуласы кристалдайды. Қыздыру кезінде бөлінген тетра салицил өндірісте қолдануға болады:

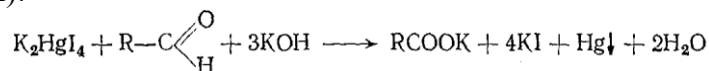
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 66 беті



Алынған хлороформ МФ Х барлық талаптарына сай болуы қажет. Бірақ қандай дәрежеде тазартылса да, онда әртүрлі қоспалар кездесуі мүмкін: альдегидтер, спирттер, органикалық қоспалар, хлоридтер, бос хлор, хлорсутек қышқылы, су және наркозға арналған хлороформ үшін өте қауіпті фосген қоспасы. Бұл қоспалардың түсуі кездейсоқ емес.

Альдегид қоспасы

Егер хлороформды алудың бастапқы заты ретінде ацетальдегид қолданылса, онда альдегид қоспасы болуы мүмкін, сонымен бірге спирттен алу жағдайында да кездесуі мүмкін. ол қоспаны Несслер реактиві көмегімен ашады (бос сынап бөлінуі нәтижесінде сұр түстің пайда болуы):

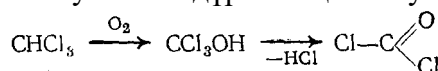


Органикалық қоспалар

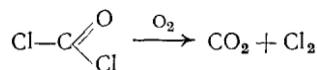
Хлороформды алу процесінде ацетальдегид немесе ацетонның толық емес хлорлану өнімдері түзілуі мүмкін: $CH_2Cl-CHO$, $CHCl-COCH_3$. Бұл өнімдер сілтілі ортада әртүрлі қанықпаған қосылыстар түзіп, препараттың улылығын жоғарылатады, сондықтан МФ органикалық қоспаларға тексеруді ұсынады, оны концентрлі H_2SO_4 көмегімен тексереді, егер қоспа болған жағдайда олар шайырланып, ерітінді сарғаяды.

Алу процесінде сонымен бірге хлоридтер ($CaCl_2$, $NaCl$) қоспа ретінде кездеседі, оны күміс нитраты ерітіндісімен тексереді.

Наркозға арналған хлороформда өте қауіпті фосген қоспасы кездеседі, ол препараттың ауадағы оттегімен тотығуы және дұрыс сақталмауы кезінде түзілуі мүмкін:



Бұл процесс жарық пен ылғал әсерінен күшейеді. Фосген ары қарай тотығып, көмір қышқыл газы мен бос хлор бөле ыдырайды. Бұл заттар хлороформ үшін болмауы керек қоспалар болып саналады:

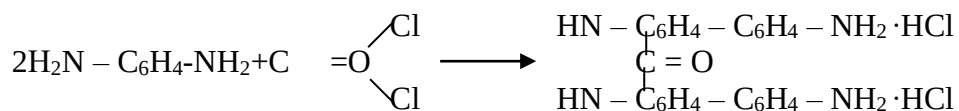


Фосген қоспасын анилинмен дифенилмочевина түзілуі бойынша ашуға болады:



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/	
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені	80 беттің 67 беті	

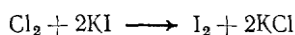
немесе бензидиннің фосгенмен тотығу реакциясы қолданылады. Тотығудың ерімейтін өнімдері ерітіндіде лайлану тудырады.



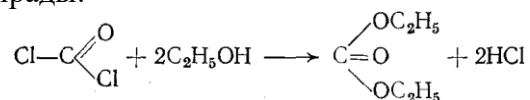
Фосген түзілуі кезінде бір мезгілде HCl бөлінуі хлороформ ортасып қышқылды етеді. Қышқылды сәйкес индикаторы бойынша анықтайды (бромфенол көгі).

Бос хлор қоспасы фосгеннің ыдырауы және электролитті алу жолы кезінде хлороформның өнімі болып саналады.

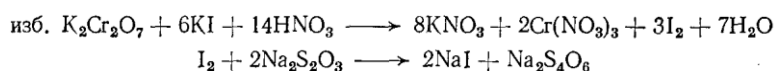
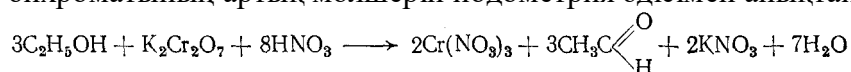
Толық тазартылмау нәтижесінде түзілуі мүмкін. бұл қоспаны KJ ерітіндісін қосқнда иод молекулалық түрде бөлініп, крахмалды көк түске болуы бойынша анықтайды:



Консервант ретінде хлороформға этил спирті хлороформ сымағына қатысты 0,6-1% мөлшерінде қосылады. Спирт фосгенмен көмір қышқылының диэтил эфирін түзіп, улылық әсерін залалсыздандырады:



Сондықтан МФ спиртті сапалық ғана емес, сандық анықтауды да талап етеді. Спирттің мөлшері хлороформ салмағына қатысты 0,6-1% мөлшерінде болуы керек. Ол үшін хлороформның белгілі мөлшеріне $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ титрлі ерітіндісін артық мөлшерде және азот қышқылын қосады. Калий бихроматы спиртті ацетальдегидке дейін тотықтырады (алма иісі). Калий бихроматының артық мөлшерін иодометрия әдісімен анықтайды:



Осы реакция бір мезгілде спиртті сандық және сапалық анықтауда қолданылады. Наркозға арналған хлороформға қосымша сынақ жүргізіледі.

Ол сынақтар арнайы жағдайда үлкен уақыт аралығында жүргізіледі.

Иодоформ

МФ иодоформ құрамында хлоридтер, сульфатар қоспасының эталон шегінде жіберілуін талап етеді. Препарата минералды тұздар, бояғыш заттар жіберілмейді.

Фторотан

МФ фторотан препараты үшін келесі константалардың сәйкес болуын талап етеді; қайнау температурасы $49-51^\circ \text{C}$, тығыздығы $1,865-1,870 \text{ г/см}^3$; сыну көрсеткіші $1,3695-1,3705$.

Сонымен қатар препарата хлоридтер, бромидтер, бос хлор мен бром жіберілуі мүмкін, оларды сапалық аналитикалық реакциялар көмегімен анықтайды.

Идентификациялау реакциялары

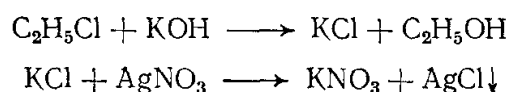
Фторотан

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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені			80 беттің 68 беті

МФ фторотан препараты құрамындағы фторды анықтауды талап етеді. Ол үшін натрий қатысында қыздыру арқылы сілтілі метал фторидіне айналдырады. Алынған өнімді цирконийдің азот қышқылды тұзы мен қызыл ализаринмен түзілген қызыл-күлгін түсті кешенмен реакциясы арқылы анықтайды. Құрамында фториді бар зерттелетін ерітіндіге түсті кешенді қосқанда, түссіз кешен (rF_6) түзіледі, яғни кешен бұзылып, бос бояғыш бөлінуі нәтижесінде ерітінді сарғаяды.

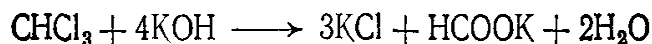
Хлорэтил

Хлорэтил жасыл жалын Бере жанып, көмір қышқылын, су және хлорлы сутек түзеді. Препараты сілтінің спиртті ерітіндісін қосып қыздырса, органикалық молекуламен байланысқан хлор ионды түрге ауысып, оны күміс нитраты ерітіндісімен анықтауға болады:



Хлороформ

Хлороформның өзі екендігін химиялық реакциялар көмегімен анықтауды МФ талап етпейді, өзі екендігін анықтау критерийі болып оның қайнау температурасы мен тығыздығы есептеледі. Бірақ хлороформды анықтау реакция теңдеулерін жүргізуге болады. Хлороформ молекуласындағы хлор көміртеппен ковалентті байланысқан, сондықтан оны сілті ерітіндісімен әсер ету арқылы ионды түрге ауыстырып, күміс нитраты ерітіндісімен ашады:

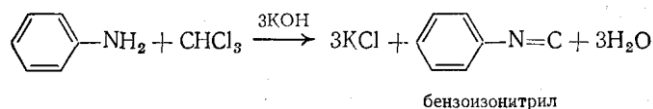


Бұл реакция хлороформның сандық мөлшерін анықтау негізіне де жатады, бірақ МФ сандық мөлшерін анықтауды талап етпейді.

Конденсация реакциясы

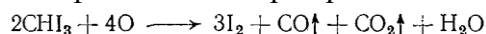
Бұл топқа резорцинмен реакциясын ұсынуға болады. Хлороформды сілтінің спиртті ерітіндісімен қыздырғанда түзілген альдегид қышқыл тұзы – HCOOK резорцинмен қызыл түсті конденсация өнімін береді.

Хлороформға сонымен бірге анилинмен конденсация реакциясы тән. Ол бензоизонитрил сынағы деп аталады. Хлороформды сілті қатысында анилинмен қыздырғанда, бензоизонитрилдің өткір жағымсыз иісі шығады:



Иодоформ

Хлороформмен салыстырғанда иодофори молекуласындағы галогеннің байланысы әлсіз, сондықтан спиртті ерітінді қатысында оңай ыдырап, күміс нитраты ерітіндісімен күміс иодидін түзеді. Иодоформ молекуласындағы көміртегі мен галоген байланысының берік еместігі препаратқа антисептикалық қасиет береді. Иодоформның тотығуы нәтижесінде бөлінген бос иод дезинфекциялық әсер көрсетеді.



Бұл ыдыраудың біртіндеп және өте баяу жүруі препараттың ұзақ антисептикалық әсер көрсетуін білдіреді.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 69 беті

Иодоформ ерітіндісі ауа мен жарық әсеріне өте сезімтал, тез ыдырайды. Концентрлі күкірт қышқылы қатысында қыздырғанда, иодтың күлгін буы бөлінеді. Бұл реакция препараттың өзі екендігін анықтауда қолданылады.

Сандық мөлшерін анықтау

Иодоформды аргентометрия әдісімен анықтайды. Препараттың дәл өлшемін спирте ерітіп, AgNO_3 артық мөлшерін мен HNO_3 қосып, су моншасында 30 минут қыздырады (колбаны жарықтан қорғау қажет).

Күміс иодиді тұнбасы түзіледі. Күміс нитратының артық мөлшерін аммоний роданидімен титрлейді (индикатор – темір аммоний ашутасы).

Сақталуы

Хлорэтил

Препарат салқын, жарықтан қорғалған жерде сақталады. Б тізімі. Өрт қауіпті.

Хлороформ

Препараты қызғылт шыны ыдыстарда салқын жерде сақтайды. Бетіне дейін толтырылып, тығыз жабылады. Наркозға арналған хлорформ сиымдылығы 50 мл қызыл-қоңыр шыны ыдыста бір реттік қолдануға босатылады. Ашылған соң қолдануға жарамсыз. Өр алты ай сайын химиялық талдауға жіберіліп отырады. Б тізімі.

Фторотан

Жарық әсерінен баяу ыдырайды, сондықтан қызыл-қоңыр шыны ыдыста сақтайды. Тұрақтандырғыш ретінде тимол қосады (препарат салмағына қатысты – 0,01%). 50 және 250 мл ыдыста босатылып, салқын, қараңғы, құрғақ жерде сақталады.

Иодоформ

Жақсы тығындалған қызыл-қоңыр ыдыста, салқын, жарықтан қорғалған жерде сақталады.

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Ұсынылған әдебиеттер

негізгі:

қазақ тілінде:

- Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы».-2008.-Том 1.-592б.
- Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2009.-Том 2.-792б.
- Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2014.-Том 3.- 864б.
- Дәріс кешені "Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы" пәні бойынша : дәріс кешені = Лекционный комплекс по дисциплине "Химия и технология синтетических лекарственных веществ" : лекционный комплекс / Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент : ОҚМФА, 2015. - 223 бет с

орыс тілінде:

- Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том1.-592с.
- Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804с.
- Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».- 2014.- Том 3. - 864 с.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044-55/ 80 беттің 70 беті

- Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Уч.пос.-Шымкент.-2012.-270с.
- Машковский М.Д. Лекарства XX века.- М.: Новая волна, 1998.-319с.
- Рубцов М.В., Байчиков А.К. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971.-281с.
- Майофис Л.С. Химия и технология химико-фармацевтические препараты. Л.: Медицина, 1964. - 668с.
- Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. - М.Мир, 1964.- 660с.
- Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. - М.: Медицина, 1983.- 272с.
- Пассет Б.В., Воробьева В.Я. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. М.: Медицина, 1977.-189с.
- Пассет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ. М.: изд.дом «ГЗОТАР-МЕД», 2002.-367
- Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. Монография. М.: «Вузовская книга», 3-е изд.-2015.- 408с.
- Фармацевтическая химия: учебник/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.- 467с.
- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: практикум/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: Лаборатория знаний, 2016.-352с.

электронды ресурстар:

- Дайсон, Г. Химия синтетических лекарственных веществ [Электронный ресурс] : пер. с англ. / Г. Дайсон, П. Мей. - Электрон. текстовые дан. (14,3 Мб). - М. : Мир, 1964. - 1 эл.

қосымша:

- Новикова Е.В., Иозеп А.А. Интенсификация процессов химического синтеза биологически активных веществ: методические указания для студентов IV курса ФПТЛ. - Санкт-Петербург: Изд.СПХФА. 2008.- 84с.
- Флисюк Е.В., Сметова И.Е., Русак А.В. и др. Консерванты в технологии лекарственных препаратов: учебно-методическое пособие.- СПб.: Изд-во СПХФА - 2013. - 64 с.

Бақылау сұрақтары

- Органикалық дәрілік заттардың жіктелуі
- Органикалық препараттардың бейорганикалық препараттардан талдау кезіндегі ерекшеліктері
- Өзі екендігін, құрылысын және сандық мөлшерін анықтауда қолданылатын әдістер
- Хлор, бром, иод, фтор, күкірт, фосфорды минерализация әдісімен анықтау
- Ковалентті байланысқан галогендерді ыдыратудың қандай әдістерін білесіз?
- Хлорэтил, хлороформ, иодоформ, фторотан препараттарының медицинада қолданылуы, фармакологиялық әсері мен құрылымы арасындағы өзара байланыс

Дәріс № 10

Тақырып: Дәрілік заттардың стандартизациясы.

Мақсаты: дәрілік заттарды жасау, алу, сақтау және қолдану кезеңдерінде стандарттау жүйесін жетілдіре отырып, білім алушылардың Қазақстан

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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 71 беті

Республикасындағы дәрілік заттарды стандарттаудың заманауи жағдайы туралы білімдерін қалыптастыру.

Дәріс тезисі

Жоспар:

- Дәрілік заттарды стандарттау саласындағы нормативті-құқықтық актілер
- ҚР Денсаулық сақтау саласындағы стандарттау жүйесі және дәрілік заттарды стандарттау
- Дәрілік заттардың қауіпсіздігі мен сапасына бақылау жасауда нормативті-техникалық құжаттарды жасау тәртібі
- ҚР Мемлекеттік фармакопееасы

Фармацевтикалық химияның негізгі міндеттерінің бірі дәрілік заттар сапасын талдау болып табылады. Әр елде жасалған фармацевтикалық препараттар туралы заңдылықтар дәрілік заттарға арналған стандарттар мен сапа көрсеткіштері нормаларын қарастырады.

ҚР Денсаулық сақтау саласындағы стандарттау жүйесі

Денсаулық сақтау саласындағы қызметтерді реттейтін нормативті-құқықтық құжаттар 4 маусым 2003 жылғы «Денсаулық сақтау жүйесі туралы» ҚР Заңына сәйкес жасалады. Осы Заңды жүзеге асыру мақсатында 16 ақпан 2004 жылы «Денсаулық сақтау саласындағы стандарттау тәртібі» Қаулысы бекітілді.

Денсаулық сақтау саласындағы стандарттау мақсаты тұрғындардың денсаулығын жақсарту бағытындағы медициналық және фармацевтикалық қызметтер сапасын арттыру болып табылады.

Денсаулық сақтау саласындағы стандарттаудың негізгі бағыттары: медициналық және фармацевтикалық қызметтерді стандарттау, медициналық және фармацевтикалық қызметтер үрдісінде қолданылатын технологияларды стандарттау, дәрілік қамтамасыз етуді стандарттау, кәсіби қызметтерді стандарттау (медициналық және фармацевтикалық қызметкерлер біліктілігі), ұйымдастыру (ақпараттық) технологияларын стандарттау.

Денсаулық сақтау саласындағы стандарттаудың негізгі нысаны ДЗ, оның өндірісі, сапасы (қауіпсіздігі, эффективтілігі), тарату жағдайы болып табылады, бұл жағдайлар болмаса сапалы медициналық қызмет көрсету мүмкін емес.

Дәрілік заттарды стандарттау

ДЗ стандарттау – ДЗ сапалық көрсеткіштерінің, олардың қауіпсіздігі мен эффективтілігін қамтамасыз ететін сынаулар мен бақылау әдістерінің бірыңғай жүйесін анықтайтын үрдіс.

ДЗ стандарттау олардың сапасын регламенттейтін нормативті-техникалық құжаттарға сәйкес жүргізіледі.

ДЗ қауіпсіздігі мен сапасына бақылау жасауды қамтамасыз ету, сонымен бірге ДЗ сапасын регламенттейтін нормативті құжаттарды стандарттау мақсатында 28.03.2008 жылы №159 «ДЗ қауіпсіздігі мен сапасына бақылау жасайтын нормативті-техникалық құжаттар жасау ережесін бекіту туралы» бұйрық енгізілді. Ереже ДЗ қауіпсіздігі мен сапасына бақылау бойынша нормативті-техникалық құжаттар құрастыру мен жасауға бірыңғай талаптар қояды, оларға өзгеріс енгізу қызметтерін жүргізеді, оларды безендіріп, бекітіп, аналитикалық нормативті құжат және уақытша аналитикалық нормативті құжаттарды таратады.

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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 72 беті

ДЗ қауіпсіздігі мен сапасына бақылау жасайтын нормативті-техникалық құжаттар – ДЗ сапасын нормалау кешені, оны анықтау әдістемесі, сериясына тәуелсіз ДЗ бірыңғай қауіпсіздігі мен эффективтілігін қамтамасыз етеді, сонымен бірге мемлекеттік тіркеу, қайта тіркеу, ДЗ тіркеу досьесіне өзгерістер енгізу кезінде ҚР ДСМ фармацевтикалық бақылау комитеті берген ұйым-өндірушімен бекітілген нөмірі бар өнеркәсіптің тұрақтылығы мен бірлігіне қарастырады. Оларға: ҚР фармакопоялық мақаласы (ФМ), аналитикалық нормативті құжат (АНҚ), уақытша аналитикалық нормативті құжат (УАНҚ).

Фармакопоялық мақала (ФМ) – дәрілік заттардың сапа нормаларын және оларды анықтау әдістемелерін анықтайтын нормативті құжат. Әр 5 жыл сайын қайта қаралады.

Аналитикалық нормативті құжат (АНҚ) – нақты кәсіпорын-өндірушінің дәрілік заттар сапасына қоятын міндетті талаптарын белгілейтін және сериясына, сонымен бірге өндірушінің біркелкілігі мен тұрақтылығын қамтамасыз ететін нормативті-техникалық құжат.

Уақытша аналитикалық нормативті құжат (УАНҚ) – жаңа дәрілік заттың алғашқы өндірістік серияларына жасалатын аналитикалық нормативті құжат.

АНҚ (УАНҚ) дәрілік заттар сапасына бақылау жасайтын сапа көрсеткіштері мен сынақ әдістемелерінің тізімі мазмұндалады және Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопоясы, ҚР аймағында қолдануға рұқсат етілген шетелдік фармакопоялар, сапа көрсеткіштерін регламенттейтін мемлекеттік стандарттар мен басқа да нормативті құжаттар, сонымен бірге дәрілік заттарды орамдау, рәсімдеу және тасымалдау талаптарына сәйкес жасалады.

АНҚ (УАНҚ) енгізілген сапа көрсеткіштері ҚР МФ талаптарынан төмен болмауы тиіс. АНҚ (УАНҚ) өндірісті сапалы, эффективті және қауіпсіз дәрілік заттармен қамтамасыз етуі тиіс.

АНҚ жарамды мерзімі нақты өндірістің технологиялық деңгейіне тәуелді анықталады, бірақ 5 жылдан жоғары болмауы керек.

УАНҚ жарамды мерзімі өндірістің технологиялық үрдісінің өңдеу сатысына тәуелді анықталады, бірақ 3 жылдан аспауы тиіс.

Дәрілік заттардың қауіпсіздігі мен сапасына бақылау жасауда нормативті-техникалық құжаттарды жасау тәртібі

Дәрілік субстанцияға АНҚ (УАНҚ) құрастыру, жасау және безендіру тәртібі

АНҚ дәрілік субстанцияға және құрамында осы субстанциясы бар жаңа дәрілік затқа бір мезгілде жасалады.

Дәрілік субстанцияның сапалық спецификациясы оның физика-химиялық қасиеті және табиғатымен анықталады.

Субстанция атауы латынша, мемлекеттік және орыс тілдерінде, ал халықаралық патенттелмеген атаулары ағылшын немесе орыс тілдерінде жазылады.

Химиялық атауы мен құрылымды формуласы теориялық және қолданбалы химия бойынша Халықаралық одақтың (ИЮПАК) ережесіне сәйкес жазылады.

«Сипаттама» бөлімінде сыртқы түрінің сапалық көрсеткіштері (физикалық жағдайы, түсі, иісі), ауа және жарық әсерінен мүмкін болатын өзгерістері (ылғал тартқыштығы, ауа мен жарық әсеріне төзімділігі) көрсетіледі.

«Ерігіштік» бөлімінде дәрілік субстанциялардың полярлығы әртүрлі еріткіштерде еру қабілеті көрсетіледі.

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/	
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені	80 беттің 73 беті	

«Идентификация» бөлімінде УК- және ИҚ- жұтылу спектрлерінің сипатын көрсетеді, қажет болған жағдайда белсенді затқа тән 2-3 сапалық реакциялар беріледі.

Қайнау температурасы немесе айдаудың температуралық шегі, балқу, қату температуралары, салыстырмалы тығыздық, меншікті оптикалық айналу, меншікті жұтылу көрсеткіші және басқа да физикалық константалар жеке бөлім ретінде беріліп, төменгі және жоғарғы ауытқу шегінің көрсеткіштері өлшем бірлігіне сәйкес көрсетіледі.

«Мөлдірлігі» мен «Түстілігі» бөліміндегі көрсеткіштер ерітіндінің белгілі бір концентрациясы үшін беріледі.

«Қышқылдығы немесе сілтілігі» бөлімінде көрсеткіштерді нормалау концентрациясы 0,01М - 0,1М дейін болатын қышқылдар немесе сілтілер ерітінділері және индикатор көмегімен жүзеге асады. рН бөлімінде сулы көрсеткішті анықтау потенциометриялық әдіспен жүргізіледі.

«Механикалық қосылулар» бөлімінде әдістемені сипаттау және механикалық қосылулардың шекті нормалары келтіріледі. Бұл бөлім парентеральды және көз тамшыларын дайындауда қолданылатын стерильді субстанциялар үшін енгізілген.

«Тектес қоспалар» бөлімінде сақталу жағдайында түзілетін технологиялық сипаты бар немесе жай қоспалар мөлшерін анықтау әдістемесі мен шекті нормалары келтірілген.

«Органикалық еріткіштердің қалдық мөлшері» бөлімі дәрілік субстанциялар өндірісінің соңғы сатысында ұйытты еріткіштер қолданған жағдайлар үшін енгізілген.

«Хлоридтер», «Сульфаттар» бөлімінде өндіріс технологиясымен немесе олардың болмауы керек талаптарымен байланысты рұқсат етілген шегі, хлоридтер мен сульфаттардың мөлшері көрсетіледі.

«Сульфатты күл және ауыр металдар» бөлімінде дәрілік субстанцияның салмағы және сульфатты күл және ауыр металдар қоспасының рұқсат етілген шегі беріледі.

«Күшән» бөлімінде оның рұқсат етілген шегі және болмауы керек талаптарына байланысты рұқсат етілген шегі көрсетіледі.

«Кептіргендегі масса шығыны» және «Су» бөлімінде дәрілік субстанция салмағы, титрлеу соңын Карл Фишер бойынша анықтау әдістемесіне сілтеме және кептіру жағдайы мен кептіргендегі масса шығыны немесе ылғал мөлшерін анықтау көрсетілген.

«Микробиологиялық тазалық» бөлімі стерильді емес дәрілік субстанциялар үшін енгізілген. Бөлімде микроорганизмдерді анықтау әдісі және олардың жіберілетін мөлшері көрсетілген. Егер әдістемеге өзгерістер енгізілсе, онда сипаттама толық жүргізіледі.

«Пирогендер», «Аномальды ұйыттылық», «Әсері гистаминге ұқсас заттар мөлшері» бөлімінде тест-дозалар, жануарлар түрлері, енгізу тәсілі мен бақылау мерзімі берілген.

«Бактериальды эндотоксиндер» бөлімі «Пирогендер» бөлімімен бірге немесе қатар енгізілуі мүмкін.

«Стерильдік» бөлімі өндірісте стерильді дәрілік препараттар дайындауда қолданылатын, стерилдеу сатысына қатыспайтын субстанциялар үшін енгізілген.

«Сандық анықтау» бөлімінде дәрілік субстанция құрамында болатын әсер етуші заттың сандық мөлшерін анықтайтын әдістеме сипатталады.

«Орамдау» бөлімінде:

- бірлік орамдағы (біріншілік, екіншілік, транспорттық) өнім санына байланысты орамдау тәсілдері;
- тығындау тәсілдері (тығындау түрлері мен тәсілдері, герметизация);
- орамдауға қолданылатын біріншілік, екіншілік және транспорттық орамдар мен материалдарға қойылатын талаптар;

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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 74 беті

- ыдыстың түрлері (шыны, картон-қағазды, пластмасса, металды және т.б.);
 - маркасы мен орамдау материалының сортына ҚР нормативті құжаттарында сілтеме жасалады;
 - жазбаны енгізу тәсілдері (өздігінен жабыстырылатын этикеткалар, бояумен және басқа);
 - орамдауда қолданылатын құжаттар тізімі көрсетіледі.
- «Маркировка» бөлімінде:
- маркирлеуді енгізетін орны (биркада, ыдыста, этикеткада және басқа да);
 - маркирлеу мазмұны ҚР МФ және ҚР басқа да нормативті құжаттарының талаптарына сәйкес келуі;

- қауіпсіздікке қойылатын арнайы талаптар (өрт және жарылғыш заттар) жөнетасымалдау, сақтау және қолданудағы қауіпсіздік шаралары (алдын-ала ескерту жазбалары «У», «Өрт қауіпті», «Тастауға болмайды», «Салқындатуға болмайды»).

«Тасымалдау» бөлімінде күшіне енген мемлекеттік стандартқа сілтеме немесе тасымалдаудың басқа да жағдайлары, қажет болса, жүкті арту және түсірудегі ерекшеліктеріне қойылатын талаптар, сонымен бірге тасымалдаудан кейін өнімге назар аудару жағдайлары (мысалы, қолайсыз температурада жеткізілген өнімді белгілі бір уақыт аралығында бөлме температурасында ұстау) келтіріледі.

«Сақтау» бөлімінде өнімнің сапасы мен тауарлық түрін сақтауды қамтамасыз ететін сақтау жағдайлары, қажет болған жағдайда сақтау орны мен сыртқы орта әсерінен қорғау (ылғал, күн сәулесі, ауа, жоғары немесе төмен температура және т.б.) бойынша талаптар көрсетіледі.

Аталған бөлімде келесі кезектілік сақталады: сақтау орны, сақталу жағдайы, қажет болған жағдайда дәрілік заттардың жеке топтарын сақтауға қойылатын арнайы талаптар.

«Сақталу мерзімі/Қайта бақылау кезеңі» бөлімінде келесі бақылауға дейінгі уақыт кезеңі аралығында дәрілік субстанцияның тиісті сақталу жағдайы бойынша АНҚ (УАНҚ) талаптарына сәйкестігі көрсетіледі.

«Фармакологиялық әсері» бөлімінде дәрілік субстанцияның негізгі фармакологиялық әсері көрсетіледі, сондықтан бөлім атауы аталмайды.

АНҚ (УАНҚ) жобаларын сараптамаға және бекітуге ұсыну тәртібі

Арыз берушінің қолы қойылған АНҚ (УАНҚ) жобасы ҚР ДСМ бекіткен ҚР дәрілік заттарды мемлекеттік тіркеу, қайта тіркеу тәртібіне сәйкес тіркеу досьесіне ұсынылады.

АНҚ (УАНҚ) жобалары түсініктеме хатпен бірге жіберіледі. Түсініктеме хат мазмұны төмендегідей болуы тиіс:

- 1) кәсіпорын-өндіруші және дәрілік затты жасаушының (қажет болған жағдайда) атауы;
- 2) дәрілік заттың атауы және құрамы;
- 3) әсер етуші заттың (заттардың) құрылымды және эмпирикалық формуласы және оның салыстырмалы молекулалық массасы;
- 4) синтез және дәрілік затты алу технологиясының, өндіріс үрдісіндегі бақылаудың қысқаша сипаты;
- 5) жобада келтірілген сынау әдістемелерін, сапа көрсеткіштерін, нормаларын және олардың ауытқуларын толық негіздеу;
- 6) жобада қолданылған үлгілер саны мен технологиялық құжаттар туралы мәліметтер;

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 75 беті

- 7) ҚР МФ жалпы талаптарынан ауытқуды негіздеу;
- 8) Жасалған дәрілік заттың жаңалығы немесе түпнұсқалығын көрсету; егер бұл жағдайлар болмаса, онда алдыңғы қатарлы фармакопелардың сәйкес монографиясы негізінде аналогтарымен сапасы бойынша салыстыру;
- 9) Берілген орамдағы дәрілік заттың сақталу мерзімі мен жағдайын тұрақтылығын тексергендігі жөніндегі есебін ұсына отырып, негіздеу,
- 10) Сынау әдістемелерін валидациялау нәтижелері;
- 11) Қолданылған әдебиеттер тізімі.

Түсініктеме хатқа дәрілік затты жасаушы қолын қойып, мөрін басады.

АНҚ (УАНҚ) жобаларын сараптауды ҚР ДСМ бекіткен ұйымдар жүргізеді. жобаларды сараптау нәтижесі бойынша АНҚ (УАНҚ) жобалары толықтыру мақсатында кері қайтарылуы мүмкін.

АНҚ (УАНҚ) жобаларын сараптауда оның ғылыми-техникалық деңгейі мен дәрілік зат сапасына қойылатын заманауи талаптарға сәйкестігіне бағалау жүргізіледі.

Сараптау аяқталған соң АНҚ (УАНҚ) жобалары ҚР ДСМ фармация Комитетіне бекітуге жіберіледі.

АНҚ (УАНҚ) ҚР ДСМ фармация Комитетінің бұйрығымен бекітіліп, тіркеледі және нормативті-техникалық құжаттың Реестріне электронды түрде кезектілік нөмірі тәртібімен енгізіледі.

Қазақстан Республикасында дәрілік заттар сапасына мемлекеттік бақылау жасаудың дамуындағы ең негізгі қадамдардың бірі халықаралық фармакопеларды - Еуропалық, Британдық, АҚШ Фармакопеласы және Неміс гомеопатиялық фармакопеласын мойындау болып табылады. Халықаралық фармакопелаларын Қазақстан аймағында қолдану ҚР ДСМ фармация Комитетінің [№21, 11 ақпан 2004](#) жылғы бұйрығымен іске асады. Қазіргі таңда еліміздегі реттеуші органдар және дәрілік заттарды өндірушілер дәрілік заттар сапасына қойылатын заманауи талаптардан бас тартуға болмайтындығын түсінді. Осы талаптарды қатаң сақтаған жағдайда ғана бәсекеге қабілетті және экспортқа болжамдалған Отандық өндіріспен қамтамасыз етуге мүмкіндік беріледі. Аталған мәселе аймағындағы тенденцияны нақтылы түрде іске асыру дәрілік заттар айналымы саласындағы ұлттық стандарттардың 2006 жылдың желтоқсан айында жасалуы мен бекітілуі болып табылды:

- Тиісті зертханалық тәжірибе (GLP);
- Тиісті клиникалық тәжірибе (GCP);
- Тиісті өндірістік тәжірибе (GMP);
- Тиісті дистрибьюторлық тәжірибе (GDP);
- Тиісті дәріханалық тәжірибе (GPP).

ҚР Мемлекеттік фармакопеласы

ҚР Мемлекеттік фармакопеласы – ДЗ жалпы және жеке фармакопелалық мақалаларының заңды құқыққа ие жиынтығы. Дәрілік заттардың талдауы мен сақталуы кезінде қолданылатын стандарттар мен нормативтер провизорлар, дәрігерлер, сонымен бірге, дәрілік заттарды зерттейтін, сақтайтын және қолданатын ұйымдар мен мекемелер үшін міндетті құжат болып табылады.

ЕФ принциптері, әдістері мен әдістемелеріне негізделіп жасалған ҚР МФ жасау:

- республика нарығына келіп түскен дәрілік заттардың жоғарғы сапасын;
- Отандық фармацевтикалық өнеркәсіпке тиісті өндірістік тәжірибе талаптарын енгізуді күшейтуді;

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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 76 беті

- фармацевтикалық нарықты күдік тудыратын және әртүрлі фальсификациялы өнімдерден қорғау;
- түпнұсқалы дәрілік заттар, оның ішінде Отандық өсімдік шикізатынан дәрілік заттар жасау бойынша ғылыми зерттеу жұмыстарының дамуын қамтамасыз етеді.

ҚР Мемлекеттік фармакопеясы туралы

«Дәрілік заттар туралы» Заңға сәйкес ҚР МФ – тіркелген және қолдануға рұқсат алған дәрілік заттардың сапасы мен қауіпсіздігін нормалайтын мемлекеттік стандарттар мен ережелер жиынтығы.

ҚР МФ жасау барысында келесі тәртіп белгіленді:

- Концепцияны жасау және жасаудың негізгі кезеңдерін анықтау;
- Методология және ғылыми научных подходов;
- Техникалық спецификациясын жасау және оны экономикалық тұрғыда негіздеу;
- Қызметтерді мемлекеттік сатып-алу жөнінде келісім-шарт жасау;
- Орындаушылар категориясын және олардың функциональды міндеттерін анықтау;
- Редакциялық алқалар құрамы мен ұйым-қатысушыларды анықтау;
- Құжаттарды енгізу тәртібін анықтау.

ҚР МФ мәтіні екі тілде мазмұндалған:

- Мемлекеттік тілде – қазақ тілі;
- Қазақ тілімен тең дәрежеде ресми түрде қолданылатын тіл – орыс тілі.

Мемлекеттік фармакопея 2 томнан тұрады. Бірінші томда жалпы фармакопеялық мақалалар берілген. Екінші томда жеке фармакопеялық мақалалар мазмұндалған (монографиялар). Екінші томның басылымға шығу мерзімі 2009 жылға қарастырылған.

Жалпы фармакопеялық мақалаларда төмендегі бөлімдерге жалпы талаптар берілген:

- Сынау әдістері;
- орамдау материалдары мен контейнерлер;
- реагенттер;
- сапа көрсеткіштері;
- дәрілік түрлер;
- дәрілік өсімдік шикізатының морфологиялық топтары;
- медициналық иммунобиологиялық препараттар.

Жеке фармакопеялық мақалалар (монографиялар) сапалық көрсеткіштерге қойылатын қажетті талаптарды регламенттеп, сапасын бақылау мақсатында сынау әдістемелерін анықтайды:

- Дәрілік субстанциялар;
- Қосалқы заттар;
- Дәрілік препараттар;
- Дәрілік өсімдік шикізаты;
- медициналық иммунобиологиялық препараттар.

Иллюстративті материал:

- презентация Microsoft Power Point.

**Ұсынылған әдебиеттер
негізгі:**

қазақ тілінде:

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 77 беті

1. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы».-2008.-Том 1.592б.
2. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2009.-Том 2.-792б.
3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы».-2014.-Том 3.- 864б.
4. Дәріс кешені "Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы" пәні бойынша : дәріс кешені = Лекционный комплекс по дисциплине "Химия и технология синтетических лекарственных веществ" : лекционный комплекс / Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент : ОҚМФА, 2015. - 223 бет с

орыс тілінде:

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том1.-592с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».- 2014.- Том 3. - 864 с.
4. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Уч.пос.-Шымкент.-2012.-270с.
5. Машковский М.Д. Лекарства XX века.- М.: Новая волна, 1998.-319с.
6. Рубцов М.В., Байчиков А.К. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971.-281с.
7. Майофис Л.С. Химия и технология химико-фармацевтические препараты. Л.: Медицина, 1964. - 668с.
8. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. - М.Мир, 1964.- 660с.
9. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. - М.: Медицина, 1983.- 272с.
10. Пассет Б.В., Воробьева В.Я. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. М.: Медицина, 1977.-189с.
11. Пассет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ. М.: изд.дом «ГЗОТАР-МЕД», 2002.-367
12. Граник В.Г. Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты. Монография. М.: «Вузовская книга», 3-е изд.-2015.- 408с.
13. Фармацевтическая химия: учебник/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.- 467с.
14. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: практикум/ под редакцией Г.В.Раменской.- М.: Лаборатория знаний, 2016.-352с.

электронды ресурстар:

1. Дайсон, Г. Химия синтетических лекарственных веществ [Электронный ресурс] : пер. с англ. / Г. Дайсон, П. Мей. - Электрон. текстовые дан. (14,3 Мб). - М. : Мир, 1964. - 1 эл.

қосымша:

2. Новикова Е.В., Иозеп А.А. Интенсификация процессов химического синтеза биологически активных веществ: методические указания для студентов IV курса ФПТЛ. - Санкт-Петербург: Изд.СПХФА. 2008.- 84с.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 78 беті

3. Флисюк Е.В., Смехова И.Е., Русак А.В. и др. Консерванты в технологии лекарственных препаратов: учебно-методическое пособие.- СПб.: Изд-во СПХФА - 2013. - 64 с

Бақылау сұрақтары

1. Дәрілік заттарды стандарттау саласындағы қандай нормативті-құқықтық актілерді білесіз?
2. Дәрілік заттарды стандарттау дегеніміз не?
3. Дәрілік заттардың сапа стандарты дегеніміз не?
4. Дәрілік заттардың қауіпсіздігі мен сапасына бақылау жасауда нормативті-техникалық құжаттарды жасау тәртібі
5. ҚР Мемлекеттік фармакопеясы дегеніміз не?
6. Дәрілік заттар сапасын қамтамасыз ету қалай жүргізіледі?

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/
«Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		80 беттің 79 беті

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы және технологиясы» пәні бойынша дәріс кешені		044 -55/ 80 беттің 80 беті