

ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – I» пәнінен дәріс кешені	044-55/ 143 беттің 1 беті



ДӘРІСТЕР ЖИЫНТЫҒЫ

Пәні:	Фармацевтикалық химия-1
Пән коды:	FN 4304-1
ББ атауы және шифры:	6B10106 - «Фармация»
Оқу сағаты/кредит көлемі:	150 сағат/5 кредит
Оқу курсы мен семестрі:	4/VII
Дәріс көлемі	15

Шымкент, 2025

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

Дәріс кешені «Фармацевтикалық химия-1» пәнінің жұмыс оқу бағдарламасына (сиплабусқа) сәйкес әзірленген және кафедра мәжілісінде талқыланды.

Хаттама №25а, 26.06.2025 ж

Кафедра меңгерушісі, профессор



Ордабаева С.К.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 3 беті

М А З М Ұ Н Ы

№ п/п	Дәріс тақырыбтары	Стр.
1	Циклические и алициклические соединения. Производные адамантана.....	4
2	Производные циклогексенизопреноидных соединений и производные циклогексанолтиленгидриндановых соединений	11
3	Ароматические соединения. Фенолы и их производные.....	20
4	Производные хинонов	20
5	Производные п- и м-аминофенола.....	40
6	Ароматические кислоты и их производные.....	48
7	Ароматические аминокислоты и их производные..	55
8	Производные диметилфенилацетамидов.....	63
9	Производные фенолокислот, фенилуксусной и фенилпропионовой кислот.....	71
10	Оксифенилалкаламины и их производные: синтетические аналоги катехоламинов.....	
11-12	Бензолсульфаниламиды и их производные	85
13	Кислородсодержащие гетероциклы. Производные фурана и 5-нитрофурана	102
14	Производные бензопирана: кумарины.....	113
15	Производные хромановых и фенилхромановых соединений.....	122

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 4 беті

Дәріс №1

Тақырыбы: Циклдік және алициклді қосылыстар. Статиндер.

Адамантан туындылары

Мақсаты: нормативтік құжаттаманың талаптарына, дәрілік заттардың сапасын регламенттейтін мемлекеттік қағидаттар мен ережелерге сәйкес әзірлеудің, алудың, сақтаудың және қолданудың барлық кезеңдерінде статиндер мен адамантан туындыларын фармацевтикалық талдау туралы білім алушылардың білімін қалыптастыру.

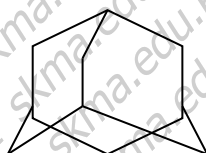
Дәріс тезистері

Жоспар:

- Адамантан туындылары-мидантан, ремантадин және олардың салыстырмалы сипаттамасы, талдау әдістері.
- Статиндер. Құрылымы, физика-химиялық сипаттамалары
- Статин негізіндегі жаңа бірегей дәрілік препараттарды жасау перспективалары.
- Статиндердің дәрілік препараттарының сапасын бақылау және стандарттау әдістері.

Қазіргі уақытта шетелде адамантан туындыларына үлкен қызығушылық бар. Бельгия, Жапония, Швейцария және әсіресе АҚШ әртүрлі құрылымдардың адамантан туындыларын және әртүрлі фармакологиялық қасиеттерді (вирусқа қарсы, седативті, антипсихотиктер, холеретикалық препараттар және т.б.) патенттейді.

"Адамантан" атауы гректің "адамант" сөзінен шыққан, ол гауһар немесе қайтымсыз дегенді білдіреді. Ол $C_{10}H_{16}$ жалпы формуласының циклдік көмірсутегі болып табылады және құрылымы бойынша Гауһар тор тәрізді молекуланың қаңқасы бар трициклодекан болып табылады:



Адамантан молекуласы бір-бірімен байланысқан 3 циклогексан сакиналарынан тұрады, осылайша сфералық пішінді симам, симметриялы молекула түзіледі.

Адамантанның өзіндік құрылымы оның ерекше физика-химиялық қасиеттерін анықтайды. Мәселен, мысалы, мұндай көмірсутектер үшін ерекше t балку (269) бар және сонымен бірге молекуланың сфералық

ÖNTÜSTİK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 5 беті

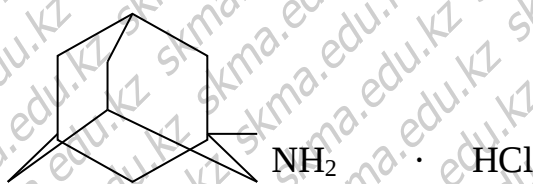
формасы оның құбылмалылығын анықтайды. Ол бөлме температурасында оңай сублимацияланады, камфор тәрізді иісі бар және октаэдр тәрізді кристалдарға айналады. Химиялық жағынан адамантан аз реактивті қосылыс. Оны 1933 жылы Ланд пен Махагек мұнайдан бөліп алды. 1941 жылы оның құрылымы дәлелденді, ал 1959 жылы синтезге алғашқы патент алынды. 1964 жылдан бастап фирма адамантанға деген қызығушылық артты Дьюпон (АҚШ) тұмауға қарсы вирусқа қарсы агент ретінде нарыққа 1-аминоадамантан гидрохлоридін шығарды. Әдеби деректерден адамантил радикалдары қазіргі уақытта әртүрлі құрылымдарға енгізілетіні белгілі. Оларды енгізу қосылыстардың фармакологиялық әсерін өзгертетіні анықталды. Мәселен, мысалы, адамантан радикалын пеницилли молекуласына енгізу.

Препараттар

1. Midantanum

1-аминоадамантан гидрохлориді

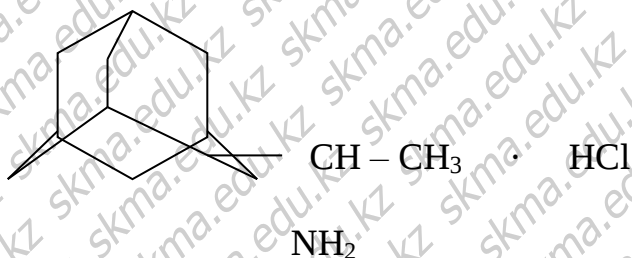
Синонимдер: Adamantin, Amandin, Veregit, Paramantin және т.б.



2. Remantadinum

α – метил – 1- адамантил – метиламино гидрохлорид немесе 1 – (α – аминозтил) – адамантан гидрохлориді

Синонимдер: Meradan, Rimantadini hydrochloride, Rimantadine.



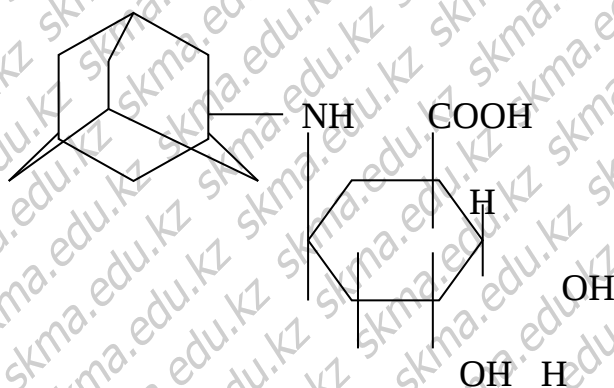
ХИМИЯЛЫҚ ҚҰРЫЛЫМНЫҢ ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ӘСЕРМЕН БАЙЛАНЫСЫ.

Мидантан бастапқыда А-2 типті тұмау вирустарына қарсы тиімді вирусқа қарсы агент ретінде ұсынылды. Болашақта оның паркинсонизмдегі тиімділігі анықталды. Паркинсонизмді емдеудегі мидантанның емдік әсер

QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 6 беті

ету механизмі нейрондық деполардан допаминнің бөлінуін ынталандыратындығымен және допаминергиялық рецепторлардың медиаторға (допаминге) сезімталдығын арттыратындығымен түсіндіріледі. Мидантан-тез әсер ететін препарат, әсері емдеудің алғашқы күндерінде пайда болады.

NH₂ тобын кез – келген қосылысқа енгізу фармакологиялық әсерді күшейтеді – қосылысқа паралитикалық әсер береді, ОЖЖ-ге депрессиялық әсер етеді, қосылысқа уыттылық береді. Вирусқа қарсы белсенділікті адамантан циклінің өзі анықтайтын сияқты. Мидантанда паркинсонға қарсы әсер вирусқа қарсы әсер етеді. Мидантанның уыттылығы NH₂ тобындағы Н атомын глюкурон қышқылының қалдығымен алмастыру арқылы жойылады – глудантан препараты алынады – мидантанмен салыстырғанда аз уытты, глюкурон қышқылының қалдығын енгізу қан – ми тосқауылынан өтуді жақсартады.

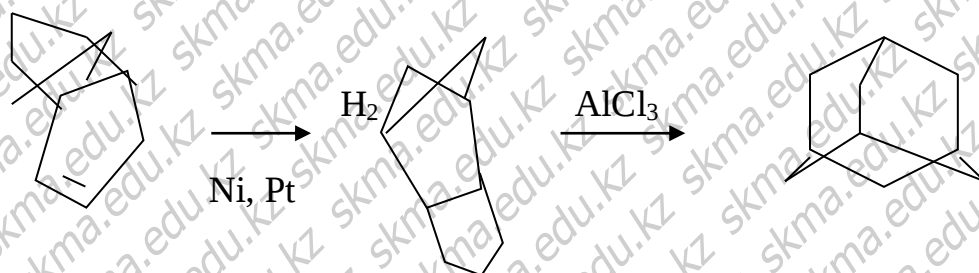


Ремантадиннің вирусқа қарсы әсері басым. Бұл әртүрлі А тұмауы вирустарына, әсіресе А-2 тұмауына қарсы тиімді. NH₂ тобы препараттың паралитикалық әсерін төмендететін алкил радикалы әсер ететін бүйірлік тізбекте орналасқан.

Адамантанның барлық туындылары (мидантан, ремантадин, глудантан) тамақтан кейін қолданылады, өйткені NH₂ тобының болуына байланысты аммиак сияқты асқазанға тітіркендіргіш әсер пайда болады.

СИНТЕЗ.

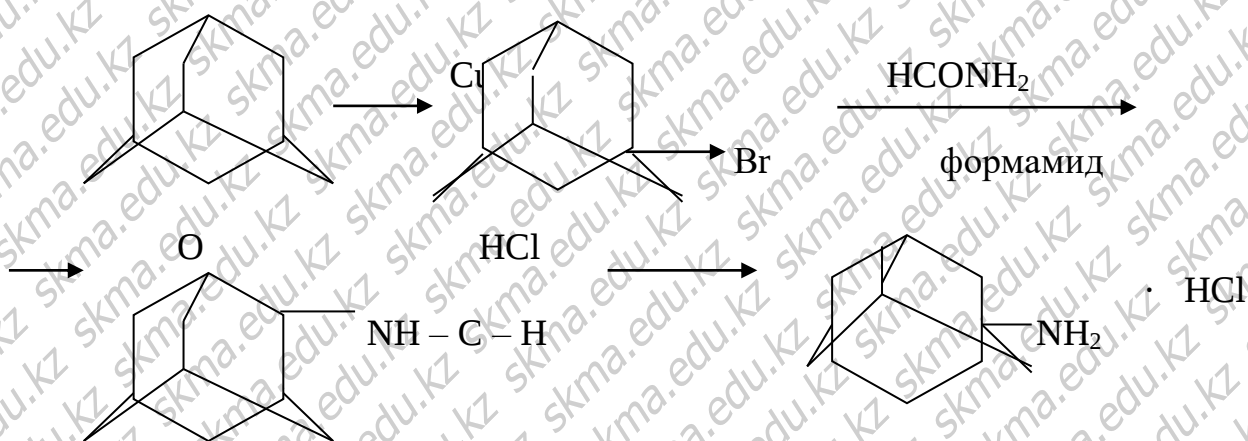
Латвия Ғылым академиясының Органикалық синтез институтында жасалған. Адамантан 20 атм сутегі қысымында никель катализаторының қатысуымен дициклопентадиеннен алынады.



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 7 беті

Эндо-триметилен норборананның изомерленуі оны $AlCl_3$ -пен $180-190^\circ C$ температурада $15-20$ сағ қыздырғанда жүргізіледі.

Одан әрі адамантаннан оның туындылары алынады мидантан және ремантадин арқылы 1 - бром-адамантан. Si катализаторының қатысуымен CCl_4 -те Адамантан Br_2 бромдалған.



1-бромадамантан формамидпен әрекеттескенде, Лейкарт реакциясы бойынша 1-формаминоадамантан алынады, ол NSL-мен гидролизденіп, 1 – аминаодамантан гидрохлорид-Мидантанға айналады.

Ремантадин

1 - бромадамантан CO_2 карбоксилденеді, ол Олеум құмырсқа қышқылымен әрекеттескенде түзіледі. Алынған адамантан қышқылы тионилхлоридпен өңделеді, хлорангидрид алынады. Хлорангидроид этоксимагний малон эфирімен әрекеттескенде, содан кейін гидролиз және декарбоксилдену арқылы 1-ацетиладамантан алынады, ол формамидпен құмырсқа қышқылымен тотықсыздандырғыш аминизациядан өтеді. Қышқыл гидролиз жағдайында ремантадин HCl -мен алынады.

Алу әдісіне сүйене отырып, қоспалар болуы мүмкін: арнайы қоспалар – синтездің жартылай өнімі және ыдырау өнімі – FS бойынша TSH (ремантадин) анықталады. $\lambda=254nm$ кезінде ультракүлгін сәуледе флуоресценция қабілетін ескере отырып, "Силуфол 254" пластиналары стационарлық фаза ретінде қолданылады. адамантан циклі. Оның ультракүлгін сәуледегі флуоресценциясын анықтаудан басқа, ремантадин NH_2 тобы бойынша нингидрин реактивімен анықталады. Жылжымалы фаза ретінде полярлы емес элюент хлороформ-этанол (25:5) қолданылады, өйткені ремантадин полярлы қосылыс болып табылады. Ремантадинге арналған ФМ ремантадин алудың соңғы сатысында пайда болуы мүмкін NH_4Cl қоспасын анықтауды қамтамасыз етеді.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 8 беті

Ерітіндінің мөлдірлігі мен түсі, сульфаттар, ауыр металдар, кептіру кезінде массаның жоғалуы тексеріледі.

ӨЗІ ЕКЕНДІГІ

1. Cl^-
2. адамантан циклі УК–, ИҚ – спектрлер арқылы.
3. мидантан - NH_2 – тобы арнайы 2-нитроиндандион-1,3 реактивпен және NaOH гидролизден кейін $\text{NH}_3\uparrow$ бөлу бойынша
4. Ремантадин бүйірлік тізбектегі NH_2 –тобы - нингидринмен, Na - нитропруссидімен аминқышқылдарына тән реакция.

САНДЫҚ АНЫҚТАУ

Сулы емес титрлеу әдісі әлсіз негіздер ретінде. Препараттар алдын-ала кептіріледі. $\text{Hg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ қатысуымен сірке қышқылы ортасында HClO_4 ерітіндісімен 0,1N титрленеді. Препараттардың негізгі қасиеттерін күшейтетін CH_3COOH протогенді еріткішін қолданыңыз.

Статиндер

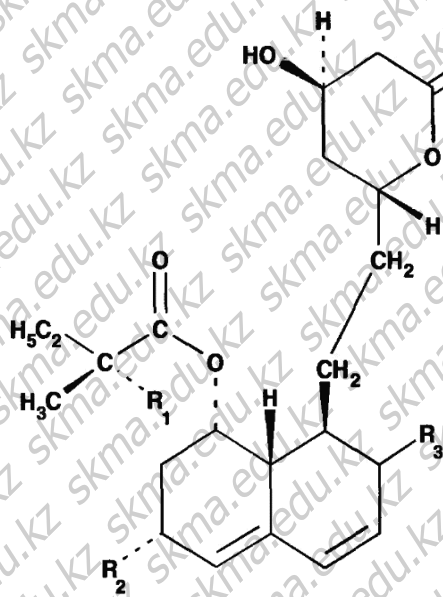
Гиполипидемиялық препараттардың бұл тобы (салыстырмалы түрде жақында ашылған - 1987) холестерин биосинтезінің (мевалонаттың түзілуі) бастапқы және аралық сатыларын катализдейтін 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим-а редуктазасын (ГМГ-КоА редуктаза) тежейді. Мұндай әсер ету механизмінің алғашқы препараттары ловастатин (мевакор) және симвастатин болды. Олардың екеуі де күрделі химиялық құрылымға ие. Ловастатин (*Aspergillus terreus* саңырауқұлақ штаммынан оқшауланған) организмде белсендіріледі - бета-оксикышқыл түзеді, ол ГМГ-коА редуктазасын бәсекеге қабілетті тежейді.

Статиндер (вастатиндер) туралы алғашқы ақпарат 1987 жылы пайда болды. Олар 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермент а-редук-жамбас (ГМГ-КоА-редуктаза) ферментінің қызметін блоктайды. Соңғысы холестерин биосинтезінің бастапқы және аралық кезеңдерін катализдейді. Бастапқыда саңырауқұлақ метаболизмі өнімдерінен (рифомицеттер), атап айтқанда *Aspergillus terreus* штаммынан алынған: ловастатин және симвастатин. Содан кейін статиндердің химиялық құрылымы бойынша басқа табиғи және олардан біршама ерекшеленетін синтетикалық аналогтары: правастатин, флувастатин және т. б.

Ловастатин мен симвастатин-бұл дәрі-дәрмектер, яғни олардың өздері гиполипидемиялық белсенділікке ие емес, бірақ организмде ГМГ-КоА редуктазасының бәсекеге қабілетті ингибиторы болып табылатын бос β -оксикышқылға дейін метаболизденеді.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 9 беті

Общая формула статинов:



Химиялық құрылымы бойынша ловастатин мен симвастатин бір-біріне өте ұқсас. Ловастатиннен айырмашылығы симвастатин молекуласы R1 позициясында қосымша метил тобын қамтиды (кесте).

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Lovastatin — ловастатин (Мевакор)		Белый или почти белый кристаллический порошок. Удельное вращение от +325° до +340° (0,5%-ный раствор в ацетонитриле)
Simvastatin — симвастатин (Зокор)		Белый или почти белый кристаллический порошок. Удельное вращение от +285° до +300° (0,5%-ный раствор в ацетонитриле)

Ловастатин мен симвастатин іс жүзінде суда ерімейді. Ловастатин метанол мен этанолда аз ериді, хлороформда оңай ериді, ацетонда ериді. Симвастатин дихлорметанда өте оңай ериді және этанолда оңай ериді.

Ловастатин мен симвастатиннің ИҚ және ультрафиолет спектрлері сәйкес стандартты үлгідегі спектрдің сіңіру жолақтарымен толық сәйкес

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 10 беті

келуі керек. Ловастатин спирт ерітіндісінің ультракүлгін спектрлері 230, 238, 246 нм максимумдарға және 233 және 243 нм минимумдарға ие.

TSH әдісімен бөгде қоспалар анықталады. Олардың жалпы мазмұны – 1% - дан аспайды, әрқайсысы жеке-қоспалар сомасынан 3% - дан аспайды. Қалдық еріткіштер GZH әдісімен анықталады. Этил спирті-0,8% - дан аспайды, изобутилацетат-0,04% - дан аспайды.

Сандық түрде ловастатин мен симвастатин HPLC әдісімен анықталады (98,5-тен 101% - ға дейін). Анықтаманы орындау үшін еріткіш ретінде ацетонитрилді қолдана отырып, әрқайсысы үшін екі жұмыс ерітіндісі және үш стандартты ерітінді дайындалады. Таблеткаларда ловастатиннің мөлшері 246 нм-де максималды сіңіру кезінде спектрофотометикалық түрде анықталады.

Вастатиндер в тізімі бойынша салқын, жарықтан қорғалған жерде 8°C жоғары емес температурада сақталады.

Ловастатин мен симвастатин атеросклероз гиперлипидемиясын емдеу үшін қолданылады. Олар қан плазмасындағы жалпы холестеринді және төмен және өте төмен тығыздықтағы липопротеидтердің концентрациясын төмендетеді, жоғары тығыздықтағы липопротеидтердің концентрациясын орташа жоғарылатады. Таблетка түрінде шығарылады: ловастатин 0,1; 0,2 және 0,4 г; симвастатин 0,01; 0,02 және 0,04 г, өйткені соңғысы жоғары белсенділікті көрсетеді.

Иллюстрациялық материал:

- кестелер;
- Microsoft Power Point презентациясы.

Әдебиет: Қосымша 1

Бақылау сұрақтары:

1. Адамтан туындылары қандай препараттарды білесіз?
2. Адамтан туындыларына қандай тән сәйкестендіру реакциялары жүргізіледі?
3. Адамтан туындылары медицинада қалай қолданылады?
4. Статиндер дегеніміз не, олардың құрылымының негізі неде
5. Медицинада статиндер тобынан қандай препараттар қолданылады, олар қандай фармакологиялық әсерге ие?
6. Статин препараттарының құрылымы, физика-химиялық сипаттамалары.
7. Статиндік препараттар үшін қандай талдау әдістері қолданылады?

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 11 беті

Дәріс №2

Тақырыбы: циклогексенилизопреноидты қосылыстардың туындылары және циклогексанолтиленгидриндан қосылыстарының туындылары

Мақсаты: білім алушылардың дәрілік заттардың физикалық және химиялық қасиеттері туралы циклогексенилизопреноидты қосылыстар мен циклогексанолтиленгидринданды қосылыстардың туындылары, оларды зерттеудің фармакопоялық әдістері туралы білімдерін қалыптастыру.

Дәріс тезистері

Жоспар:

1. ЦИКЛОГЕКСЕНИЛИЗОПРЕНОИДТЫ қосылыстардың туындыларын

ДЗ талдау:

- алу әдістері;
- физикалық қасиеттері, ерігіштігі;
- химиялық қасиеттері, талдау әдістері.

2. ЦИКЛОГЕКСАНОЛТИЛЕНГИДРИНДАН қосылыстарының туындыларын LS талдау:

- алу әдістері;
- физикалық қасиеттері, ерігіштігі;
- химиялық қасиеттері, талдау әдістері.

Витаминдер (лат. vita-life) - әртүрлі химиялық сипаттағы шағын молекулалы органикалық қосылыстар. Адам мен жануарлар дәрумендерді өсімдік немесе жануар тектес тағамдардан алады. Ішінара дәрумендерге деген қажеттілік, әсіресе күйіс қайыратын жануарларда, олардың ішек микрофлорасымен синтезделуі арқылы қанағаттандырылады. Витаминдер метаболизмді реттейді, олардың көпшілігі ферменттердің құрамдас бөліктері. Басқа тағамдық заттардан айырмашылығы, олар тіндердің құрылымына кірмейді және организм энергия көзі ретінде пайдаланбайды. Дәрумендердің толық болмауымен дамיתын аурулар витамин тапшылығы деп аталады, олардың жеткіліксіз түсуімен - гиповитаминоздар, артық - гипервитаминоздар. А және гиповитаминоздың себептері экзогендік және эндогендік болып бөлінеді. Біріншісіне витаминдердің жеткіліксіз жеткізілуі немесе олардың тағамда толық болмауы жатады. Эндогендерге кейбір физиологиялық және патологиялық жағдайларда дәрумендерге деген қажеттіліктің жоғарылауы жатады. Витаминдердің әріптік классификациясы бар; физиологиялық әсерге байланысты (антирахитикалық – вит. D); физикалық жіктеу, онда олар екі топқа бөлінеді: майда еритін (A, D, E, K) және суда еритін (B, C, N және т.б. топтары); химиялық құрылымы бойынша,

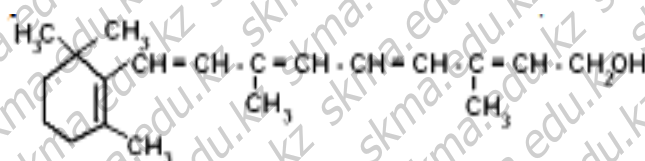
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 12 беті

яғни олардың молекуласына кіретін органикалық қосылыстардың табиғаты бойынша: алифатты, алициклді, хош иісті және гетероциклді қатарлар.

АЛИЦИКЛДІ ҚАТАРДАҒЫ ВИТАМИНДЕР

1. Циклогексенизопреноидты витаминдер:

Ретинол (Ретинолум), аксерофтол, вит А



Құрамында алкоголь немесе альдегид топтары бар тетраенол тізбегімен байланысты триметилциклогексен циклі бар. Табиғи ретинол-трансизомер.

А кешенінің витаминдерін алудың негізгі көзі – гидролиз арқылы балық бауырынан. Синтетикалық түрде ацетиленнен, ацетоннан және т.б., биотехнологиялық тұрғыдан – βкаротиннен каротиндегидрогеназа ферментімен алуға болады. Ретинол ацетаты МФ-ға енгізілген.

Зерттеу материалы: ретинол ацетаты және балық майы ерітінділері

Реактивтер мен жабдықтар: хлороформ, концентрацияланған күкірт қышқылы, сурьма хлориді ерітіндісі, пробиркалар.

Талдау барысы:

1. Құрғақ түтіктегі балық майының аз мөлшерін 5-6 тамшы хлороформда ерітіп, 1-2 тамшы концентрацияланған күкірт қышқылын қосыңыз. Қызыл-қоңырға айналатын күлгін бояудың пайда болуын белгілеңіз.

2. Сипаттама: 54-58°C балқу температурасы бар ақ немесе бозғылт сары кристалдар, суда ерімейді, органикалық еріткіштерде (95% алкоголь, хлороформ, эфир) және май қышқылдарында ериді.

3. Түпнұсқалық хлороформды ерітіндідегі сурьма (III) хлоридімен түсті реакциямен белгіленеді. 620 НМ аймағында Жарық сіңіру максимумымен қарқынды көк түске боялған молекулааралық кешен пайда болады. Осы реакцияның көмегімен оны спектрофотометриялық немесе фотоколориметриялық әдіспен абсолютті спиртте сандық анықтау жүзеге асырылады: - 1 мг препарат 1 мл хлороформда ерітіледі. Ерітіндіге 5 мл сурьма хлориді ерітіндісі қосылады (көк бояу).

4. Сандық анықтама: абсолютті спиртте (немесе циклогександа) 326 нм – де МФ-спектрофотометриялық.

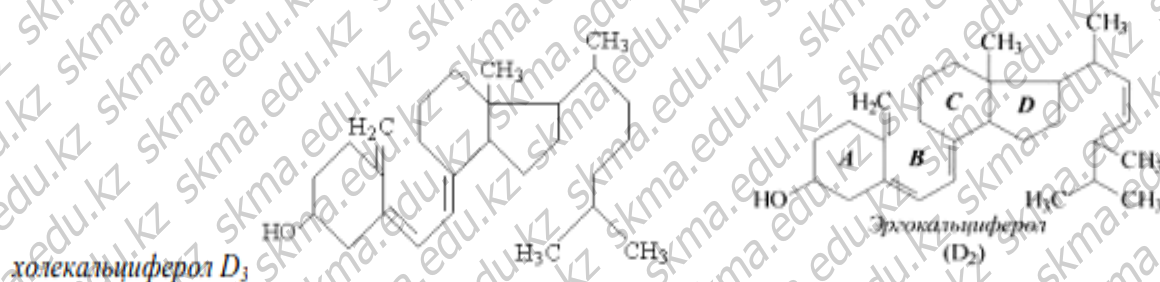
Сақтау: дәнекерленген ампулаларда, қараңғы жерде, 5°C-тан аспайтын температурада (өйткені ол оңай тотығады). Майдағы ретинол ерітінділері в тізімі бойынша жоғарыға толтырылған, тығындалған қызғылт сары түсті, 10°C жоғары емес температурада сақталады.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 13 беті

Қолданылуы: а-, гипо – және витамин тапшылығы, тері, көз, ас қорыту органдарының аурулары кезінде.

2. Циклогексанолэтиленгидриндан витаминдері: *Кальциферол (Cholecalciferolum), D* дәрумені

D2 және D3 табиғи дәрумендері балықтың бауыры мен май тінінде және жұмыртқаның сарысы, уылдырық, май, сүтте аз мөлшерде кездеседі. Химиялық құрылымы бойынша бұл циклопентанпергидрофенантреннің туындылары. А және С сақиналары цис-транс изомериясына мүмкіндік беретін екі экзоциклді қос байланыс арқылы байланысады. Табиғи кальциферолдар транс конфигурациясы:



Холекальциферол (D3) провитамині холестерин, эргокальциферол ашытқыдан экстракция арқылы алынатын эргостерол болып табылады. Емдеу тәжірибесінде эргокальциферол туындылары алынады: эргокальциферол, дигидротахистерол, оксидевит.

Бұл препараттар іс жүзінде суда ерімейді, оңай ериді немесе этанолда ериді (дигидротахистерол). Қиын және баяу (эргокальциферол орташа) — өсімдік майларында.

ФС препараттарының түпнұсқалығын тексеру 240-280 НМ аймағындағы этанол ерітінділерінің ультракүлгін сіңіру спектрін өлшеу арқылы жүзеге асырылады. Ультракүлгін спектрофотометрия эргокальциферол мен оксидевитті (265 нм), дигидротахистеролды (251 нм) сандық анықтау үшін қолданылады. Еріткіш-этанол. Препараттардың құрамын есептеу ГСО-ға қатысты жүзеге асырылады.

Эргокальциферолды анықтауға арналған реактив-сурьма (III) хлоридінің ерітіндісі, сарғыш-сары бояу түзіледі. ГФ эргокальциферолға реакция жасаған кезде реактивке 2% ацетилхлорид қосуды ұсынады (сарғыш-сары бояу пайда болады).

Препараттар в тізімі бойынша герметикалық тығындалған, толтырылған қызғылт сары шыны бөтелкелерде, құрғақ, жарықтан қорғалған жерде, 10 °С-тан аспайтын температурада сақталады.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 14 беті

Зерттеу материалы: кальциферол ерітінділері (Ergocalciferolum, D2) және балық майы

Реактивтер мен жабдықтар: хлороформ, анилин реактиві (анилиннің 15 бөлігі және концентрацияланған тұз қышқылының 1 бөлігі), ацетилхлоридтің 2% ерітіндісі, пробиркалар. Талдау барысы:

1. Балық майының аз мөлшеріне 1-2 тамшы анилин реактивін қосып, араластырыңыз және қыздырыңыз. Қызыл-қоңыр бояудың пайда болуын белгілеңіз.

2. Сипаттама: иіссіз ақ кристалды ұнтақ, ауа оттегі мен жарықтың әсерінен оңай ыдырайды, ерекше айналуы бар. Ол майлы ерітінді түрінде қол жетімді-Solutio Ergocalciferoli oleosa 0,125%-ашық сарыдан қою сарыға дейінгі мөлдір майлы сұйықтық, иіссіз. Препарат суда ерімейді, органикалық еріткіштерде жақсы ериді, өсімдік майларында қалыпты.

3. Түпнұскалық ГСО және химиялық әдіспен ИҚ спектрі бойынша белгіленеді-сурьма (III) хлоридімен реакция сарғыш-сары түсті болады: 1 мг препарат 1 мл хлороформда ериді. Ерітіндіге 5 мл сурьма хлориді қосылады. ФМ үшін ацетилхлоридтің 2% ерітіндісін қосу ұсынылады (сарғыш-қызғылт бояу пайда болады).

4. ЖФМ 42-0067-07 бойынша микробиологиялық тазалыққа арналған препараттың тазалығы, 160 бет ГФХІІ, ЖҚХ әдісімен бөгде қоспалардың, қалпына келтіретін заттар мен эргостеролдың, ГСХ әдісімен – қалдық еріткіштердің (метанол) болуы, тахистеролға ұқсас заттарға сынақтар жүргізеді.

5. ФМ бойынша сандық анықтау: құймақтағы ультракүлгін сіңіру бойынша 265 НМ толқындар; сурьма хлориді мен ацетилхлоридпен реакция негізінде фотоколориметриялық түрде анықтауға болады. Сақтау: В тізімі бойынша; қызғылт сары түсті толтырылған, тығындалған бөтелкелерде, 10°С-тан аспайтын температурада қолдану: организмдегі фосфор мен кальций алмасуын реттеуге арналған витамин.

Иллюстрациялық материал:

- кестелер;
- Microsoft PowerPoint презентациясы.

Әдебиет: 1-Қосымша

Бақылау сұрақтары:

1. Сіз қандай препараттарды, циклогексенилизопреноидты қосылыстардың туындыларын және циклогексанолтиленгидриндан қосылыстарының туындыларын білесіз?

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 15 беті

2. Препараттарға, циклогексенилизопреноидты қосылыстардың туындыларына және циклогексанолтиленгидриндан қосылыстарының туындыларына қандай тән сәйкестендіру реакциялары жүргізіледі?
3. Дәрі-дәрмектер, циклогексенилизопреноидты қосылыстардың туындылары және циклогексанолтиленгидриндан қосылыстарының туындылары медицинада қалай қолданылады?
4. Витаминдер дегеніміз не, олардың құрылымының негізі неде?
5. Медицинада циклогексенилизопреноидты қосылыстар мен циклогексанолтиленгидриндан қосылыстарының туындылары тобынан қандай препараттар қолданылады, олар қандай фармакологиялық әсерге ие?
6. Циклогексенилизопреноидты қосылыстардың және циклогексанолтиленгидриндан қосылыстарының туындыларының құрылымы, физика-химиялық сипаттамалары.
7. Циклогексенилизопреноидты қосылыстардың туындылары мен циклогексанолтиленгидриндан қосылыстарының туындылары үшін қандай талдау әдістері қолданылады?

QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 16 беті

Дәріс №3-4

Тақырыбы: Ароматтық қосылыстар. Фенолдар, хинондар және олардың туындылары

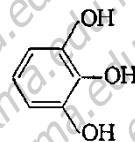
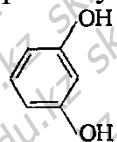
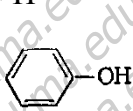
Максаты: фенолдардың, хинондардың және олардың туындыларының дәрілік заттардың физикалық және химиялық қасиеттері, оларды зерттеудің фармакопоялық әдістері туралы білім алушыларда білім қалыптастыру.

Дәріс тезистері

Жоспар:

1. Кіріспе. Фенол - биологиялық белсенді қосылыстар алудың негізі ретінде:
 - жалпы физикалық және химиялық қасиеттері;
 - жалпы сәйкестендіру реакциялары;
 - сандық анықтаудың жалпы әдістері.
2. Фенол туындыларын ІS талдау:
 - алу әдістері;
 - физикалық қасиеттері, ерігіштігі;
 - химиялық қасиеттері, талдау әдістері.
3. ДЗ, хинон туындыларын талдау:
 - синтетикалық суда еритін аналогы-викасол.
 - құрылым мен биологиялық белсенділік арасындағы байланыс;
 - физикалық және химиялық қасиеттері, талдау әдістері.

Фенолдар термині бензолдың "фен" атауынан шыққан, ол хош иісті ядроның көміртегімен тікелей байланысқан гидроксиль бар "жарқыраған" хош иісті затты білдіреді. Фенолдар бір, екі, үш және көп атомды болуы мүмкін, ядродағы фенол гидроксилдерінің орналасуына байланысты екі, үш және көп атомды фенолдардың әртүрлі изомерлері болуы мүмкін.



Физикалық қасиеттері. Физикалық қасиеттері бойынша фенолдардың көпшілігі күшті тән иісі бар кристалды заттар болып табылады. Монотомды фенолдар суда нашар ериді, олардан айырмашылығы диатомды фенолдар суда ериді.

Таза фенолдар түссіз, бірақ тез тотығу нәтижесінде (әсіресе диатомды фенолдар) олар ауада қызғылт түске айналады, ал ұзақ уақыт сақтаған кезде қоңыр түске ие болады.

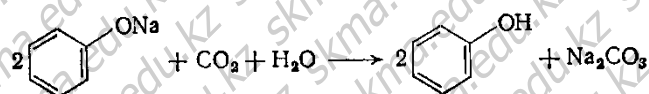
Химиялық қасиеттері. Спирттерден айырмашылығы, фенолдар әлсіз қышқылдардың сипатына ие. Сонымен, монотомды фенол көмір

ONTÜSTİK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 17 беті

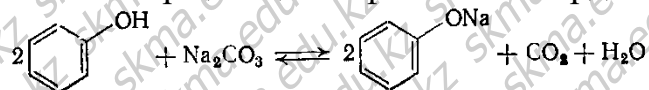
мен күкіртсутекке қарағанда әлсіз қышқыл, ал Органикалық карбон қышқылдарына қарағанда әлдеқайда әлсіз қышқыл. Спирттерден айырмашылығы, фенолдар каустикалық сілтілердің сулы ерітіндісінде ериді, фенолаттар түзеді, Бұл олардың қышқылдық сипатын растайды:



Алайда олардың қышқылдық сипаты соншалықты айқын емес, тіпті көмір сияқты әлсіз қышқыл да фенолдарды тұздарынан (фенолаттардан) шығарады:



Сондықтан сілтілерде еритін фенолдар карбонаттарда ери алмайтыны заңды, өйткені босатылған көмір қышқылы фенолатты бірден ыдыратады:

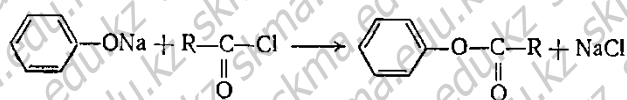
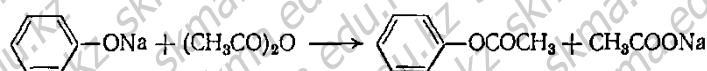


Фенолдардың бұл қасиеті оларды карбон қышқылдарынан ажыратады. Сілтілік металдардың фенолаттары күшті негіздері бар әлсіз қышқылдардың тұздары ретінде сулы ерітіндіде ішінара гидролизденеді, сондықтан фенолат ерітінділері сілтілі реакцияға ие.

Екінші жағынан, спирттердің қасиеттерін қайталай отырып, фенолдар эфирлер мен эфирлерді құра алады. Фенол эфирлері фенолаттарды сілтілі металдарды галоидты алкилдермен немесе алкилсульфаттармен өңдеу арқылы алынады:



Фенол эфирлері спирттердің күрделі эфирлерінен айырмашылығы, оларды қышқылдармен тікелей әрекеттесу арқылы алуға болмайды, тек ангидридтер немесе қышқыл хлорангидридтері арқылы (сілтілі ортада жақсы):



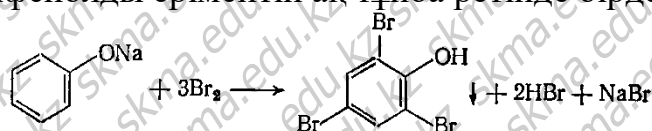
Фенолдардың химиялық қасиеттері мен түпнұскалығының реакциялары, бір жағынан, белгілі бір функционалды топтың сипатына — фенол гидроксиліне, екінші жағынан, хош иісті ядроның өзіне байланысты.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 18 беті

Сонымен, егер бензол Тотықтырғыштарға төзімді болса, онда фенолдар өте оңай тотығады.

Фенолдар хош иісті ядроның болуына байланысты алмастыру реакцияларымен сипатталады. Фенол гидроксиліне о және п позициясындағы фенол молекуласындағы сутегі атомдары галогендерге, нитро тобына, сульфогруппаға және басқа алмастырғыштарға ауыстырылуы мүмкін, бұл реакциялар фенолдарда бензолға қарағанда әлдеқайда жеңіл жүреді. Мысалы, фенол сұйылтылған азот қышқылымен оңай нитрленеді, ал бензолды нитрлеу үшін азот пен күкірт қышқылдарының қоспасын қолдану керек.

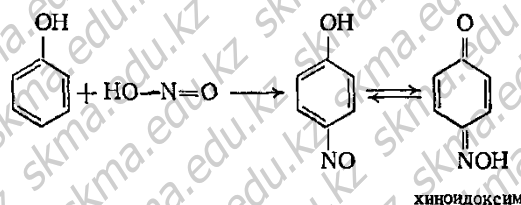
Фенолат ионы иондалмаған фенолға қарағанда айтарлықтай реактивті. Мысалы, натрий фенолаты ерітіндісіне Сулы бром ерітіндісін қосқанда, ол суықта 2,4,6-үш-бромфенолды ерімейтін ақ тұнба ретінде бірден тұндырады:



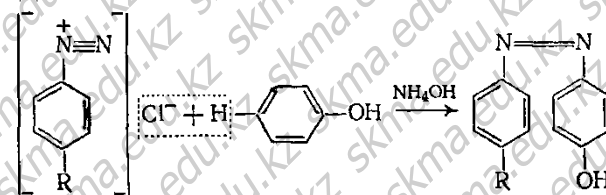
Егер бос фенол бромды сумен өңделсе, онда фенолдың моно - және дигалоидтық туындылары алынады, содан кейін ғана тригалоидтық туынды алынады. Фенол молекуласына галоген атомдарын енгізу оның қышқылдық қасиеттерін арттырады. Трибромфенол фенолға қарағанда күшті қышқылдық қасиеттерге ие.

Фенолдар спирттермен, альдегидтермен, қышқылдармен, ангидридтермен, хлорангидридтермен және т.б. конденсация реакцияларына оңай енеді. бұл жағдайда гидроксилге қатысты О және п позицияларындағы сутегі атомдары әрқашан әрекеттеседі. Бұл реакциялардың көптеген өнімдері боялған, сондықтан фенолдарды анықтау мақсатына қызмет ете алады.

Азот қышқылының сулы ерітіндісінің әсерінен фенолдар боялған хиноидоксимдерді қалыптастыру үшін п-позицияға синтезделуі мүмкін:



Фенолдар азобояғыштарын қалыптастыру үшін сілтілі ортада diazonий тұздарымен оңай үйлеседі:



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 19 беті

Егер фенолдың *n*-позициясында алмастырғыш болса, Азо тобы *o*-позициясына енеді.

Фенолдардың барлық осы химиялық қасиеттері фармацевтикалық талдауда молекуласында фенол гидроксиді бар препараттарды анықтау және сандық анықтау үшін қолданылады.

Фенолдарды анықтау үшін **жалпы реакциялар** ретінде мыналарды келтіруге болады:

I. Тотығу реакциялары:

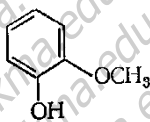
а) $FeCl_3$ ерітіндімен реакция. Жаңадан дайындалған $FeCl_3$ сулы ерітіндісі фенолдармен $C_6H_5OFeCl_2$ қосылысын немесе дәлірек айтқанда, боялған $C_6H_5OFe^{2+}$ ионын қалыптастыру арқылы түсті реакция береді.

Реакция әдетте су немесе алкоголь ортасында жүреді, егер молекуласында фенол гидроксиді бар зат суда ерімесе, мысалы, фенилсалицилат.

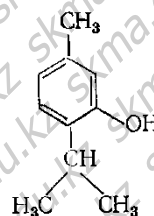
Фенолдардың $FeCl_3$ ерітіндісімен әрекеттесуіндегі түс үлгісі бензол ядросындағы басқа функционалды топтардың болуына және олардың орналасуына, сондай-ақ ядродағы фенол гидроксидерінің саны мен орналасуына байланысты. Мысалы, моноатомды фенол $FeCl_3$ ерітіндісімен тұрақты көк-күлгін бояуды береді, ал фенол гидроксидіне *орто*-позициясында метокси тобы бар гваякол сол реактивпен тез кірпіш қызылға айналатын көк бояуды береді. Молекулада изопропил тізбегі бар Тимол бояуды мүлдем бермейді:



фенол

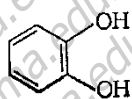


гваякол

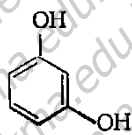


тимол

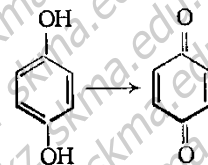
Моноатомды фенолдар, әдетте, $FeCl_3$ ерітіндісінің әсерінен көк немесе күлгін түске боялады; диатомды фенолдар гидроксидердің орналасуына байланысты боялады: жасыл (пирокатехин), көк (резорцин), жасыл, сарыға (хинон) айналады:



пирокатехин



резорцин

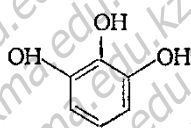


гидрохинон

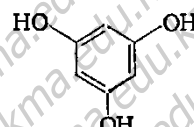
хинон

Үш атомды фенолдар қызыл бояуды (пирогаллол) немесе қою күлгін (флороглюцин) береді:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 20 беті



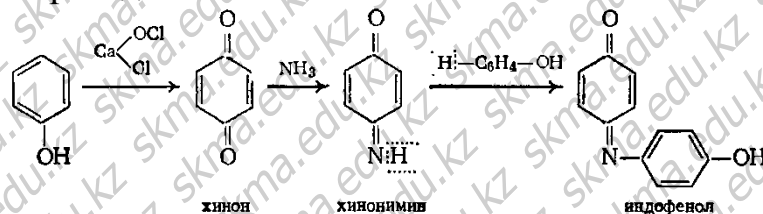
пирогаллол



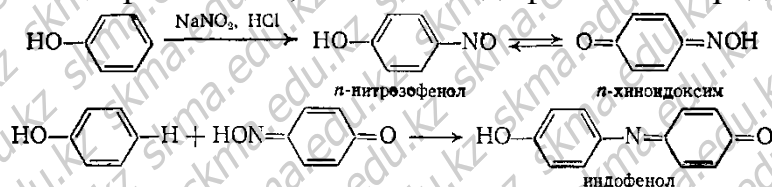
флороглюцин

Дегенмен, FeCl₃ ерітіндісімен реакция тек фенолдар үшін ғана оң емес.

б) *Индофенол реакциясы*. Фенол тотықтырғышқа (бром суы, кальций немесе натрий гипохлориті) және аммиакқа ұшырайды. Алдымен хинон алынады, ол аммиакпен әрекеттескенде реакцияға түспеген фенолмен әрекеттесетін хинониминге айналады. Аммиактың қатысуымен көк түске боялған индофенол түзіледі:



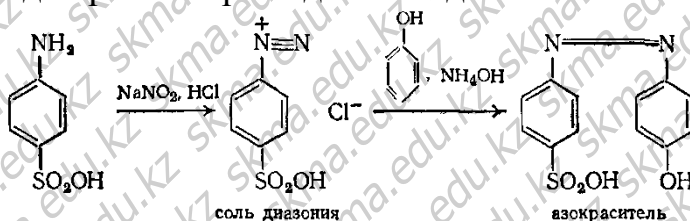
Бұл реакцияның бір түрі - *Либерман нитрозореакциясы*, ол о-және п-позицияларында алмастырғыштары жоқ фенолдарға тән. Азот қышқылының әсерінен п-нитрофенол түзіліп, п-хиноидоксимге изомерленеді, ол қышқыл ортада артық фенолмен әрекеттесіп, боялған индофенол шығарады:



II. О - немесе п-позициясындағы комбинация реакциясына негізделген түсті реакциялар.

а) бұл типтегі кең таралған реакция-фенолдардың сілтілі ортадағы диазоний тұзымен үйлесу реакциясы. Реакция өте сезімтал және фенолдарды өте аз мөлшерде ашуға мүмкіндік береді.

Әдетте 0,1% сульфанил қышқылы ерітіндісі және қышқыл ортада 1% натрий нитриті ерітіндісі реактив ретінде алынады:

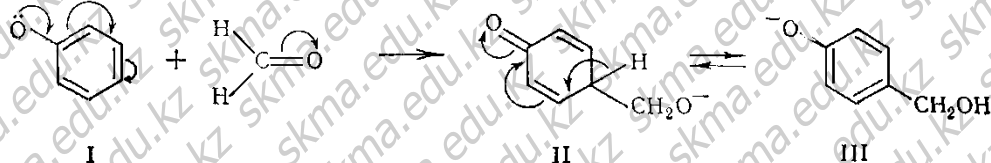


Фенол мен аммиактың бірнеше тамшысын қосқанда пайда болған диазоний тұзы Азо бояғыштың пайда болуына байланысты қызыл түс береді.

б) фенолдардың формальдегидпен конденсация реакциясы (сілтілі ортада). Реактивтілігінің арқасында, сондай-ақ кеңістіктік себептерге байланысты формальдегид электрофильді ароматты алмастыруға өте бейім,

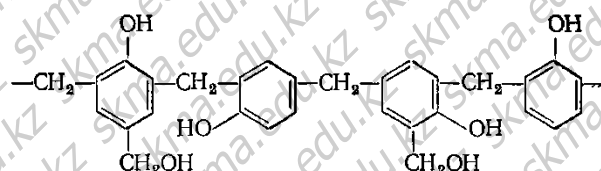
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 21 беті

орто- және *пара*-оксиметилді топтармен алмастырылған (оксиметилдену) фенолдар түзіледі:



Конденсация (II) өнімінің (хиноидты құрылымы бар) арқасында ерітінді қызғылт-қызыл түске боялады, оны фармацевтикалық талдауда қолдануға болады.

Тұрған кезде ерітінді одан әрі конденсация процесіне байланысты қоңырға айналады, бұл бірнеше рет оксиметилденген өнімдердің пайда болуына әкеледі:

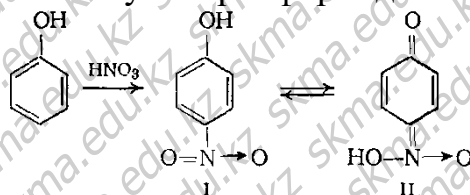


в) концентрацияланған күкірт қышқылының қатысуымен түрлі-түсті реакция өнімдерін қалыптастыру үшін альдегидтермен конденсация реакциясы. Бұл реакция салицил препараттарын ашу үшін жиі қолданылады. Оларға формалинсер қышқылы әсер еткенде және қызған кезде қызыл бояу байқалады.

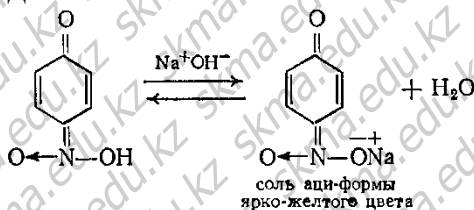
III. Ауыстыру реакцияларының ішінде фенолдарға тән-олардың брондау, нитрлеу қабілеті:

а) бром суының әсерінен трибромфенолдың ақ тұнбасы фенолдарға түседі.

б) сұйылтылған азот қышқылының фенолына әсер еткенде фенолдың нитро туындысы түзіледі, ол екі таутомерлі формада болуы мүмкін:



Хиноидты пішіннің (ариформанын) (II) түзілуі түсін анықтайды (әдетте сары). Сілтінің қосылуы жақсы диссоциацияланатын тұздың пайда болуына байланысты түсін жақсартады:

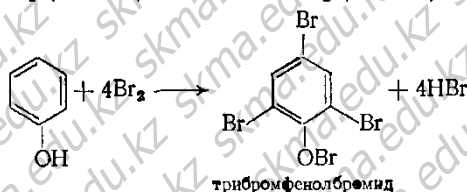


Фенолдарды сандық анықтау әдістері. Осы уақытқа дейін фенолдарды сандық анықтау үшін негізінен көлемді әдістер қолданылады,

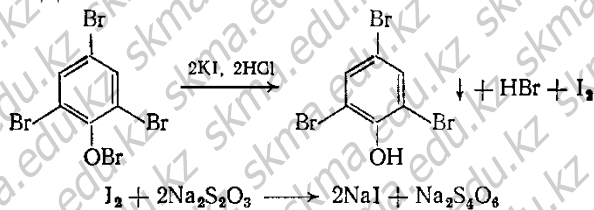
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 22 беті

дегенмен соңғы жылдары фенолдарды анықтаудың кейбір физика-химиялық әдістері де белгілі болды.

Көлемдік әдістердің ішінде ең көп таралған және қабылданған НК *броматометриялық* болып табылады. Зерттелетін фенолға бромат-бромид қоспасының әсерінен ол аралық өнім - трибромфенолбромид түзу үшін бромдалады:



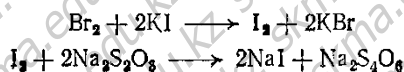
Калий йодидін қосқанда трибромфенол, HBr және натрий тиосульфатының ерітіндісімен (индикатор - крахмал) оттитрленген йодтың баламалы мөлшері бөлінеді:



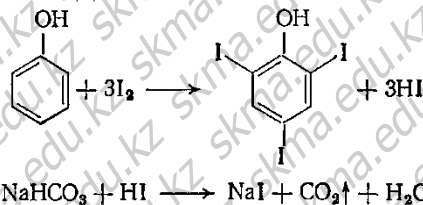
Фенолдарды калий броматының ерітіндісімен сандық анықтау әдісі екі жақты болуы мүмкін.

1. *Тикелей титрлеу әдісі*: зерттелетін фенол ерітіндісі қышқылданады, калий бромиді қосылады, содан кейін қоспаны калий броматының ерітіндісімен реакциядағы артық бромға тән жойылмайтын сары түске дейін титрлейді. Бұл жағдайда индикатор ретінде әдетте метил сарғыш қолданылады, артық бромның баламалы нүктесінде түсі өзгереді.

2. *Кері титрлеу әдісі*: зерттелетін фенол ерітіндісіне калий бромиді, қышқыл және артық титрленген KBrO_3 - ерітіндісі қосылады - артық бром йодометриялық түрде анықталады:



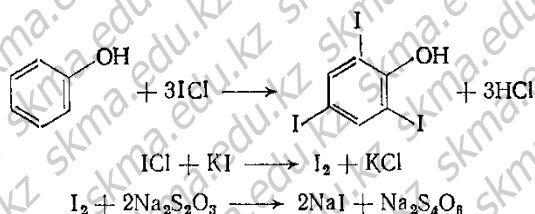
Броматометриялық әдіске ұқсас, фенолдарды сандық анықтау үшін *йодометриялық әдісті* қолдануға болады, оның айырмашылығы натрий бикарбонатының ортасында болады:



Фенолдарды анықтаудың йодхлорметриялық әдісі де кең таралған. Титрленген ерітінді ретінде фенолды кодтайтын хлорлы йодтың артық тұз

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 23 беті

қышқылы ерітіндісі алынады, ал оның артық мөлшері йодометриялық жолмен анықталады:



Алынған йод хлоры ерітіндісінің мөлшері мен шығарылған йодты титрлеуге кеткен натрий тиосульфаты ерітіндісінің мөлшері арасындағы айырмашылық бойынша трийодфенол түзуге кеткен йод хлоридінің мөлшері танылады.

Соңғы жылдардағы әдебиеттерде фенолдарды сандық анықтау үшін Сулы емес ортада қышқыл-негіз титрлеу әдісін қолдану туралы мәліметтер бар. Дегенмен, бұл әдіс әлі кең практикалық қолданбаны таппады, бұл қосылыстардың өте әлсіз қышқылдығына байланысты болуы мүмкін.

Соңғы жылдары фенолдарды сандық анықтаудың физика-химиялық әдістерінің ішінен спектрофотометриялық әдістер қолданыла бастады. *Спектрофотометриялық* анықтауда спектрдің УК- және ИҚ- аймақтарындағы фенолдардың немесе спектрдің көрінетін аймағындағы боялған фенол туындыларының тән сіңірілуі өлшенеді. Соңғы жағдайда фенолдарға түрлі-түсті реакциялар қолданылады.

Фенолдар антисептиктер ретінде қолданылады. Олардың антисептикалық әсері ақуыздарды ұю қабілетіне негізделген. Фенолдардың бактерицидтік қасиеті бар, яғни олар микроорганизмдерді өлтіруге немесе олардың өміріне қолайсыз жағдайлар жасауға қабілетті.

Фенолдардың антисептикалық әсерінің күші олардың молекуласының құрылымына байланысты. Сонымен, фенол молекуласына алкил, алкоксил, галоген сияқты алмастырғыштарды енгізу бактерицидтік белсенділіктің жоғарылауына әкеледі. Алкил радикалының жоғарылауы антисептикалық әсерді одан әрі күшейтеді. Изостроения радикалдарымен қосылыстар қалыпты радикалға қарағанда аз белсенді. Фенол молекуласына екінші фенол гидроксилін енгізгенде оның химиялық белсенділігі төмендейді, бірақ физиологиялық тұрғыдан спирттерден айырмашылығы, фенол гидроксилдерінің саны артқан сайын заттың уыттылығы артады.

Фенолдар оңай тотығатындықтан, препараттарды жақсы тығындалған банкаларда немесе парафинмен құйылған қара шыны бөтелкелерде сақтау ұсынылады.

Фармакопоялық препараттар - *резорцин, тимол, фенолфталеин*.

Дәрілік заттарды, фенол туындыларын талдау

Алу:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 24 беті

1. Шайырдан, көмір шайырынан.
2. Бензолсульф қышқылынан.
3. Диазоний тұздарынан.

Физикалық қасиеттері: түссіз кристалды заттар, көленкеге ие болуы мүмкін (оңай тотығады), иісі бар.

Ерігіштігі: суда органикалық еріткіштерге қарағанда нашар.

Химиялық қасиеттері:

1) *Фенолды гидроксил реакциялары:*

- ✓ Тұздардың (фенолаттардың) түзілуі.
- ✓ Күрделі эфирлердің пайда болуы.
- ✓ Ауыр металдармен күрделі тұздардың түзілуі.

2) *Ароматты ядро реакциялары:*

- ✓ Галогендеу.
- ✓ Сульфация.
- ✓ Нитрлеу.
- ✓ Диазоний тұздарымен азот комбинациясы.
- ✓ Либерманның реакциясы (төменде қараңыз).
- ✓ Нитроздану, конденсация, тотығу.

3) *Конденсация реакциялары.*

- ✓ Альдегидтермен бірге (H_2SO_4 присінде)аурин немесе трифенилметан бояуы.
- ✓ $CHCl_3/OH$ - қыздыру кезінде
- ✓ Фталий ангидридмен бірге.

Phenolum purum seu Acidum carbolicum crystallisatum

Таза фенол

Алу: көмір шайырынан.

Сипаттама: түссіз, жұқа, ине тәрізді кристалдар немесе ұсақ кристалды масса, ауада қызғылт, иіс.

Ерігіштігі: суда ериді, алкогольде, эфирде, хлороформда, май майларында, глицеринде оңай ериді. Каустикалық сілтілердің ерітінділерінде, аммиак ерітінділерінде ериді.

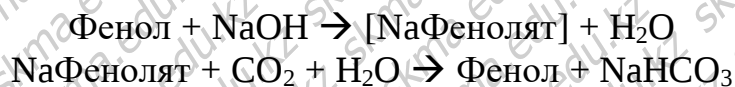
Phenolum purum liquefactum seu Acidum carbolicum liquefactum

Фенолдағы 10% су ерітіндісі (100 бөлік балқытылған фенол + 10 бөлік су).

Сипаттама: түссіз немесе қызғылт сары май, ерекше иісі бар сұйықтық, ортаның аздап қышқыл реакциясы.

$pK_a \sim 1,28 \cdot 10^{-10}$ (аздап қышқылдық қасиеттері, бірақ су мен алкогольден күшті).

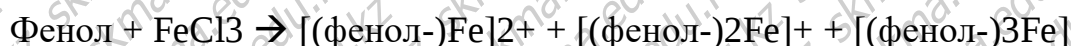
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 25 беті



Карбонаттардың, гидрокарбонаттардың ерітінділерінде ерімейді (хош иісті карбон қышқылдарынан айырмашылығы)

Түпнұсқалығы: МФ 11:

1. FeCl_3 көмегімен фенолаттардың түзілуі



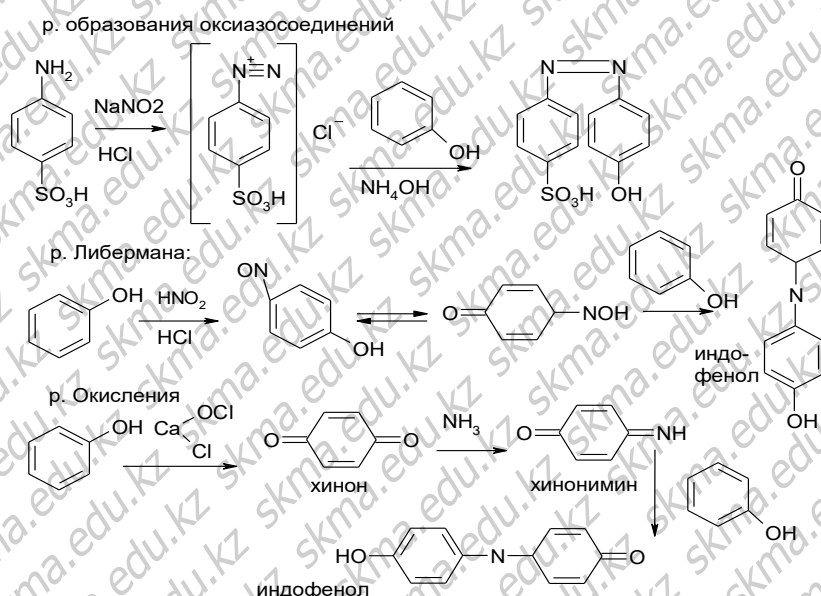
Бояу H^+ немесе артық су немесе артық алкоголь қосудан жоғалады.

2. Бром суы бар Se

Фенол + $3\text{Br}_2 \rightarrow$ трибромфенол $\downarrow$ (ақ) + $3\text{HBr} \rightarrow$ (Br₂ изб) 2,4,4,6 тетрабором циклогексан 2,5 диенон (оттегімен қос байланыс, бензол сақинасындағы оттегімен байланысқа параллель тағы екі қос байланыс және тиісті позициялардағы 4 бром).

Фармакопепялық емес реакциялар:

1. Альдегидтермен конденсация (Альки реактиві)
2. Диазоний тұздарымен азоқосылыс. pH=8-10
3. Нитроздану. Индофенол сынағы.

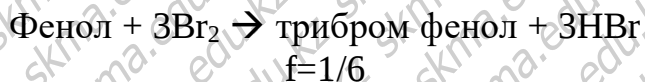
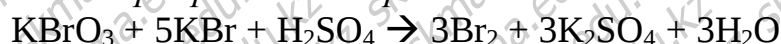


Тазалық: белгілі бір қайнау, қату температурасы. Ерекше қолайсыз қоспа-су (хлороформадағы ерітінді мөлдір болуы керек). Қышқылдық және крезолдар (сулы ерітінді мөлдір, pH=7 немесе аздап қышқыл болуы керек. Тығыздығы 1-ден асады.)

Сандық анықтау. Фармакопепя әдісі:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 26 беті

1. H_2SO_4 ішіндегі кері броматометрия

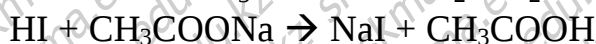


Фармакопепиялық емес әдістер:

1) йодометрия



Кемшілігі: реакция қайтымды



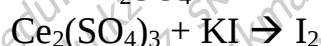
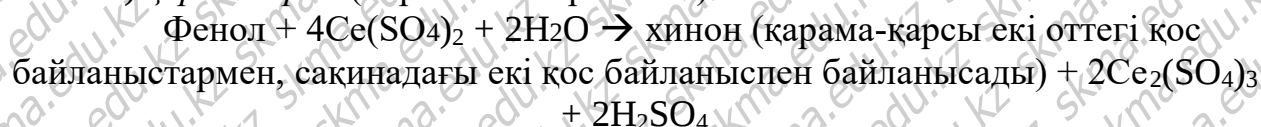
$f=1/6$, сонымен қатар, бақылау тәжірибесі.

2) йодхлорометрия (кері титрлеу). Йодтау реакциясы жүріп жатыр.

Плюс: үштік туындылар қайтымсыз қалыптасады.

$f=1/6$

3) цериметрия (обратное титрование)



$f=1/4$, сонымен қатар, бақылау тәжірибесі.

4) сулы емес ортада титрлеу

Еріткіш-этилендиамин.

$f=1$

5) спектрофотометрия, фотоколориметрия.

Қолданылуы: дезинфекциялаушы 3%, 5% немесе сабынды карбол ерітіндісі.

0,5%, 1% - консервант. Тері ауруларын, ортанғы құлақ ауруларын емдеу үшін. Тері арқылы онай сіңеді, шырышты $\geq$ уытты құбылыстар. Глицеріндегі дайын ерітінділер 3%, 5%. 2% жақпа. "Фукорцин".

Сақтау: жақсы тығындалған банкаларда жарықтан қорғалған жерде. В тізімі бойынша.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 27 беті

Resorcinum seu Resorcinolum. м-Дигидроксибензол

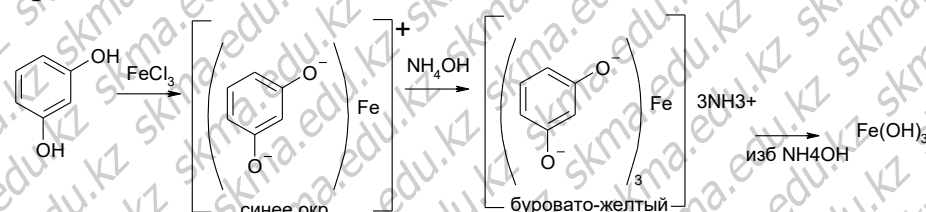
Алу: бензол - сульфация-қатты NaOH агломерациясы

Сипаттама: ақ немесе әлсіз сарғыш ренктері бар, әлсіз иісі бар кристалды ұнтақ, жарық пен ауаның әсерінен қызғылт түске ие болады.

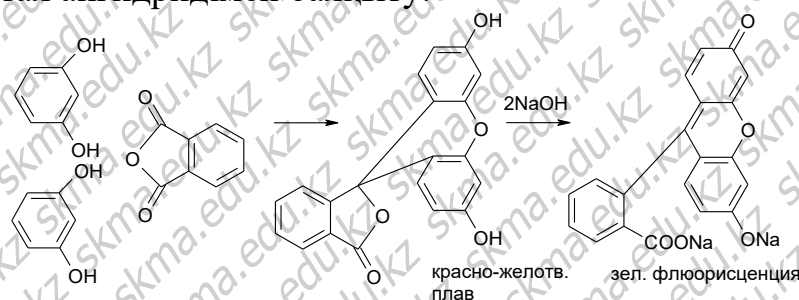
Ерігіштігі: суда, алкогольде өте оңай ериді, эфирде оңай ериді, хлороформда өте аз ериді, глицерин, май майларында ериді.

Түпнұсқалығы, фармакопоялық реакциялар:

1. FeCl₃ ерітіндісімен:

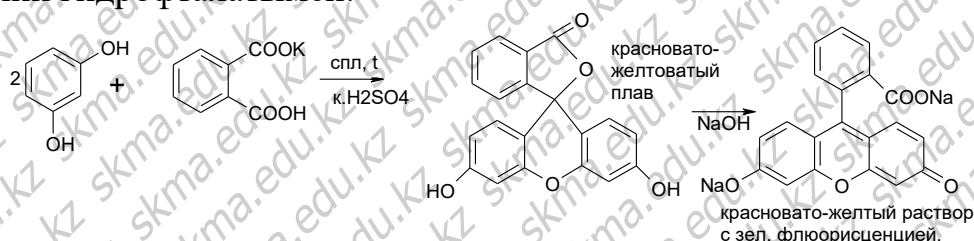


2. Артық фтал ангидридмен балқыту:



3. УФ спектрі: мах – 275 нм.

4. Калий гидрофталатымен:



Фармакопоялық емес реакциялар:

1. Аурин бояғышының түзілуі.
2. Сілтілік ортада хлороформмен немесе хлоралгидратпен.
3. глюкозаның конденсациясы қызғылт-қызыл.

Тазалық: балқу температурасы 109-112, мөлдірлік және хром (эталонмен салыстыру). рН 5% су. р-ра 5-6, 5

Арнайы қоспалар:

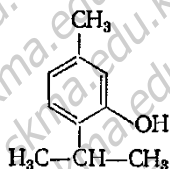
1. Фенол-органолептикалық (сумен қыздырғанда иіс болмауы керек).
2. Пирокатехин қоспасына жол берілмейді.

Резорцин + Pb(CH₃COO)₂ → резорцин қорғасын тұзы ↓ + 2CH₃COOH

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 28 беті

Thymolum

2-Изопропил-5-метилфенол



Тимол-үлкен, түссіз кристалдар немесе тимьянның ерекше иісі бар кристалды ұнтақ. Ол суда нашар ериді, су буымен ұшады. Спиртте, хлороформда, эфирде, май майларында оңай ериді. Фенолды гидроксил тимолдың сілтілерде жақсы ерігіштігін қамтамасыз етеді.

Тимол FeCl_3 реакциясынан басқа фенолдарға тән барлық реакцияларды береді, бірақ тимолға негізінен түрлі-түсті реакциялар бар:

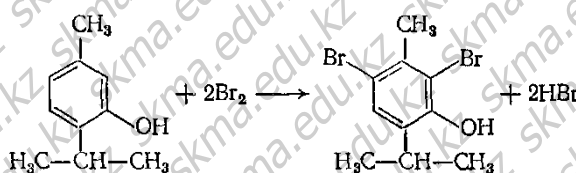
1. Препарат мұзды сірке қышқылында еріген кезде және концентрацияланған күкірт пен азот қышқылдарының тең мөлшерін қосқанда, шағылысқан жарықта көк-жасыл, ал өткенде қою қызыл түс пайда болады.

2. Препаратты каустикалық сода ерітіндісімен ұзақ уақыт қыздырғанда алдымен түссіз мөлдір ерітінді алынады, содан кейін ол сары-қызылт түске ие болады, ол хлороформмен шайқалған кезде қызыл-күлгінге айналады.

3. Тимол препаратына аммиак ортасында натрий немесе кальций гипохлориті қосылған кезде ерітінді көк-жасылға айналатын жасыл түске боялады.

Мемлекеттік фармакопея препаратта фенол қоспаларының болмауын талап етеді. Тимол құрамында көмірсутек қоспалары болмауы керек. Егер тимол таза болса, ол сілтілерде толығымен еріп, мөлдір ерітінділер түзуі керек.

Препараттағы тимолдың **сандық құрамы** броматометриялық түрде анықталады (тікелей титрлеу); индикатор-метил қызғылт сары:

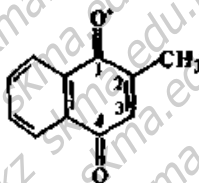


Тимол молекуласындағы изопропил тізбегі оның уыттылығын айтарлықтай төмендетеді, сондықтан ол тек сыртынан ғана емес, ішке де антигельминтикалық агент ретінде қолданылады. Сырттай шаю үшін 0,05—0,1% ерітінді түрінде, сондай-ақ тіс ұнтақтарындағы компонент ретінде қолданылады.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 29 беті

Дәрілік заттарды, хинон туындыларын талдау

К дәрумендерінің синтетикалық аналогтары. К-витаминдік белсенділігі бар заттардың құрылымдық негізі 2-метил-1,4-нафтохинон болып табылады:

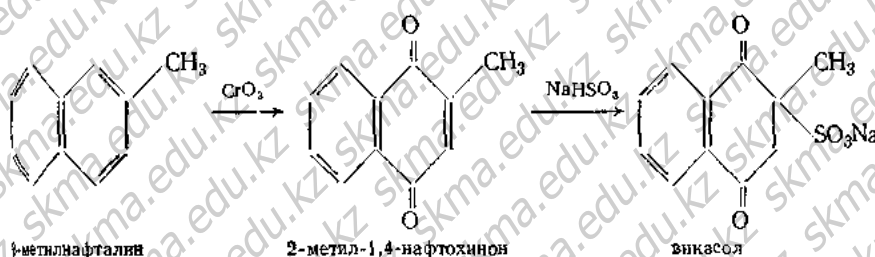


Кз дәрумені немесе менадион деп аталатын бұл қосылыс табиғи к дәрумендерінен 3-позицияда бүйірлік тізбектің болмауымен ерекшеленетіні анықталды. Ол филлокинонға қарағанда үш есе белсенді, бірақ үлкен дозаларда айтарлықтай уыттылыққа ие.

Менадионның химиялық құрылымының қарапайымдылығы, оның жоғары биологиялық белсенділігі зерттеушілердің назарын аударды. Олар менадионның аналогтарын жасауға тырысты, олар оның жоғары к-витаминдік белсенділігін сақтай отырып, минималды уыттылығымен және суда жақсы ерігіштігімен ерекшеленетін еді. Мұндай суда еритін Аналогты 1947 жылы А. А. Шмук пен А. В. Палладин sotr-мен бір уақытта синтездеді. әр түрлі зертханаларда. Препарат викасол деп аталды (қысқаша Vitaminum дейін solubile).

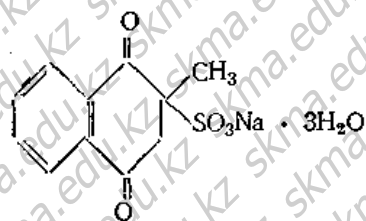
Викасол **синтезі** коксхимия өнеркәсібі өндірісінің өнімі болып табылатын β-метилнафталиннен жүзеге асырылады. Метилнафталин хром (VI) оксидімен 2-метил-1,4-нафтохинонға (менадион) дейін тотықтырылады. Менадион гидрофильді сульфогруппаны енгізу арқылы еритін күйге ауыстырылады.

Синтез схемасы:



Vikasolum

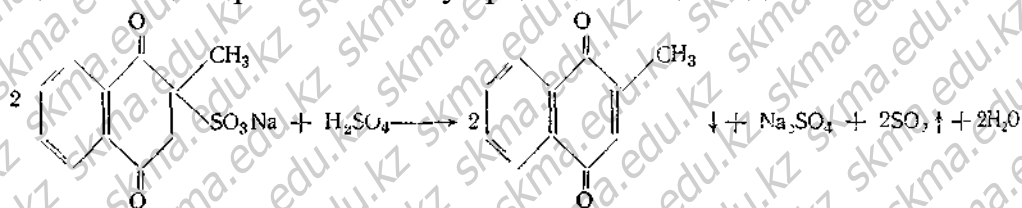
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 30 беті



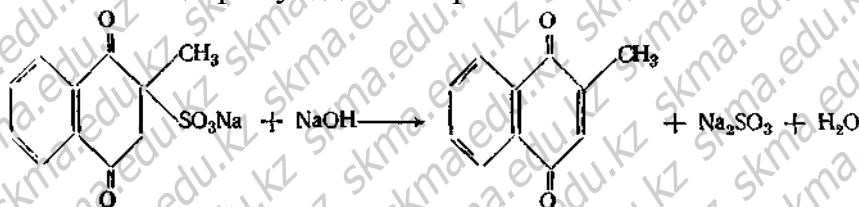
2,3-дигидро-2-метил-1,4-нафтохинон-2-сульфонат натрия

Физикалық қасиеттері бойынша викасол гидрофильді топтары бар басқа қосылыстарға ұқсас). Ол суда оңай ериді, бірақ органикалық еріткіштерде аз ериді.

НҚ бойынша викасолдың өзі екіндігі натрий ионын (түссіз жалынды сары түске бояу арқылы) және күкірт оксидін (IV) концентрацияланған күкірт қышқылының әсерінен анықтау арқылы анықталады:

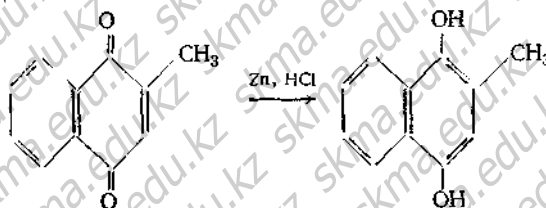


Шынайылық пен сандық анықтау үшін сілтілі ортада викасолдың ыдырау реакциясы қолданылады. Бұл процестің мәні натрий сульфиді мен 2-метил-1,4-нафтохинонның түзілуінде жатыр:



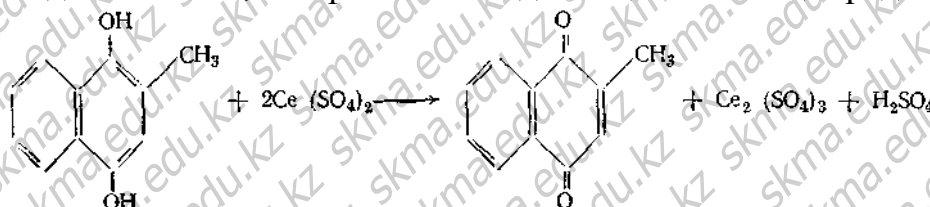
Бұл реакция нәтижесінде тұнба пайда болады, ол хлороформмен алынады, қоспалардан тазартылады және 2-метил-1,4-нафтохинон (104-107°C) алынған балку температурасы орнатылады, осылайша викасолдың түпнұскалығын растайды.

Викасолдың НҚ сандық анықтауы 2-метил-1,4-нафтохинон суспензиясынан алынған мырыш шаңын (тұз қышқылының қатысуымен) калпына келтіруге негізделген:

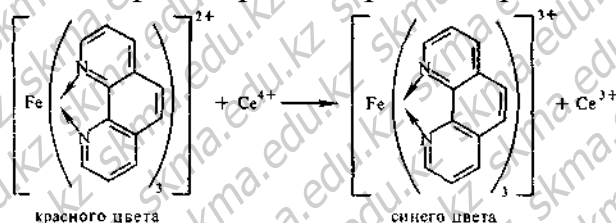


ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 31 беті

Алынған 1,4-диокси-2-метилнафталин содан кейін О-фенантролин индикаторының қатысуымен 0,1 н церий (IV) сульфатының ерітіндісімен титрленеді. Церий (IV) сульфаты қышқыл ортада 1,4-диокси-2-метилнафталинді 2-метил-1,4-нафтохинонға дейін қайта тотықтырады:



Эквивалентті нүктеде о-фенантролин түсін өзгертеді:



Титранттын сары ерітіндісімен кешеннің көк түсінің контурына байланысты пайда болатын жасыл түске дейін титрленеді.

Викасол капиллярлық және басқа қан кетулерге арналған арнайы емдік агент ретінде К дәрумені тобының препараты ретінде қолданылады, операция алдындағы кезеңде босанғанға дейін 0,015—0,03 г немесе бұлшықет ішіне 1 мл 1% ерітінді енгізіледі.

Викасол жарықтың әсерінен қорғайтын жақсы тығындалған ыдыста в тізімінде сақталады.

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Әдебиеттер: Қосымша 1

Бақылау сұрақтары:

1. Қосылыстардың, фенолдардың, хинондардың туындыларының медициналық маңызы. Физикалық қасиеттері, ДЗ ерігіштігі, фенолдар, хинондар, нафтохинондар туындылары.
2. Дәрілік заттардың химиялық құрылымының ерекшеліктері, фенолдар, хинондар, нафтохинондар туындылары. Жалпы және ерекше химиялық қасиеттері.
3. Препараттарды, фенол туындыларын, хинондарды, нафтохинондарды органикалық қосылыстар ретінде анықтаудың жалпы реакциялары.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 32 беті

4. Препараттарды, фенолдардың, хинондардың, нафтохинондардың туындыларын органикалық қосылыстар ретінде анықтаудың ерекше реакциялары.
5. Алу әдістеріне және басқа процестерге (тотығу, гидролиз және т. б.) байланысты НҚ-да көзделген қоспалардың сипаттамасы
6. Препараттардың, фенолдардың, хинондардың, нафтохинондардың физикалық қасиеттері бойынша сапа көрсеткіштері (ерігіштік, балқу температурасы және т.б.).
7. Неліктен таза фенол ішке қолданылмайды?
8. Неліктен фенолдар тобының дәрі-дәрмектеріне "қышқылдық немесе сілтілік", "мөлдірлік және хром" сынақтары жүргізіледі?
9. Фенол дұрыс сақталмау процесінде қандай өзгерістерге ұшырайды? Нақты қоспаларды анықтау реакцияларын жазыңыз.
10. ДЗ, фенол туындыларын, хинондарды сандық анықтау әдістері.
11. Викасолдың к -0 дәрумендерінің синтетикалық аналогын құрудың алғышарттары. Алу тәсілдері, тазалыққа қойылатын талаптар.
12. Викасолдың физикалық және химиялық қасиеттері, сапа талаптары, талдау әдістері.

QONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 33 беті

Дәріс №5

Тақырыбы: *П* - және *м*-аминофенол туындылары

Мақсаты: білім алушылардың дәрілік заттардың физикалық және химиялық қасиеттері, *п*- және *м*-аминофенол туындылары, оларды зерттеудің фармакопоялық әдістері туралы білімдерін қалыптастыру.

Дәріс тезистері

Жоспар:

1. *П*-аминофенол туындылары:

- Алу және қолдану тәсілдері.
- Сапаға қойылатын талаптар, талдау әдістері.
- Препараттың тазалығына қойылатын талаптар.

2. *М*-аминофенол туындылары:

- Сапаға қойылатын талаптар, талдау әдістері.
- Медицинада қолдану. Құрылым мен фармакологиялық әрекет арасындағы байланыс.

Парааминофенол туындылары

Пара-аминофенол-анилиннің тотығу өнімі. Анилин өте улы метгемоглобин түзетін қосылыс екені белгілі. Сонымен қатар, ол дене температурасын төмендету қабілетіне ие. Антифебрин (ацетанилид) көптеген жылдар бойы антипиретик ретінде қолданылған. Ацетанилидтің гидролизі нәтижесінде пайда болған анилин организмде *п*-аминофенолға дейін тотығатыны анықталды. Бұл процесті дененің қорғаныс реакциясы ретінде қарастыруға болады, өйткені *п*-аминофенол аз уытты және денеден салыстырмалы түрде оңай шығарылады.

П-аминофенол туындыларының фармакологиялық әсерін зерттеу негізінде фенацетин (салол) және парацетамол синтезделді.

Ағзадағы анилинді түрлендіру өнімдерін зерттеу негізінде препараттарды құрудың бұл тәсілі "фенацетин (салол) принципі" деген атпен белгілі болды.

1995 жылы фенацетин жоғары уыттылыққа байланысты тоқтатылды. Парацетамол кеңінен қолданылды.

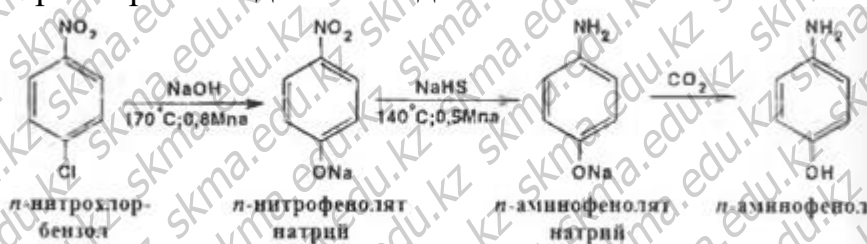
Синтез

Парацетамол *п*-аминофенолды ацетилдеу арқылы алынады:

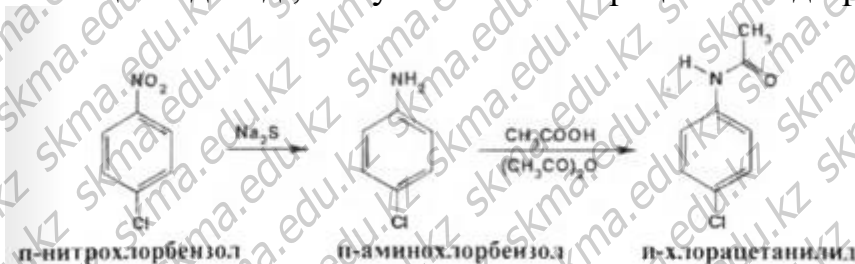
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 34 беті



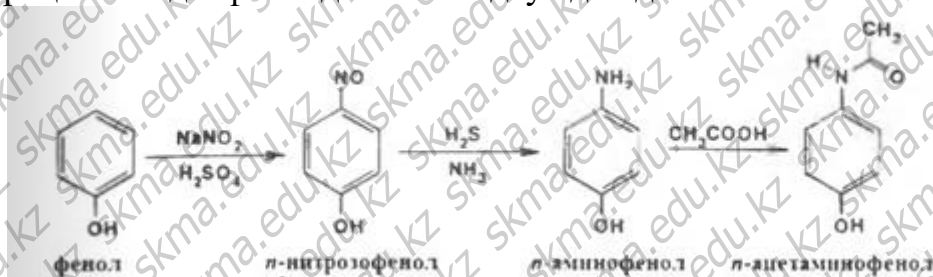
p-Аминофенол нитробензолдың электролиттік тотықсыздануымен немесе *p*-нитрохлорбензолдан алынады:



p-Аминофенолды синтездеу процесінде *p*-нитрохлорбензол ішінара гидрленеді және ацетилденеді, өте ұлы зат - *p*-хлорацетанилид түзеді



Парацетамолды фенолдан синтездеу әдісі де белгілі:



Парацетамолдың физикалық қасиеттері

Название и химическая структура лекарственного вещества	Описание, растворимость
ПАРАЦЕТАМОЛ <i>Paracetamolum</i> PARACETAMOL $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$ <i>N</i>-(4-гидроксифенил)ацетанид	Белый или почти белый кристаллический порошок. Умеренно растворим в воде, легко растворим в 96% спирте, очень мало растворим в метилене хлориде. Т. пл. от 168°C до 172°C

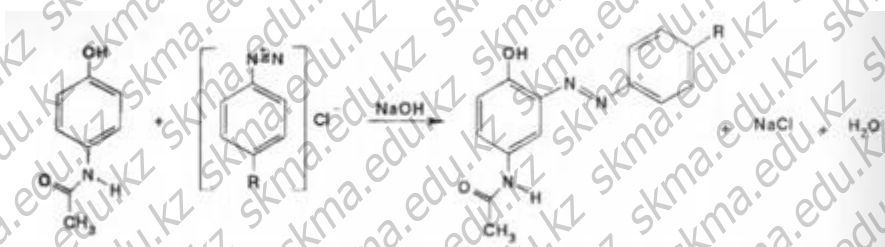
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 35 беті

Химиялық қасиеттері

Қышқылдық қасиеттері

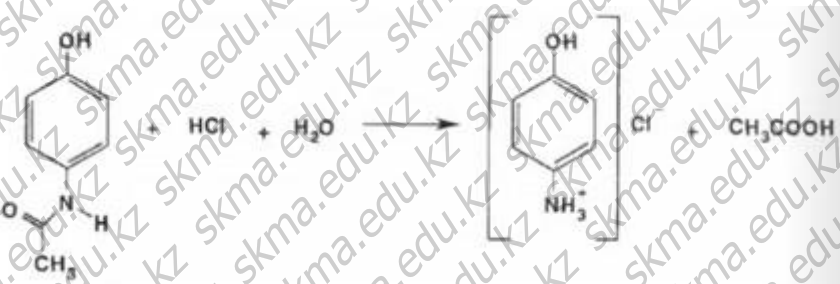
Фенол гидроксильінің болуы парацетамолдың қышқылдық қасиеттерін анықтайды. Препарат сілтілермен, ауыр металдардың тұздарымен - фенолаттармен түзіледі. Темір (III) хлориді бар парацетамол тұзы көк-күлгін түске боялған.

Парацетамол фенол гидроксильіне оң реакциялар береді, соның ішінде diaзоний тұздары бар азобояғыштың түзілуі:



Гидролитикалық ыдырау және тотығу

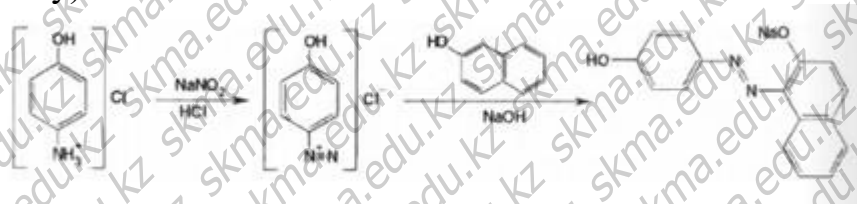
Сұйылтылған хлорсутек қышқылымен қайнаған кезде ацетаминофенол сірке қышқылы мен *p*-аминофенол тұзу үшін гидролитикалық ыдырауға ұшырайды:



Шығарылған сірке қышқылы иісі мен этанолмен этил ацетатының түзілу реакциясы арқылы анықталады. *p*-Аминофенолға бастапқы хош иісті аминге реакциялар жүргізіледі.

Парацетамолдың қышқыл гидролиз реакциясы анықтау және сандық талдау үшін қолданылады.

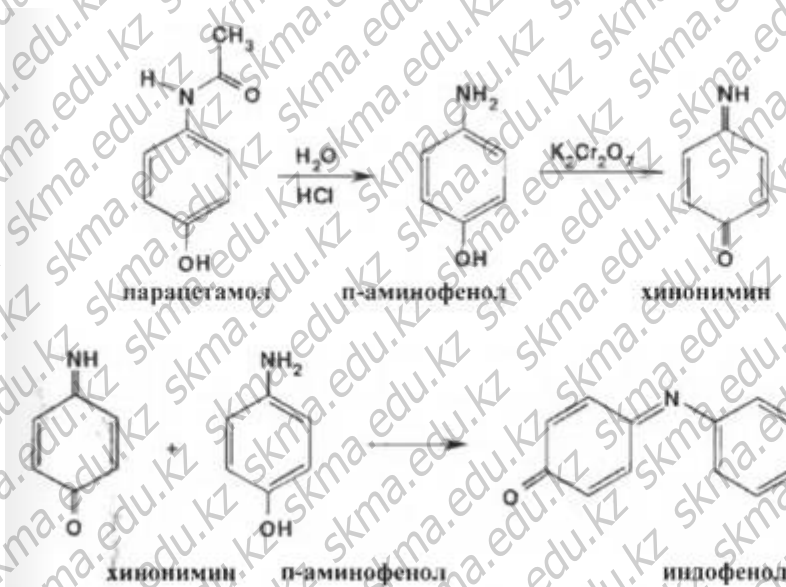
p-Аминофенол қышқыл ортада натрий нитритімен diaзоний тұзын түзеді, содан кейін с азобояғышын түзеді (сілтілі ортада 3-нафтол (шие қызыл бояу)).



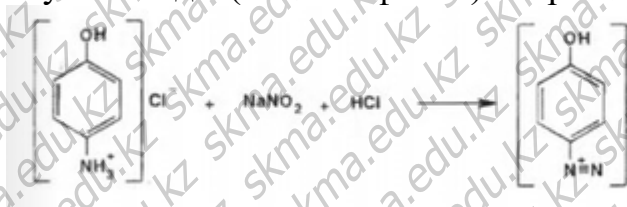
Гидролизден кейін түзілген *p*-аминофенол калий дихроматымен хинониминге тотығады, ол реакцияға түспеген мен-аминофенолмен

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 36 беті

әрекеттеседі. Реакция нәтижесінде күлгін түсті индамин бояуы (қасиеттері бойынша индофенолға байланысты) пайда болады:

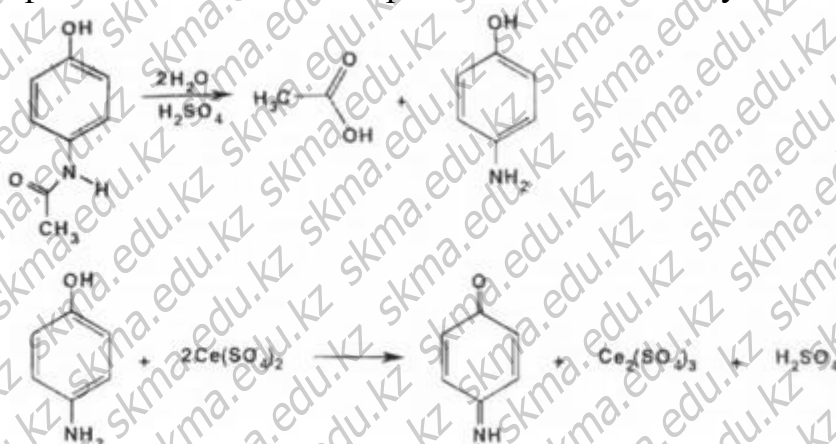


Ацетаминофеннің сандық анықтамасын қышқыл гидролиз өнімі бойынша жүргізуге болады (*p*-аминофенол) нитритометриялық әдіспен:



Эквиваленттік нүкте ішкі (тропеолин 00 және т.б.) немесе сыртқы индикаторлармен (йодкрахмал қағазы) белгіленеді.

Парацетамолды сандық анықтаудың цериметриялық әдісі сонымен қатар *p*-аминофенолдың қышқыл гидролиз өнімінің тотығуына негізделген:



Титрлеудің кері әдісі қолданылады-церий сульфатының 0,1М ерітіндісінің артық мөлшері йодометриялық түрде анықталады. Калий

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 37 беті

йодидінің 10% ерітіндісін қосып, бөлінген йодты 0,1М натрий тиосульфатының ерітіндісімен титрленіз (крахмал индикаторы).



Анықтау үшін абсорбциялық спектрофотометрия қолданылады:

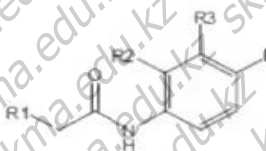
Парацетамолдың ультрафиолет спектрі 249 нм-де максималды сіңіру деңгейіне ие. Максималды сіңіру коэффициенті: 860 - тан 980-ге дейін.

Тазалықты бақылау

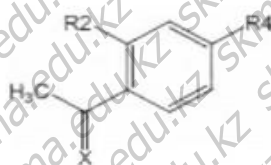
Парацетамолдағы ілеспе қоспалар хроматография жағдайында HPLC әдісімен анықталады: ұзындығы 0,25 м және ішкі диаметрі 4,6 мм, хроматография үшін октилсилил силикагелімен толтырылған баған; жылжымалы фаза: 17,9 г/л натрий гидрофосфатының ерітіндісі - 7,8 г/л натрий дигидрофосфатының ерітіндісі - құрамында 4,6 г/л 400 г ерітінді бар метанол/л тетрабутиламмоний гидроксиді, (375:375: 250, айн/айн/айн).

Қоспалардың шекті құрамы:

- J қоспасы (0,001 артық емес %;
- қоспа (0,005 артық емес %;
- F қоспасы (0,05% артық емес);
- кез келген басқа қоспа (0,05 артық емес);
- басқа қоспалардың сомасы (0 ,1% артық емес).



- A. $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OH}$; N-(2-Гидроксифенил) ацетамид.
 B. $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OH}$; N-(4-Гидроксифенил) пропанамид.
 C. $R_1 = R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{Cl}$, $R_4 = \text{OH}$; N-(3-Хлор-4-гидроксифенил) ацетамид.
 D. $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{H}$; N-Фенилацетамид.
 H. $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{O-CO-CH}_3$; 4-(Ацетилгруппа) фенилацетат.
 J. $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{Cl}$; N-(4-Хлорфенил)-ацетамид (хлорацетанилинд).



- E. $X = \text{O}$, $R_2 = \text{H}$, $R_4 = \text{OH}$; 1-(4-Гидроксифенил) этанон.
 G. $X = \text{N-OH}$, $R_2 = \text{H}$, $R_4 = \text{OH}$; 1-(4-Гидроксифенил) этанона оксим.
 I. $X = \text{O}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_4 = \text{H}$; 1-(2-Гидроксифенил) этанон.



- F. $R = \text{NO}_2$; 4-Нитрофенол.
 K. $R = \text{NH}_2$; 4-Аминофенол.

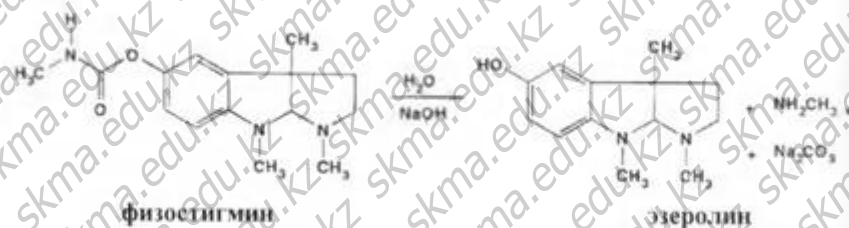
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 38 беті

Сақтау. Парацетамолды в тізімі бойынша, жарықтан қорғалған жерде сақтаңыз.

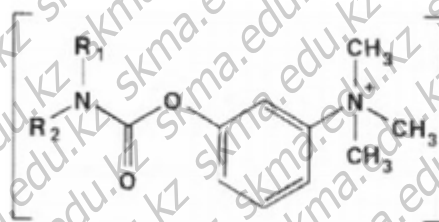
Мета-аминофенол туындылары

М-аминофенол Неостигмин метилсульфатының туындысын синтездеудің алғышарты Батыс Африка өсімдігінің Калабар бұршақтарының физостигмин - алкалоидын алмастыратын антихолинестеразды аналогты іздеу қажеттілігі болды.

Физостигминнің химиялық құрылымын зерттеу оның фармакологиялық әсері метилуретан тобының болуына байланысты екенін көрсетті. Сондай-ақ, егер бұл топ эзеролинге қарағанда қарапайым химиялық құрылымның фенолымен байланысты болса, биологиялық белсенділік сақталатыны анықталды.



Фенолдардың көптеген карбаминді эфирлерін синтездеу және зерттеу нәтижесінде жалпы формуласы бар м-диметиламин-фенол құрылымының туындыларының жоғары белсенділігі расталды:

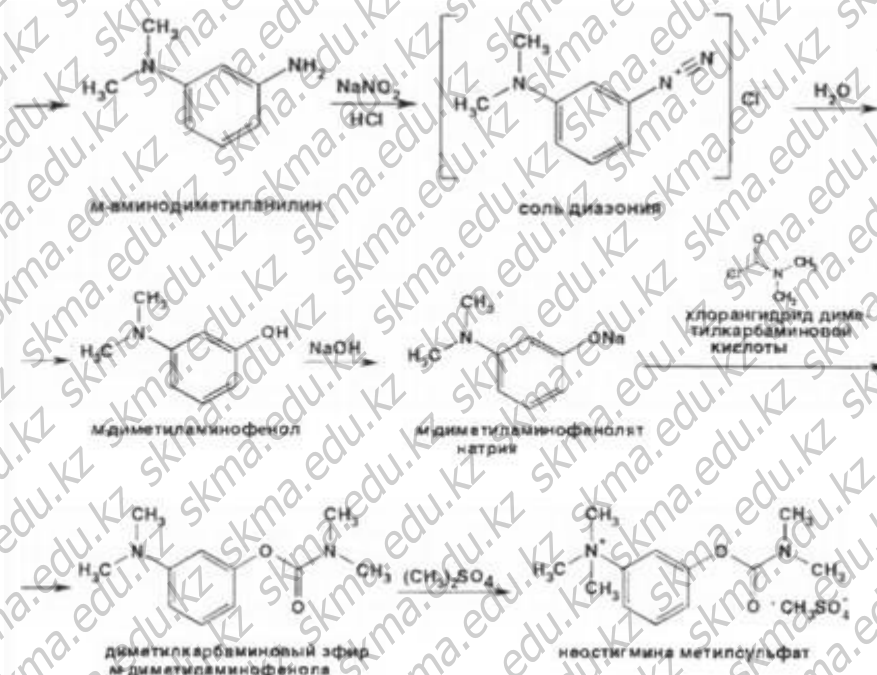


Олардың ішіндегі ең белсендісі құрылымы жағынан физостигминге ұқсас зат болды ($R_1=H$; $R_2=CH_3$). Алайда, тұрақсыздыққа байланысты ол медицинада практикалық қолдануды таппады. Неостигмин метилсульфаты аз белсенді, бірақ төзімді. Неостигмин метилсульфаты антихолинэстераза және антиастеникалық агент ретінде қолданылады.

Синтез



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 39 беті



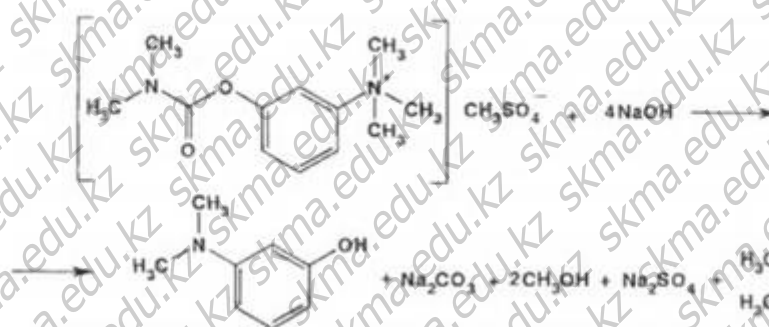
Неостигминнің физикалық қасиеттері метилсульфат

Название и химическая структура лекарственного вещества	Описание, растворимость
НЕОСТИГМИНА МЕТИЛСУЛЬФАТ (Прозерин) <i>Neostigmini methylsulfas</i> NEOSTYGMINE METHYLSULFATE <i>N</i>-(4-диметилкарбамон-токсибензил)-триметилам-моний метилсульфат	Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Очень легко растворим в воде, легко растворим в этаноле и хлороформе, практически нерастворим в эфире. Гигроскопичен. Т. пл. от 144°C до 149°C.

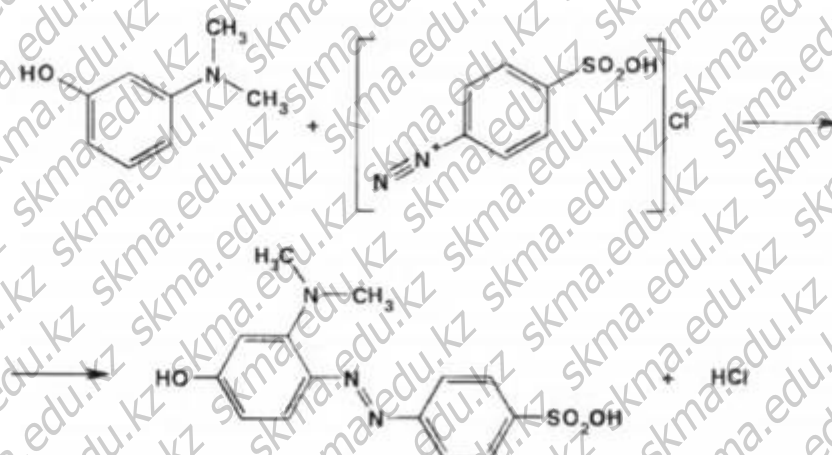
Неостигмин метилсульфатының түпнұскалығы ИҚ және ультрафиолет спектрлері арқылы расталады. 203-280нм аймағында Неостигмин метилсульфатының 0,04% сулы ерітіндісі 260 және 266 нм-де сіңіру максимумына ие иілу 258 нм-де. Неостигмин метилсульфатының Сулы ерітіндісінен йод ерітіндісін қосқанда қоңыр түсті полийодид тұнбасы түседі. Бұл қасиетті йодометриялық әдіспен сандық анықтау үшін пайдалануға болады.

Метилсульфат ионында диметилкарбамоил топтары мен күкірттің болуы гидролитикалық ыдыраудан кейін натрий гидроксидінің 30% ерітіндісімен су ваннасында қыздыру арқылы орнатылады:

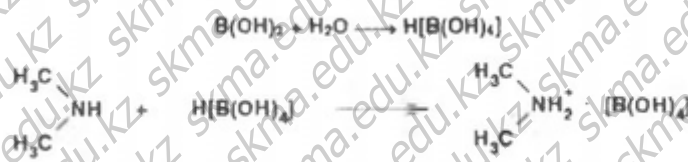
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 40 беті



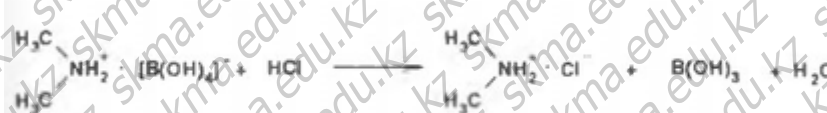
Гидролиз кезінде бөлінген диметиламин тән иіс пен дымқыл лакмус қағазының түсінің өзгеруімен және көк түсімен анықталады. Сульфат ионы барий хлориді ерітіндісімен реакциямен ашылады. Алынған м-диметиламинофенолды диазотталған сульфанил қышқылымен азо-комбинация реакциясын қолдану арқылы анықтауға болады. Алынған азобояғыштың қызыл-қызғылт сары түсі бар:



Неостигминді сандық анықтау метилсульфат Кьельдаль әдісімен азот арқылы жүзеге асырылады. Олар натрий гидроксидінің 30% ерітіндісімен әрекет етеді және бөлінген диметиламинді бор қышқылының ерітіндісі бар қабылдағышқа сандық түрде шығарады. Диметиламин тетрагидроксиды түзіледі:



Содан кейін қабылдағыштың мазмұны хлорсутек қышқылының 0,1М ерітіндісімен титрленеді:



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 41 беті

Сақтау. Неостигмин метилсульфаты а тізімінде жарықтан қорғалған жерде сақталады.

Иллюстрациялық материал:

- үлестірме материалдар;
- Microsoft Power Point презентациясы.

Әдебиет: 1-Қосымша

Бақылау сұрақтары:

1. Дәрілік препараттарды, *n*- және *m*-аминофенол туындыларын алу тәсілдері.
2. *П*- және *m*-аминофенол туындыларының қатарындағы құрылым мен фармакологиялық әсер арасындағы байланыс. Медицинада қолдану.
3. *П*- және *m*-аминофенол туындылары препараттарының физикалық және химиялық қасиеттері.
4. *П*- және *m*-аминофенол туындыларының дәрілік препараттарының сапасына қойылатын талаптар, бақылау әдістері және стандарттау.
5. Дәрілік заттардың қышқылдығы мен сілтілігі, *n*- және *m*-аминофенол туындылары қандай әдіспен анықталады?
6. *П*- және *m*-аминофенол туындыларының дәрілік препараттарының сапасына қойылатын талаптар, бақылау әдістері және стандарттау.
7. *П*- және *m*-аминофенол туындыларының дәрілік препараттарын сәйкестендірудің жалпы және ерекше ерекше реакциялары.
8. *П*- және *m*-аминофенол туындыларының дәрілік препараттарын сандық анықтау әдістері.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 42 беті

Дәріс №6,9

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

Мақсаты: білім алушылардың дәрілік заттардың физикалық және химиялық қасиеттері, фенол қышқылдарының туындылары, фенилпропион және фенилсірке қышқылдары және олардың туындылары, оларды зерттеудің фармакопоялық әдістері туралы білімдерін қалыптастыру.

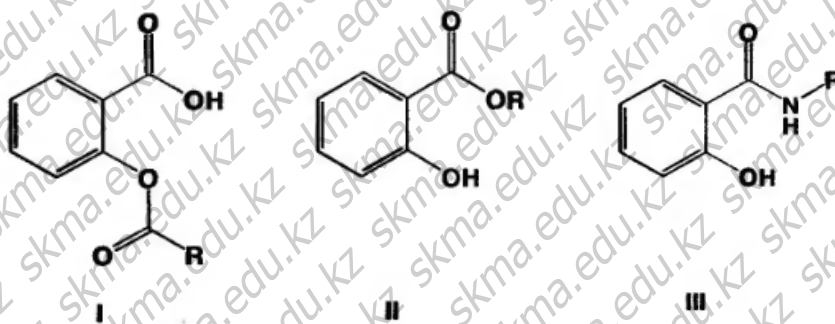
Дәріс тезистері

Жоспар:

1. Фенол қышқылдарының туындылары:
 - Алу және қолдану тәсілдері.
 - Сапаға қойылатын талаптар, талдау әдістері.
 - Мүмкін болатын химиялық түрлендірулердің түрлері және препараттың тазалығына қойылатын талаптар.
 - Тұрақтандырудың химиялық негіздері.
2. Фенилпропион және фенилсірке қышқылдарының туындылары:
 - Сапаға қойылатын талаптар, талдау әдістері.
 - Медицинада қолдану. Құрылым мен Фармакологиялық әрекет арасындағы байланыс. Химиялық түрлендірулер және жаңа СЕҚҚ ДЗ іздеу.

Фенол қышқылдарының туындылары

Фенол қышқылдарының туындыларына салицил қышқылының күрделі эфирлері және салицил қышқылының амид туындылары жатады. Салицил қышқылының жоғары реактивтілігі күрделі эфирлерді фенол гидроксидінің органикалық қышқылдармен (I) өзара әрекеттесуі арқылы да, карбоксил тобы арқылы да - спирттермен немесе фенолдармен (II) алуға мүмкіндік береді, ал оның аминдермен әрекеттесуі салицил қышқылы (III) амид туындыларын алудың негізі болып табылады:

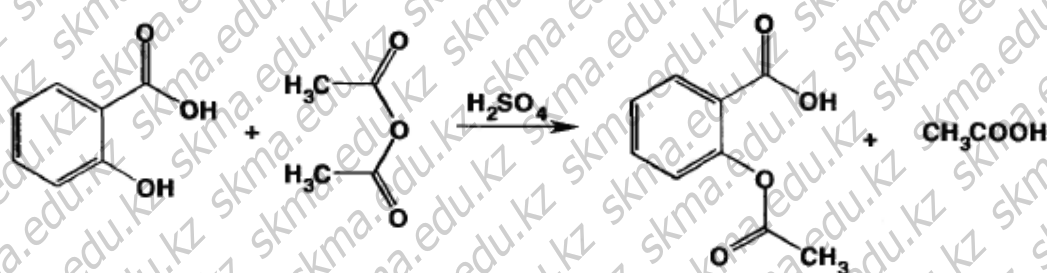


2.2.1 салицил қышқылының күрделі эфирлері

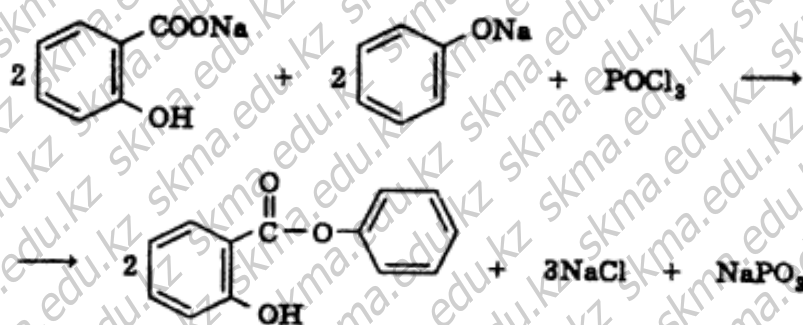
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 43 беті

Салицил қышқылының күрделі эфирлерінің туындыларына ацетилсалицил қышқылы және фенилсалицилат жатады.

Алу
Ацетилсалицил қышқылының өнеркәсіптік синтезі концентрацияланған күкірт қышқылының қатысуымен қыздырылған кезде салицил қышқылы мен сірке ангидридінің этерификация реакциясына негізделген:



Фенилсалицилат натрий салицилаты, натрий фенолаты және фосфор (V) трихлороксиді қоспасын схема бойынша қыздыру арқылы жасалады:



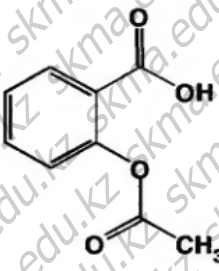
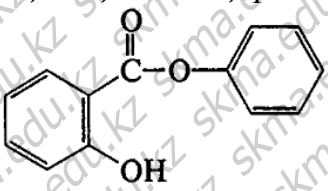
Сапа талаптары және талдау әдістері

Ацетилсалицил қышқылы және фенилсалицилат-ақ кристалды ұнтақтар немесе әлсіз иісі бар түссіз кристалдар. Ацетилсалицил қышқылы суда аз ериді, алкогольде оңай, судағы фенилсалицилат іс жүзінде ерімейді, алкогольде ериді, екі препарат та каустикалық сілтілердің ерітінділерінде ериді, хлороформ мен эфирде әр түрлі ериді.

Кесте-21-Дәрілік заттар

Латын, рационалды атауы	Сипаттамасы, физикалық қасиеттері және тұрақтылары
Acidum acetylsalicylicum <i>сірке қышқылының салицил эфирі</i>	Түссіз кристалдар немесе иіссіз немесе әлсіз иісі бар, аздап қышқыл дәмі бар ақ кристалды ұнтақ.

ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 44 беті

	Былғалды ауада ол біртіндеп гидролизденіп, сірке және салицил қышқылдарын түзеді. Суда аз ериді, алкогольде оңай ериді, хлороформда, эфирде, каустикалық және көмірқышқыл сілтілерінің ерітінділерінде ериді. Т.б. 143 °С (жедел әдіс)
Phenylīi salicylas <i>Салицил қышқылының фенил эфирі</i> 	Ақ кристалды ұнтақ немесе әлсіз иісі бар ұсақ түссіз кристалдар. Іс жүзінде суда ерімейді, алкогольде және каустикалық сілтілердің ерітінділерінде ериді, хлороформда оңай ериді, эфирде өте оңай. Т.б. 42-43 °С

Ацетилсалицил қышқылы мен фенилсалицилатты **өзі екендігін анықтауы** балку температурасы, ИҚ- және УК- спектрлері бойынша жүргізіледі. Калий бромиді бар дискілер түрінде алынған препараттардың ИҚ-спектрлері 4000-400 см⁻¹ саласындағы стандартты үлгілердің НҚ-ға қоса берілген спектрлерінің сіңіру жолақтарымен толық сәйкес келуі тиіс.

Хлороформдағы ацетилсалицил қышқылының 0,007% ерітіндісінің ультракүлгін спектрі ультракүлгін аймақта толқын ұзындығы 278 нм болатын бір сіңіру максимумына, ал 0,1 м күкірт қышқылы ерітіндісіндегі 0,001% ерітіндінің ультракүлгін спектрі 228 және 276 нм-де екі максимумға және 257 нм-де бір сіңіру минимумына ие.

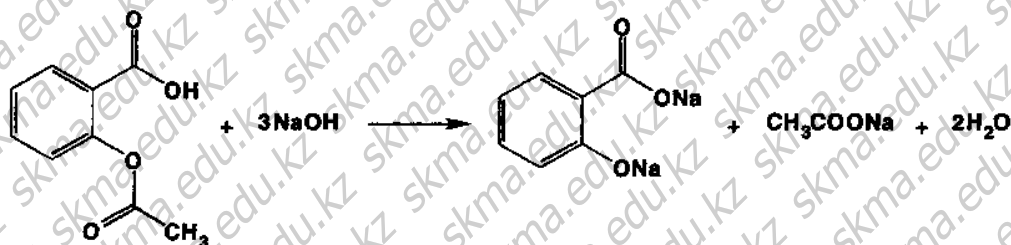
Кесте-22-Дәрілік заттардың спектрлік сипаттамалары

Дәрілік зат	Еріткіш	Концентрациясы, %	λ _{max} , нм
Ацетилсалицил қышқылы	хлороформ	0,007	278±2
	0,1 М күкірт қышқылы	0,001	228±2, 276±2

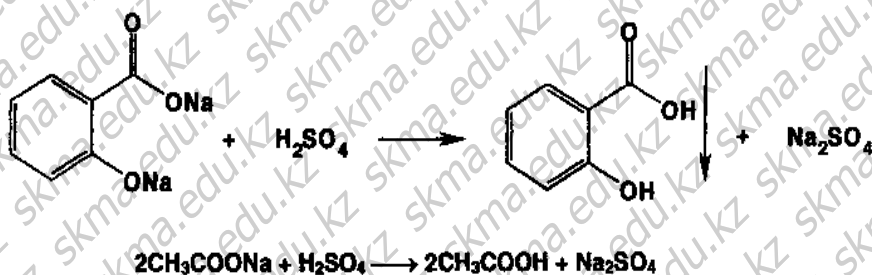
Гидролитикалық бөліну. Препараттардың түпнұсқалығы гидролиз өнімдерімен расталады. Ол үшін қышқыл немесе сілтілі ортада препараттардың алдын-ала гидролизін жүргізу қажет.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 45 беті

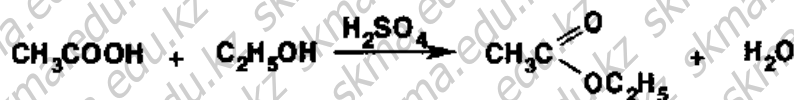
Ацетилсалицил қышқылы сілтілі ортада гидролизден өтеді:



Сұйылтылған күкірт қышқылымен кейіннен қышқылдану кезінде салицил қышқылының ақ кристалды тұнбасының түзілуі байқалады:



Фильтраттағы сірке қышқылының қалдығы этанол мен концентрацияланған күкірт қышқылының көмегімен анықталады, ал жаңа алманың ерекше иісі бар этил ацетаты түзіледі:



Тұнба құрамындағы салицил қышқылы этанолда ериді және күлгін бояу түзу үшін темір (III) хлоридімен анықталады.

Ацетилсалицил қышқылының қышқыл гидролизі концентрацияланған күкірт қышқылы мен судың көмегімен жүзеге асырылады, содан кейін сірке қышқылының иісі сезіледі. Салицил қышқылының қалдығы формальдегид ерітіндісімен конденсация реакциясы арқылы анықталады, қызғылт-қызыл түсті метилен-бис-салицил қышқылы түзіледі.

Фенилсалицилат пен ацетилсалицил қышқылының қышқылдық қасиеттері сілтілермен тұз түзілуінің негізі болып табылады. Фенилсалицилаттан айырмашылығы, ацетилсалицил қышқылы құрылымда бос карбоксил тобының болуына байланысты натрий бикарбонатымен әрекеттеседі, бірақ темір хлоридімен кешен түзбейді. Ал фенилсалицилат су-алкоголь ерітіндісінде ерігеннен кейін (суда нашар ериді) темір хлоридімен (III) күлгін түсті кешен түзеді.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 46 беті

Препараттар индофенолдардың түзілу реакциясына түседі, олардың түсі реакция жағдайларына байланысты. Ол үшін препараттар аммиак ерітіндісінде ериді, хлорамин қосылады және қыздырылады, бірнеше минуттан кейін қышқылдарды қосудан өзгеретін бояу пайда болады.

Кесте-23 - Индофенолдардың түсі

Дәрілік зат	Қышқылдар қосылмаған	Кейіннен қышқылдарды қосқанда
Ацетилсалицил қышқылы	ашық сары	ақ тұнба
Фенилсалицилат	жасыл	ҚЫЗҒЫЛТ

Препараттарды слайдқа салғаннан кейін концентрацияланған күкірт қышқылындағы натрий нитритінің 1% ерітіндісінің бірнеше тамшысымен суланады, ал бояу сілті ерітіндісін қосқанда өзгереді.

Кесте-24 - Индофенолдардың түсі

Дәрілік зат	Сілтілік қосылмаған	Кейіннен сілтіні қосқанда
Ацетилсалицил қышқылы	сары	сиреневая
Фенилсалицилат	қызыл-қоңыр, көк-жасылға айналады	шие қызыл

Ацетилсалицил қышқылы субстанциясының тазалығын талдау кезінде синтез өнімдері немесе жартылай өнімдері анықталады. ҚР МФ аналитикалық толқын ұзындығы 237 нм болатын ультракүлгін детекторы бар сұйық хроматография әдісімен байланысты қоспаларды (салицилсалицил қышқылы және ацетилсалицил ангидрид) анықтауды ұсынады. Жылжымалы фаза-фосфор қышқылынан, ацетонитрилден және судан 2:400:600 қатынасында еріткіштер жүйесі.

ЖЭСҚ әдісі асқазан мен ішекте еритін ацетилсалицил қышқылының таблеткаларындағы салицил қышқылының қоспасын анықтау үшін ҚР МФ ұсынады. Хроматография ацетонитрил-сірке қышқылы құрамының жылжымалы фазасымен октилсилил силикагелімен толтырылған бағанда жүргізіледі (20:80). Ультрафиолет детекторын қолданыңыз, өлшеу 280 НМ толқын ұзындығында жүзеге асырылады.

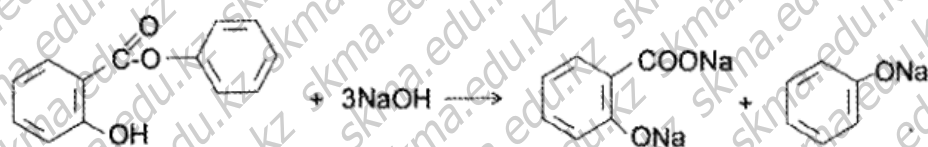
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 47 беті

Салицил қышқылының қоспасын анықтау фотоколориметриялық әдіспен темір-аммоний алюминийімен түрлі-түсті реакция бойынша жүргізіледі, өлшеулер 520 НМ толқын ұзындығымен жүргізіледі.

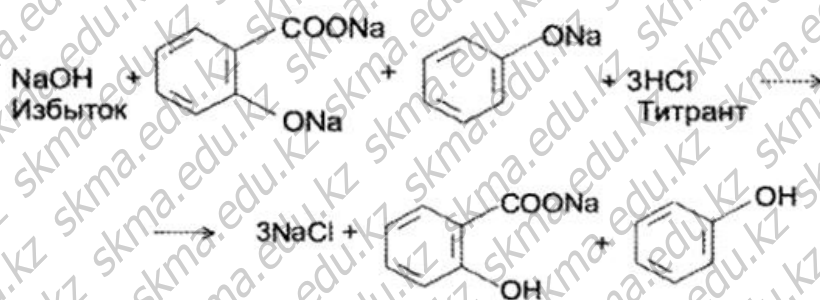
Фенилсалицилатта салицил қышқылы, натрий салицилаты және фенол қоспалары болмауы керек. Оларды анықтау үшін препарат сумен шайқалады, ал қоспалар суда ериді және темір (III) хлорид ерітіндісін қосқанда ерітінді күлгін түске боялады.

Органикалық қоспалар, натрий карбонатының ерітіндісінде ерімейтін заттардың қоспалары, қалдық еріткіштер және т. б.

Сандық анықтау. Ацетилсалицил қышқылы мен фенилсалицилатты анықтауға ортақ-бейтараптандыру әдісі (кері әдіс). Ол үшін эфирдің сілтілі гидролизі 1,5 сағат ішінде кері тоназытқышпен 0,5 М артық натрий гидроксиді (құрамында карбонат жоқ) көмегімен жүзеге асырылады:

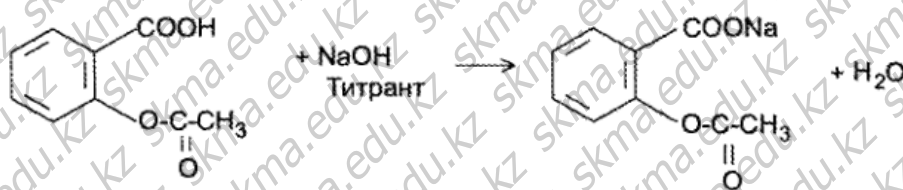


Сілтінің, натрий фенолатының, салицил қышқылының натрий тұзының титрленген ерітіндісінің артық мөлшері 0,5 м хлорсутек қышқылының ерітіндісімен, индикаторы - бромкрезол күлгін. Индикатордың түсінің өзгеруі салицилаттың натрий тұзы мононатрийге (рН бейтарап) ауысқан кезде пайда болады:



Сонымен қатар, бақылау тәжірибесі өткізіледі.

Ацетилсалицил қышқлын сандық анықтау үшін НҚ алдын ала гидролизсіз тікелей бейтараптандыру әдісін ұсынады:



ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 48 беті

Гидролиздің алдын алу үшін ацетилсалицил қышқылы бейтараптандырылған және 8-10°С дейін салқындатылған этанолда ериді және 0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісімен титрленеді (индикатор фенолфталеин).

Ацетилсалицил қышқылын және салицил қышқылының басқа да күрделі эфирлерін тікелей және дифференциалды әдістермен спектрофотометриялық анықтау әдістері әзірленді, олардың негізінде әртүрлі еріткіштердегі препараттардың ерітінділерін сіңірудің УК-спектрлерін зерттеу нәтижелері: су, этанол, хлороформ, дихлорэтан, 0,1 м натрий гидроксиді ерітіндісі (с.Г. Тираспольская).

Фенилсалицилатты анықтау және сандық анықтау үшін қышқыл ортада (рН 2,5-3,0) препараттың алюминий хлоридімен реакциясына негізделген флюориметриялық әдісті қолдануға болады. Бұл жағдайда 240-400 НМ аймағында қозу спектрі максимум 360 нм, ал флуоресценция спектрі максимум 420 нм болатын 340-480 НМ аймағында байқалады. Техника фенилсалицилатқа тән, сондықтан оны дәрілік формаларда сандық анықтау үшін қолдануға болады.

ҚР МФ таблеткалардағы (асқазан және ішекте еритін) ацетилсалицил қышқылын сандық анықтау үшін осы бөлімде сипатталған жағдайларда дәрілік препараттардағы салицил қышқылының қоспасын анықтау үшін ЖЭСХ әдісін ұсынады.

Қолдану

Ацетилсалицил қышқылы ревматизмге қарсы, қабынуға қарсы, анальгетиктер және антипиретиктер ретінде күніне 3-4 рет 0,25-0,5 г ішке қолданылады. Соңғы жылдардағы зерттеулер көрсеткендей, ацетилсалицил қышқылы аз мөлшерде тромбозға қарсы әсер етеді, өйткені ол тромбоциттердің агрегациясын тежейді.

Ацетилсалицил қышқылы XX ғасырдағы дәрі деп аталады. Олардың айтуынша, оның "емдік әлеуеті" таусылған жоқ. Алайда, ол жанама әсерлерден айырылмайды, өйткені ол асқазанның шырышты қабығын тітіркендіреді, қан кетуді, аллергиялық реакцияларды және т. б. тудыруы мүмкін.

Сақтау

Ацетилсалицил қышқылы құрғақ жерде, жақсы тығындалған ыдыста сақталады. Ол құрғақ ауада тұрақты, ылғалды - біртіндеп гидролизденіп, сірке және салицил қышқылдарын түзеді.

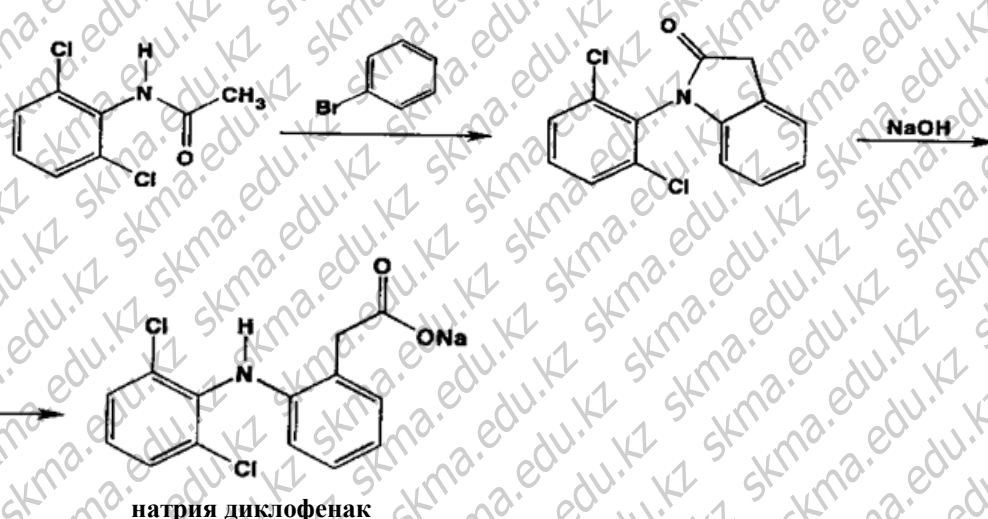
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 49 беті

Фенил сірке және фенилпропион қышқылдарының туындылары

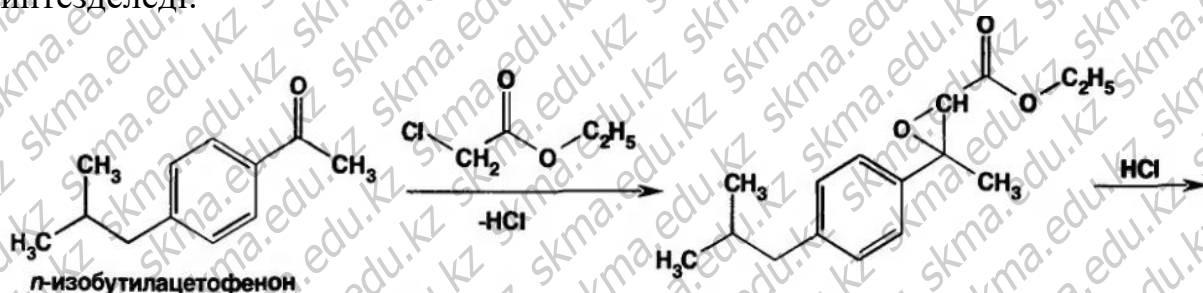
Медицинада натрий тұзы түрінде қолданылатын фенилацет қышқылының туындысы диклофенак және фенилпропион қышқылы-ибупрофен қазіргі стероид емес қабынуға қарсы препараттардың (ҚҚСП) қатарына жатады.

Алу

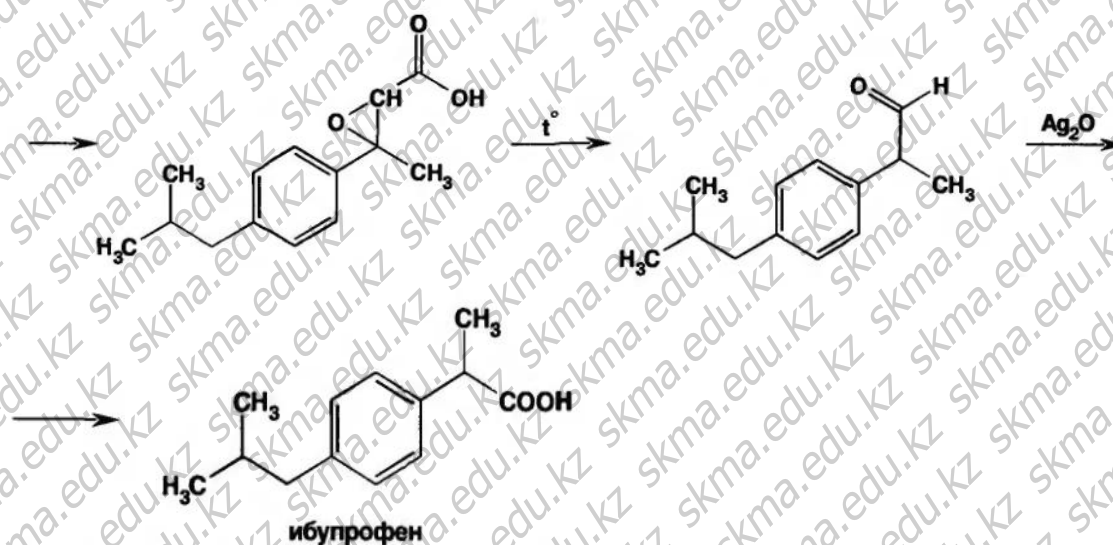
Натрий диклофенак синтезі 2,6-дихлорацетанилид пен бромбензолдан жүзеге асырылады. Алынған N-(2,6-дихлорфенил)-индолин-2-ілтілі гидролизге ұшырайды:



Ибупрофен келесі схема бойынша р-изобутилацетофеноннан синтезделеді:

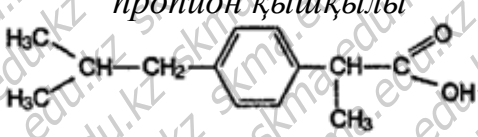
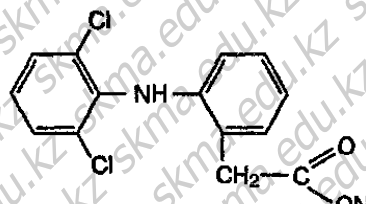


ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 50 беті



ҚР МФ натрий диклофенак және ибупрофен субстанцияларына, гель түріндегі натрий диклофенак дәрілік препараттарына, инъекцияға арналған ерітіндіге, суппозито-рийлерге және ішекте еритін қабықпен қапталған таблеткаларға, сондай-ақ ибупрофен таблеткаларына ФМ енгізілген.

Кесте 27 - Дәрілік препараттар

Латын, рационалды атауы, химиялық құрылым	Сипаттамасы, физикалық қасиеттері және тұрақтылары
Ibuprofenum (±)-2-(4-изобутилфенил)-пропион қышқылы 	Ақ түсті кристалды ұнтақ немесе түссіз кристалдар. Іс жүзінде суда ерімейді, ацетонда, метанолда және метилен хлоридінде оңай ериді. Т. б. 75-78°C.
Diclofenac-Natrium натриевая соль o-[(2,6-дихлорфенил)-амино]-фенилуксусной кислоты 	Ақ немесе ақ түсті кристалды ұнтақ, сарғыш түсті. Суда орташа ериді, метанолда оңай ериді, 96% алкогольде ериді, ацетонда аз ериді. Т. б. шамамен 280°С ыдырауымен.

Сапа талаптары және талдау әдістері

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 51 беті

Натрийдің физикалық қасиеттері бойынша диклофенак және ибупрофен - ақ немесе ақ түсті кристалды заттар, натрий диклофенак сарғыш реңкке ие болуы мүмкін. Органикалық қышқыл болып табылатын Ибупрофен органикалық еріткіштерде (ацетон, метанол, метилен хлориді, этанол, эфир, хлороформ) оңай ериді, іс жүзінде суда ерімейді. Натрий диклофенак суда орташа ериді, метанолда оңай ериді, этанолда ериді, ацетонда аз ериді, хлороформда іс жүзінде ерімейді.

Дәрілік заттардың түпнұсқалығы балку температурасы, ИҚ- және УҚ-спектрлері бойынша расталады.

4000-400 см⁻¹ аймағында алынған натрий диклофенак пен ибупрофеннің ИҚ спектрлері дәрілік заттардың стандартты үлгілерінің ИҚ-спектрлеріне толық сәйкес келуі тиіс.

Натрий диклофенак пен ибупрофеннің УҚ- спектрлері оларды анықтау және сандық анықтау үшін қолданылады. 0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісіндегі натрий диклофенак ерітіндісінің УҚ- спектрі 276 нм-де максималды сіңіру деңгейіне және 249 нм-де минимумға ие.

0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісіндегі ибупрофеннің ультракүлгін сіңіру спектрі 264, 272 нм және 257-ден 261 нм-ге дейін екі максимумға ие. ҚР МФ 264 НМ толқын ұзындығы кезінде максимумдағы оптикалық тығыздықтың 258 НМ толқын ұзындығы кезінде иықтағы оптикалық тығыздыққа қатынасын өлшеуді реттейді, ол 1.20-дан 1.30-ға дейін болуы тиіс. 272 НМ толқын ұзындығындағы максимумдағы оптикалық тығыздықтың 258 НМ толқын ұзындығындағы иықтағы оптикалық тығыздыққа қатынасы 1.00-1.10 аралығында болуы керек.

Кесте 28 - Дәрілік заттардың спектрлік сипаттамалары

Дәрілік зат	Еріткіш	Концентрация, %	λ _{тах} , нм
Натрия диклофенак	су	0,002	276±2
Ибупрофен	0,1 М натрий гидроксиді	0,002	264±2, 272±2, иық: 257-261

Ибупрофенді сәйкестендіру үшін ҚР МФ ұсынған әдістердің бірі-ЖҚХ. Жылжымалы фаза ретінде сусыз сірке қышқылы, этил ацетаты және гексан еріткіштер жүйесі қолданылады (5:24:71). Хроматограмма 365 НМ толқын ұзындығында ультракүлгін хроматоскоппен анықталады.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 52 беті

ЖҚХ әдісі дәрілік препараттардағы натрий диклофенакын анықтау үшін ҚР МФ пайдаланады: гель, инъекцияға арналған ерітінді, суппозиторийлер және ішекте еритін қабықпен қапталған таблеткалар. Барлық жағдайларда қозғалмалы фаза-концентрацияланған аммиак, метанол және этилацетат қоспасы (10:10:80). Пластина толқын ұзындығы 254 нм болатын УК- сәулесінде көрінеді.

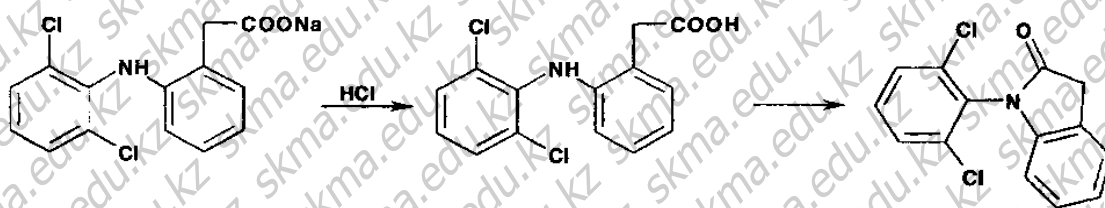
Натрий диклофенак пен ибупрофеннің химиялық қасиеттері препараттарды сәйкестендіру реакцияларының негізінде жатыр. Натрий диклофенак молекуласында қайталама азот атомының болуы тұз түзілу және кешен түзілу реакцияларына байланысты. Натрий диклофенактың бейтарап ерітіндісіне ауыр металл тұздарының 2 тамшысын қосқанда: 2% күміс нитраты, 3% темір (III) хлориді, 10% мыс (II) сульфаты сәйкесінше ақ, сары-қоңыр, ашық жасыл тұнба түседі.

Тотығу-тотықсыздану қасиеттері концентрацияланған күкірт қышқылымен реакцияның негізінде жатыр-натрий диклофенак кристалдары танқурай бояуын алады (реакция сағат әйнегінде орындалады). Концентрацияланған күкірт қышқылының қатысуымен калий дихроматы, натрий нитриті, калий перманганаты, калий йодаты ерітіндісінің әсерінен тотығудың түрлі-түсті реакциялары натрий диклофенакты анықтау үшін де қолданылады.

Жасыл-ақ сақина натрий диклофенак ерітіндісіне концентрацияланған күкірт қышқылы ортасында формальдегид ерітіндісін қабаттастыру арқылы диклофенактың хош иісті циклі бойынша конденсация өнімін қалыптастыру және нәтижесінде пайда болған өнімнің тотығуы арқылы түзіледі.

Натрий диклофенак молекуласындағы ковалентті байланысқан хлор атомдары минералданғаннан кейін анықталады. Ол үшін препарат тигельде кальциленеді және тигельдің құрамын суда ерітеді, сүзгіге азот қышқылы ортасында күміс нитраты қосылады, күміс хлоридінің ақ сүзбе тұнбасы түзіледі. Диклофенак-натрий натрий ионына тән реакция береді (оттықтың жалының сары түске бояу).

Сұйылтылған хлорсутек қышқылымен натрий диклофенактың қышқыл гидролизі ішінара индолинонға айналатын 2-[2,6-(дихлорфенил)-амино]-фенилацет қышқылының ақ тұнбасының түсуіне әкеледі:

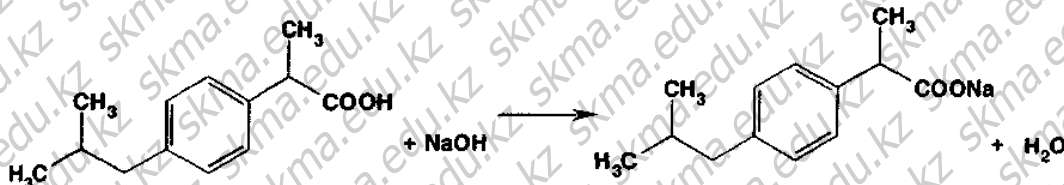


ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 53 беті

Натрий диклофенактың катерсіздігі аралық синтез өнімдерінің қоспаларының болуымен анықталады: [2-(2,6-дихлорфенил)-амино]фенилацет қышқылы және N(2,6-дихлорфенил)индолин-2. Анықтау ЖЭСХ әдісімен жүзеге асырылады, метанол мен фосфатты буферлік ерітіндінің рН 2,5 66:34 қатынасында қоспасы жылжымалы фаза ретінде қолданылады, өлшеулер толқын ұзындығы 254 нм болатын УК детекторымен жүзеге асырылады. Препаратта қалдық еріткіштердің болуы да анықталады.

Ибупрофенде туыстық қоспалардың болуы ультракүлгін детекторы бар ЖЭСХ әдісімен және фосфор қышқылынан, ацетонитрилден және судан тұратын жылжымалы фазамен белгіленеді (0,5:340:600). Препаратта F (3-[4-(2-метилпропил)фенил]пропан қышқылы) жалын-иондаушы детекторы бар ГСХ әдісімен анықталатын қоспасы да анықталады. Препараттың метанол ерітіндісінде оптикалық айналу бұрышы анықталады, ол -0,05-тен +0,05-ке дейін болуы керек.

Ибупрофеннің сандық анықтауы алкалиметриялық әдіспен орындалады. Алдын ала бейтараптандырылған этанолда ерігеннен кейін 0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісімен титрленеді (индикатор фенолфталеин):

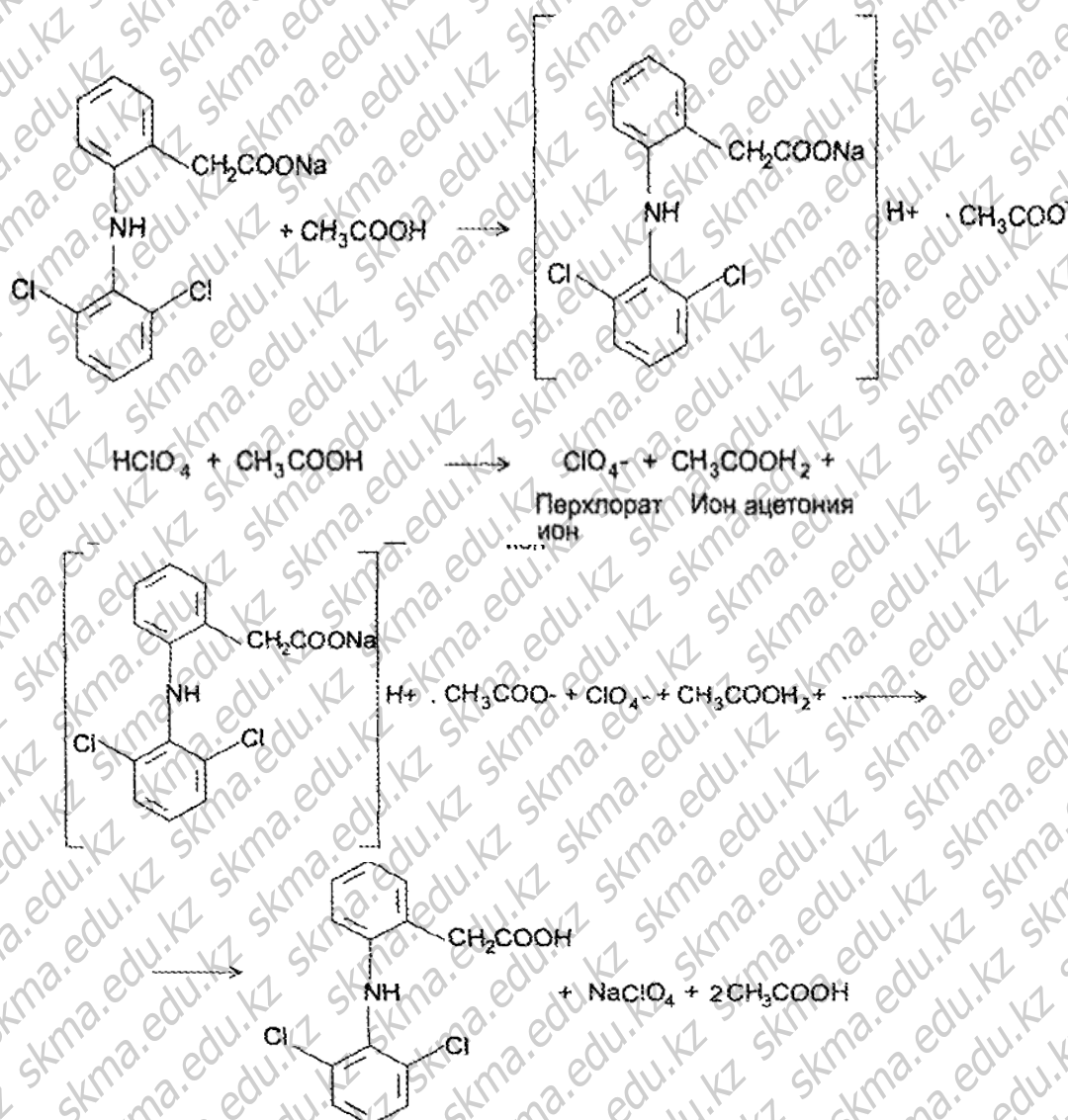


Титрантта карбонат қоспасы болмауы керек. Сонымен қатар, сынақ тәжірибесі зерттелетін затсыз жүзеге асырылады.

Ибупрофенді сандық анықтау үшін композицияның жылжымалы фазасы бар ЖЭСХ әдісі қолданылады: хлорацет қышқылы-аммиак ерітіндісі-ацетонитрил, толқын ұзындығы 254 нм-де анықталады.

Натрий диклофенак мұзды сірке қышқылының ортасында Сулы емес титрлеу әдісімен анықталады, титрант-хлор қышқылының 0,1 М ерітіндісі, кристалды күлгін индикатор ретінде қолданылады. Эквиваленттік нүкте Потенциометриялық әдіспен белгіленеді:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 54 беті



ҚР МФ бойынша ибупрофен таблеткаларын және ішекте еритін натрий диклофенак таблеткаларын сандық анықтау ЖЭСХ әдісімен жүргізіледі. Натрий гидроксидінің 0,1 М ерітіндісіндегі натрий диклофенак ерітіндісінің басқа дәрілік препараттары (гель, инъекцияға арналған ерітінді, суппозиторийлер) абсорбциялық спектрофотометрия әдісімен жүргізіледі.

Қолдану

Натрий диклофенак пен ибупрофеннің қабынуға қарсы, анальгетикалық, антипиретикалық белсенділігі бар. Олар ревматоидты және басқа артриттерде, артроздарда, сондай-ақ ауырсыну синдромында (невралгия, миалгия) қолданылады.

Натрий диклофенак инъекцияға арналған 2,5% ерітінді түрінде 3 мл ампулада, 0,025 г таблеткада, 0,1 г ретард таблеткасында;

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

суппозиторийлерде, гельдерде және сыртқы қолдануға арналған майларда шығарылады. Ибупрофен-0,2 г таблетка түрінде.

Сақтау

Дәрілік заттарды в тізімі бойынша, бөлме температурасында құрғақ, жарықтан қорғалған жерде, жақсы тығындалған ыдыста сақтаңыз.

Иллюстрациялық материал:

- үлестірме материалдар;
- Microsoft PowerPoint презентациясы.

Әдебиет: Қосымша-1

Бақылау сұрақтары

1. Дәрілік препараттарды, фенол қышқылдарының туындыларын, фенил сірке және фенилпропион қышқылдарын алу тәсілдері.
2. Фенол қышқылдарының, фенил сірке және фенилпропион қышқылдарының бірқатар туындыларындағы құрылым мен фармакологиялық әсер арасындағы байланыс. Медицинада қолдану.
3. Ацетилсалицил қышқылының, фенилсалицилаттың, ибупрофеннің, ортофеннің физикалық және химиялық қасиеттері.
4. Ацетилсалицил қышқылының, фенилсалицилаттың сапасына қойылатын талаптар, бақылау әдістері және стандарттау.
5. Дәрілік заттардың, фенол қышқылдарының туындыларының қышқылдығы мен сілтілігі қандай әдіспен анықталады?
6. Ибупрофен, Ортофен сапасына қойылатын талаптар, бақылау әдістері және стандарттау.
7. Ацетилсалицил қышқылын, фенилсалицилатты, ибупрофенді, ортофенді идентификациялаудың жалпы және ерекше ерекше реакциялары.
8. Ацетилсалицил қышқылын, фенилсалицилатты, ибупрофенді, ортофенді сандық анықтау әдістері.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 56 беті

Дәріс №7

Тақырыбы: Ароматтық аминқышқылдар және олардың туындылары

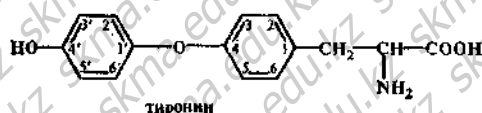
Мақсаты: Студенттерге ароматтық және арилалифаттық амин қышқылының иодталған туындылары дәрілік препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

Дәріс тезистері:

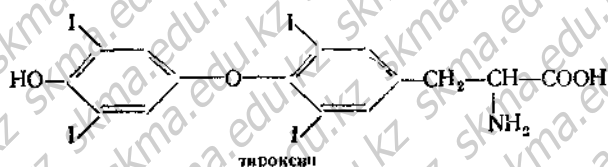
Жоспар:

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

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



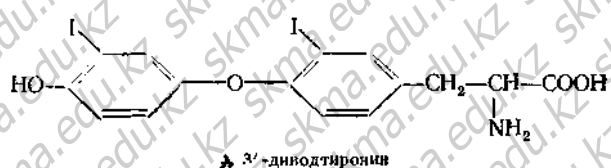
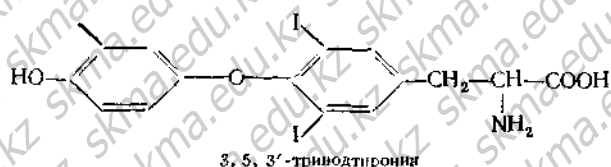
1919ж. Кендалл ірі қара малдардың қалқанша безінен тирониннің тетраиод туындысын бөліп алған (оның химиялық құрылысы 1927ж. анықталды). Бұл зат т и р о к с и н (3,5,3',5'-тетраиодтиронин) деп аталды:



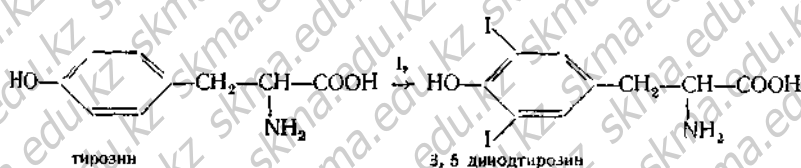
Молекуласындағы ассиметриялық көміртегі атомына байланысты екі оптикалық изомері кездеседі, оның ішінде L-тироксин d-изомеріне қарағанда 10 есе белсенді.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 57 беті

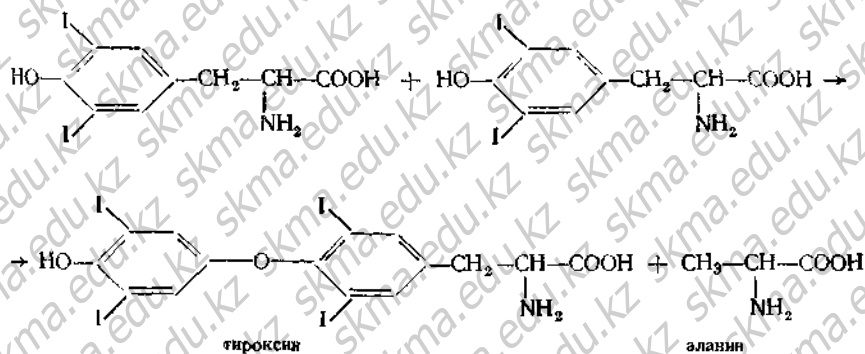
1952—1955 жж. жүргізілген зерттеулер қалқанша безде гормоналды белсенділікті тироксин ғана емес тирониннің иод туындыларының да көрсететіндігін дәлелдеді. Оның ішінде ең белсендісі - 3,5, 3'-трииодтиронин және 3,3'-дииодтиронин:



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



Одан кейін 3,5-дииодтирозиннің екі молекуласы конденсирленеді:



Осы схемаға ұқсас қалқанша бездің басқа да гормондары биосинтезге ұшырайды.

Тиреоидин фармакопоялық препаратын малдың кептіріп, майсызданған қалқанша безін ұнтақтау арқылы алады. Препарат суда және басқа да еріткіштерде ерімейді. L -тироксин және L -3,5,3'-трииодтирониннен тұрады.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 58 беті

Тиреоидиннің қасиеті

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

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

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

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



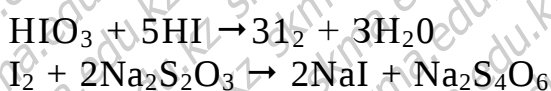
Калий перманганатының артық мөлшерін натрий нитритімен бұзады:



Нитриттердің артық мөлшерін мочеина көмегімен бұзады:



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



ONTÜSTİK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 59 беті

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

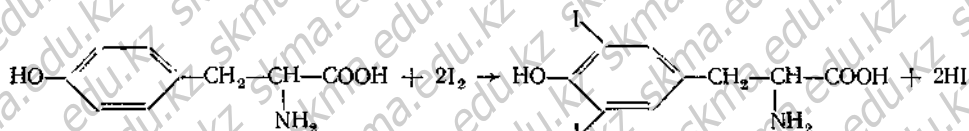
Тиреоидин Б тізіміне жатады, қоңыр түсті, жақсы жабылған ыдыста, салқын және құрғақ жерде сақталады, себебі препарат ыдырап, иодидтер түзілуі мүмкін.

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

Қалқанша без гормондарының синтетикалық аналогтары

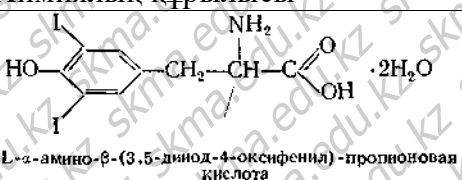
Қалқанша без гормондарының синтетикалық аналогтарының ішінде медицинада қолданылатын — дииодтирозин препараты. Фармакологиялық әсері бойынша тироксиннің антагонисті болып табылады.

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



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

Дииодтирозиннің қасиеті

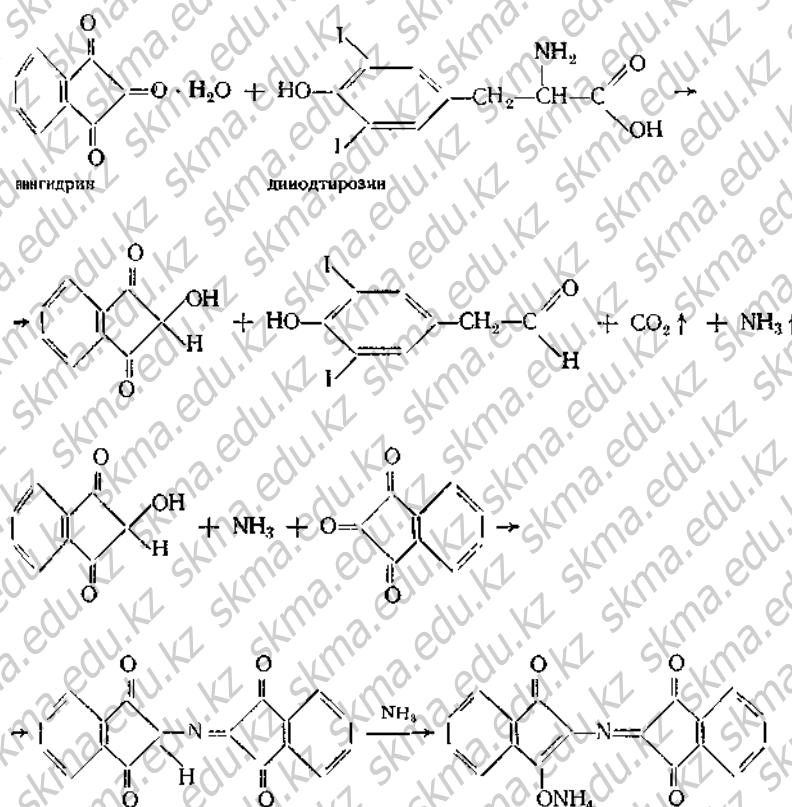
Препарат	Химиялық құрылысы	Сипаттамасы
Diiodthyrosinum дииодтирозин	 L-α-амино-β-(3,5-дииод-4-оксифенил)-пропионовая кислота	Ақ немесе ақ әлсіз сұр реңді қиыршықты ұнтақ, иссіз, әлсіз ащы дәмді Т.балқу 196— 202°С ыдырауымен

Дииодтирозиннің өзі екендігін органикалық байланысқан иодтың қыздырғанда күлгін бу бөлуі бойынша анықтайды. Дииодтирозиннің

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 60 беті

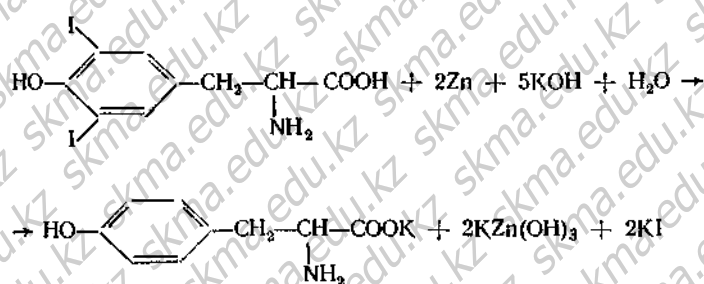
сұйытылған күкірт қышқылындағы ерітіндісіне концентрлі азот қышқылын қосқанда, қызғылт түс береді.

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



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

Дииодтирозинді дегалоидирлеу схемасы:



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 61 беті

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

Диодтирозин гипертиреозда гипофиздің тиреотропты гормонының синтезін тежеу үшін қолданылады.

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Әдебиеттер: Қосымша 1

Бақылау сұрақтары

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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 62 беті

Дәріс №8

Тақырыбы: диметилфенилацетамид туындылары

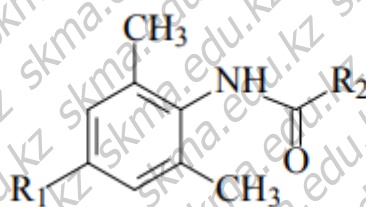
Мақсаты: диметилфенилацетамид туындыларының дәрілік заттардың физикалық және химиялық қасиеттері, оларды зерттеудің фармакопоялық әдістері туралы білім алушылардың білімін қалыптастыру.

Дәріс тезистері

Жоспар:

1. Диметилфенилацетамид туындыларынан дәрілік заттардың пайда болуының биохимиялық алғышарттары.
2. Қышқыл негіздері және тотығу-тотықсыздану қасиеттері. Сапаға қойылатын талаптар, дәрілік заттарды талдау әдістері.
3. Тазалық сынағы. Дәрілердің тұрақтылығы мен сәйкестендіру мәселелері.

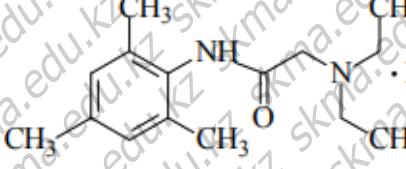
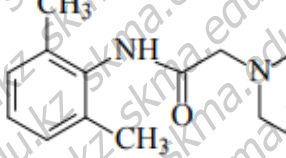
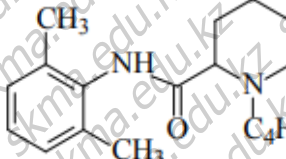
П-аминобензой қышқылының эфирлерінен басқа, диметилфенилацетамид туындылары жергілікті анестетикалық белсенділікті көрсетеді. Олардың ішінде тримекаин гидрохлоридтері ($R_1=CH_3$; $R_2=CH_2N(C_2H_5)_2$), лидокаин [$R_1=H$; $R_2=CH_2N(C_2H_5)_2$], бупивакаин ($R_1=H$; $R_2=1$ -бутил-2-пиперидинил) (кестені қараңыз. 16).



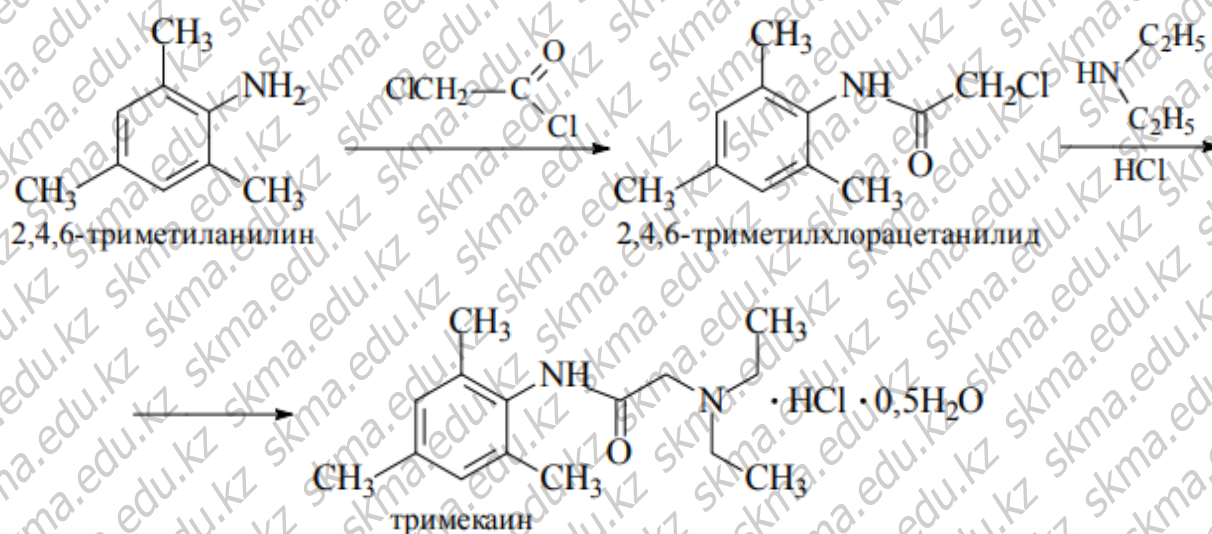
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 63 беті

Таблица 16

Свойства производных диметилфенилацетамида

Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
Тримекаина гидрохлорид	 2-(диэтиламино)-N-2',4',6'-триметилфенилацетамида гидрохлорида гемигидрат	Белый или со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок. $T_{пл} = 139-142^{\circ}\text{C}$. Очень легко растворим в воде, легко – в этаноле и хлороформе, практически нерастворим в эфире
Лидокаина гидрохлорид	 2-диэтиламино-2',6'-ацетоксилидида гидрохлорида моногидрат	Белый или почти белый кристаллический порошок, без запаха. $T_{пл} = 74-79^{\circ}\text{C}$. Очень легко растворим в воде, легко – в этаноле и хлороформе, практически нерастворим в эфире
Бупивакаина гидрохлорид	 1-бутил-N-2',6'-диметилфенил-2-пиперидинкарбоксамида гидрохлорида моногидрат	Белый кристаллический порошок со специфическим запахом. $T_{пл} = 248^{\circ}\text{C}$ (с разложением). Легко растворим в воде и этаноле, мало растворим в хлороформе и ацетоне

Химиялық құрылымда көптеген ұқсастықтары бар бұл заттар тримекаин синтезіне ұқсас схема бойынша алынады:



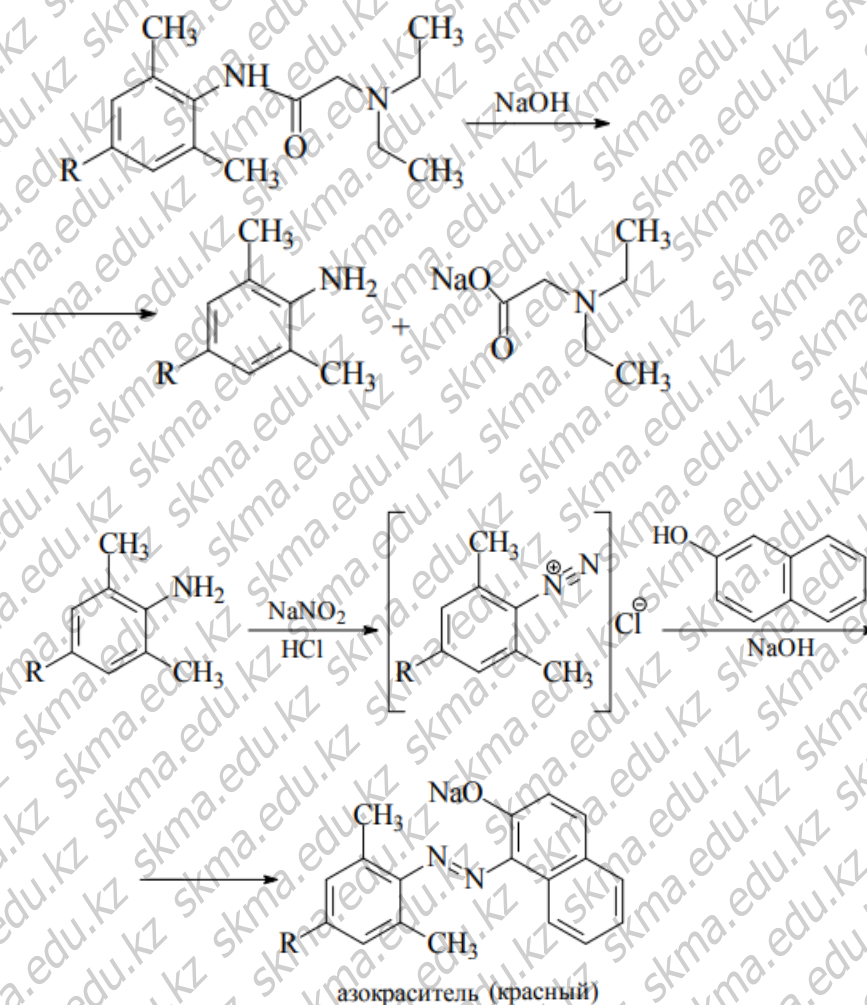
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 64 беті

Лидокаин, тримекаин және бупивакаиннің түпнұсқалығын олардың ФМ - ға қосылатын ИҚ және ультрафиолет спектрлері арқылы анықтауға болады.

Тримекаин гидрохлоридінің түпнұсқалығын түсті реакциялар арқылы анықтауға болады. Сонымен, мыс ацетатының ерітіндісімен ол жасыл бояуды береді; брент реактивімен қыздырғанда – қызыл; концентрацияланған күкірт қышқылымен және пергидролмен – қанды қызыл бояу.

Лидокаин гидрохлориді сілтімен аминформаға ауысады, этанолда ериді және кобальт хлориді ерітіндісімен түсті реакция арқылы шынайылыққа ұшырайды. Көкшіл-жасыл тұнба пайда болады. Лидокаин мен пикрин қышқылының тұзы 230°C температурада ериді.

Тримекаин мен лидокаин гидрохлоридтерінің түпнұсқалығын олардың сілтілі гидролизі – 2,4,6-триметиланилин және 2, диметиланилин өнімдері арқылы анықтауға болады, олар бастапқы хош иісті аминдер бола отырып, диазоттауға және одан әрі біріктіруге қабілетті, азобояғыштар түзеді:



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 65 беті

Бупивакаин гидрохлоридінің түпнұсқалығын тексеру және сандық анықтау жоғары тиімді сұйық хроматография әдісімен жүзеге асырылады. Барлық үш препарат гидрохлоридтер болып табылады, суда иондалады, сондықтан хлорид ионына оң реакция береді.

Тазалықты сынау кезінде қоспаларды анықтау ультракүлгін-254 Силуфол пластинкаларында ЖҚХ әдісімен немесе ГСХ әдісімен жүзеге асырылады.

Тримекаин мен лидокаин гидрохлоридтерінің сандық анықтамасы еріткіш ретінде Сулы емес титрлеу әдісімен орындалады

құмырсқа қышқылы мен сірке ангидридін қоспасы (1:20). Кристалды күлгін индикаторы бар хлор қышқылының 0,1М ерітіндісімен титрленеді (лидокаинді титрлеу кезінде индикатор – Судан III). Химизм эфедрин гидрохлориді мысалында қарастырылады. Сусыз титрлеуден басқа, байланысқан хлорсутек қышқылы бойынша сулы ортада қышқыл-негіз титрлеу және хлорид ионы бойынша аргентометрия да қолданылады.

Бупивакаин гидрохлориді, ЖЭСХ әдісінен басқа, индикаторы бар сынап ацетатының қатысуымен сірке қышқылы ортасында Сулы емес титрлеу әдісімен сандық түрде анықталады. кристалды күлгін.

Барлық үш препарат в тізімі бойынша құрғақ жерде, жарықтың әсерінен қорғайтын тығыз жабық ыдыста, бөлме температурасында сақталады. Олар ылғалды атмосферада және жоғары температурада жарыққа қол жеткізбестен де бұзылады.

Тримекаин мен лидокаин гидрохлоридтері инфильтраттардағы жергілікті анестезияға және ерітінділер түріндегі өткізгіштік анестезияға арналған зат ретінде қолданылады. Бупивакаин гидрохлориді-сонымен қатар инъекцияға арналған ерітінділер түрінде қолданылатын ұзақ әсер ететін жергілікті анестетикалық дәрі.

Иллюстрациялық материал:

- үлестірме материалдар;
- Microsoft PowerPoint презентациясы.

Әдебиет: 1-Қосымша

Бақылау сұрақтары:

1. Диметилфенилацетамид туындыларының қатарында дәрілік препараттарды алудың биохимиялық алғышарттары.
2. Препараттардың қышқылдық-негіздік және тотығу-тотықсыздану қасиеттері.
3. Бірқатар диметилфенилацетамид туындыларының препараттарында жол берілмейтін қоспалардың болмауына сынақ.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 66 беті

4. Диметилфенилацетамид туындылары, медицинада қолданудың алғышарттары. Құрылым мен әрекет арасындағы байланыс.

5. Тұрақтылық мәселелері. Препараттардың тазалығын тексеру.

Дәріс №10

Тақырыбы: Арилалкиламиндер, гидроксифенилалкиламиндер және олардың туындылары.

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

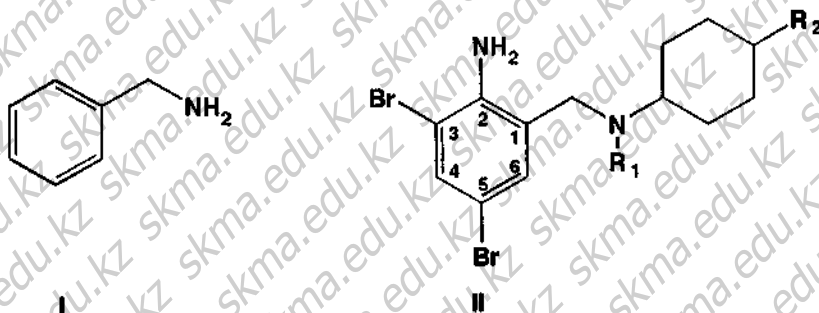
Дәріс тезистері:

Жоспар:

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

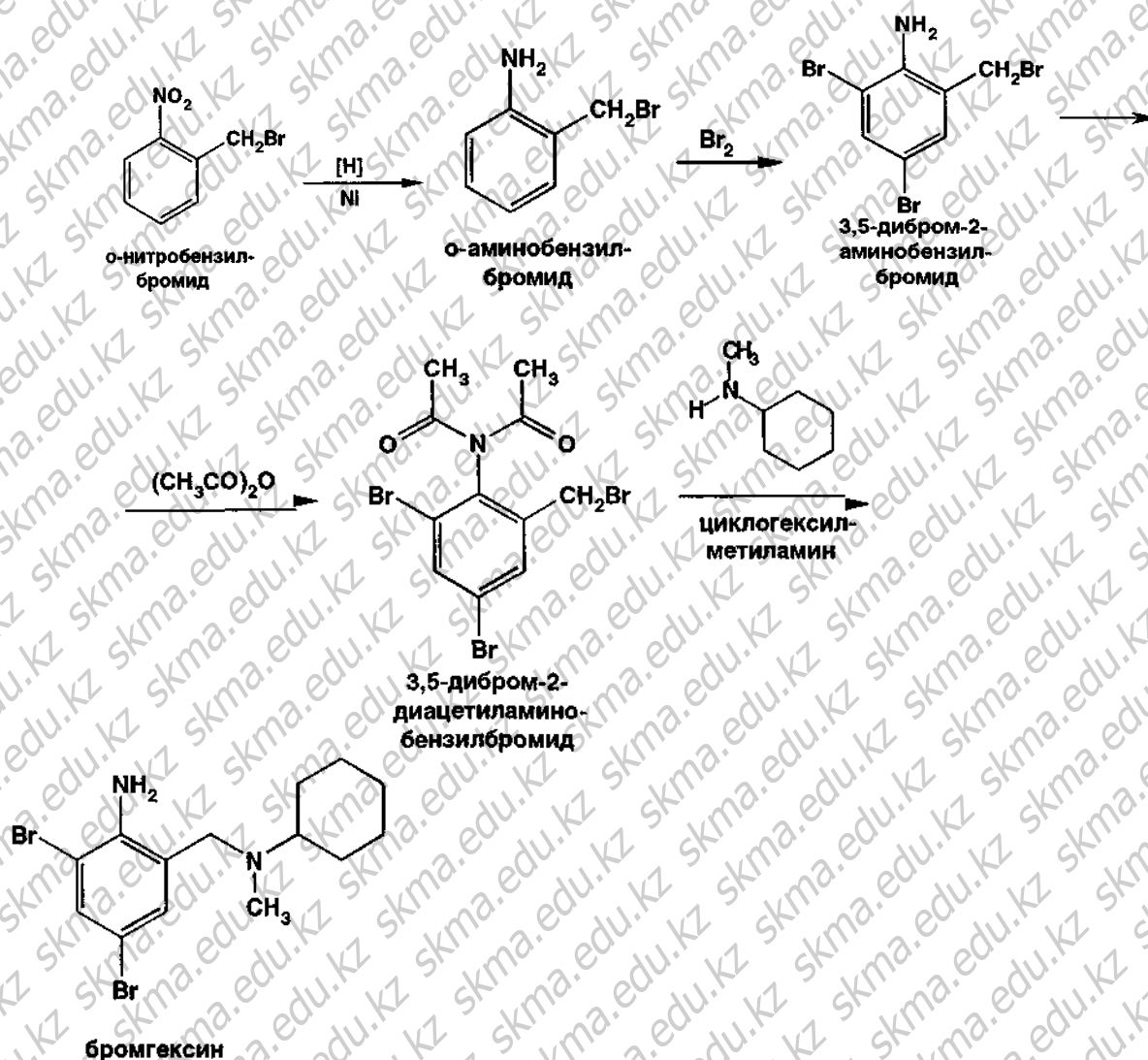
Аминодибромфенилалкиламиндер

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



Бромгексин синтезі келесі жолдармен жүргізіледі:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 67 беті

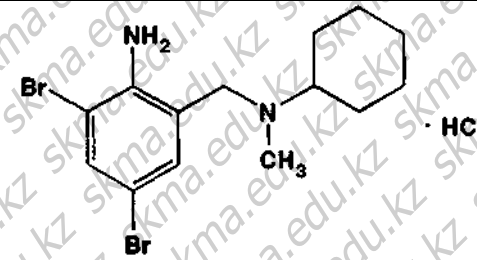
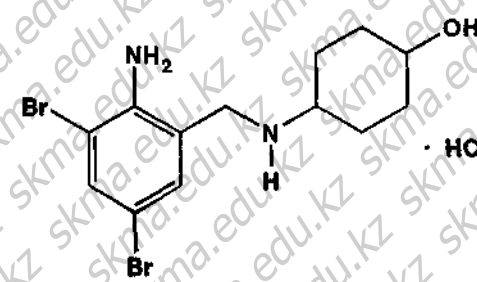


Амброксолдың бромгексиннен айырмашылығы бүйір тізбектегі азот атомындағы метил тобының болмауы және гексил ядросындағы гидроксил топтың болуымен ерекшеленеді. Екі препарат та ақ қиыршықты ұнтақтар.

Аминодибромфенилалкиламиндер туындыларының қасиеттері

Дәрілік зат	Химиялық құрылысы	Сипаттамасы
-------------	-------------------	-------------

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 68 беті

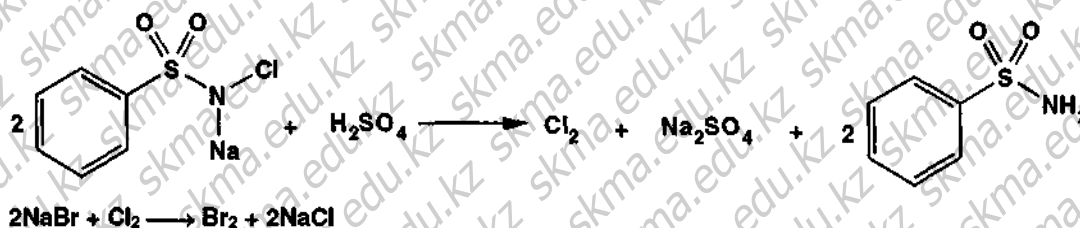
Bromhexme Hydrochloride бромгексин гидрохлориді	 N-(2-амино-3,5-дибромбензил)-N-метилциклогексиламина гидрохлорид	Ақ киыршықты ұнтақ, иссіз Т балку 234-239°C
Ambroxol Hydrochloride амброксол гидрохлориді	 транс-4-[(2-амино-3,5-дибромбензил)амино]циклогексанола гидрохлорид	Ақ киыршықты ұнтақ, иссіз

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

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

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

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



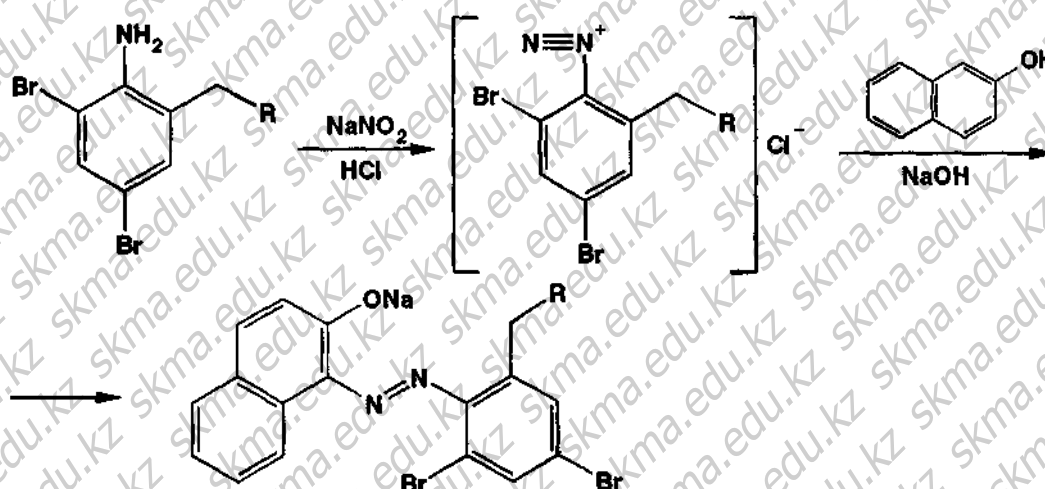
Бромгексин гидрохлориді аммоний нитраты ерітіндісімен қызғылт түсті өнім береді. Дәрілік препараттар молекуласында үшіншілік азот атомының болуын 2% сірке ангидридіндегі лимон қышқылының ерітіндісімен су

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 69 беті

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

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

Молекуладағы біріншілік ароматты амин тобына байланысты азобояу реакциясын береді:



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

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

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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 70 беті

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Әдебиеттер: Қосымша 1

Бақылау сұрақтары

1. Фенилалкиламин қатарындағы дәрілік заттарды алудағы биохимиялық ізденістер.
2. Адреналин, норадреналин, изодрин, эфедрин, фенотерол, сальбутамол препараттарының талдау әдістері.
3. Оксифенилалифаттық амин қышқылдары – леводопа, метилдофа. Сапасына қойылатын талаптар, талдау әдістері.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 71 беті

Дәріс №11-12

Тақырыбы: Бензолсульфаниламидтер және олардың туындылары

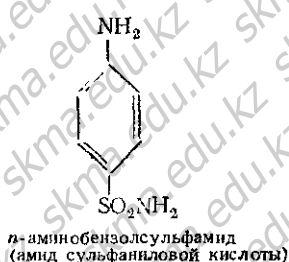
Мақсаты: Студенттерге бензолсульфаниламидтер және олардың туындылары дәрілік препараттарының алыну, сақталу және қолдану сатыларында нормативті құжаттар, дәрілік заттар сапасын регламенттейтін Мемлекеттік принциптер мен ережелер талабына сай фармацевтикалық талдау жасауды үйрету

Дәріс тезистері:

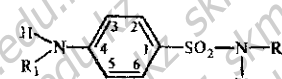
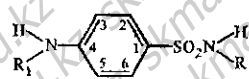
Жоспар:

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

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



Осы топтағы препараттардың және олардың натрий тұздарының жалпы формуласы:

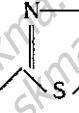
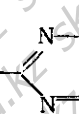
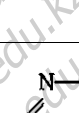
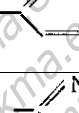
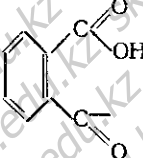


Сульфаниламид препараттары радикалдың R және Rj мінездемесі бойынша классификацияланады. Ерігіш стрептоцидтен, фтазолдан,

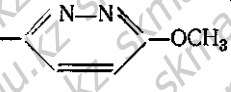
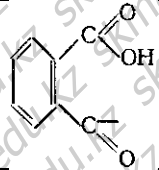
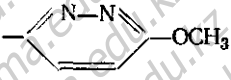
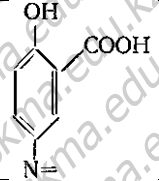
ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 72 беті

фтазиннен және салазопиридазиннен басқасы, сульфаниламидтердің көбісі біріншілік ароматтық амин болып табылады ($R_1 = H$). Амид тобындағы сутек алифатты және гетероциклді радикалмен (R) ығысуы мүмкін.

Сульфаниламид препаратының классификациясы және химиялық құрылысы

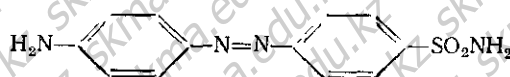
Препараттары	Радикалы R (сульфамид тобындағы)	Радикалы R, (ароматты аминотобындағы)
Алифатты (R) туындылары		
Стрептоцид	-	-
Ерігіш стрептоцид	-	$-CH_2SO_3Na$
Сульфацил натрий	$-C(=O)CH_3$	-
Сульгин	$-C(=O)NH_2$	-
Уросульфан	$-C(=O)NH_2$	-
Гетероциклді (R) туындылары		
Норсульфазол		-
Этазол		-
Сульфадимезин		-
Сульфадиметоксин		-
Сульфален		-
Ароматты (R₁) және гетероциклді (R) туындылары		
Фталазол		

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 73 беті

Фтазин		
Салазопиридазин		

1908 ж ең бірінші рет Гельмо сульфанил қышқылының амидін синтездеген.

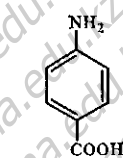
Бірақтан олардың емдік қасиеті 27 ж кейін анықталған. 1935 ж февральда венгер ғалымы Домагк химиотерапияның жаңа эрасына жаңа мәліметтер енгізді. Домагк егуқұйрықтарға пронтозилдің әсерін зерттеді, ол 4-сульфамидо-4-аминоазобензол (сульфанил қышқылы амидінен алынған бояу):



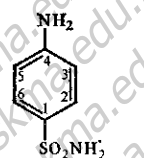
Алынған эффект жоғары болып шықты.

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.

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



п-аминобензойная
кислота



амид сульфаниловой
кислоты

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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 74 беті

мөлшерін, минимальді бактериостатикалық концентрациясынан төмендеуге әкеліп соғады. Осы шаралар бұзылса, онда микроорганизмдермен п-аминобензой қышқылын менгеру қабілеті артып, сонында емделу эффектісі төмендейді.

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

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

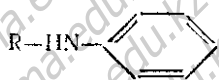
Аминотобының 4 жағдайдан 2 немесе 3 жағдайға ауысуы, және де бензол сақинасына қосымша радикалдарды енгізу сульфанил препараттарының белсенділігін төмендетуге немесе жоғалуына әкеліп соғады.

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

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

Сульфаниламид препараттарының синтезі

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



Сульфаниламидтің синтезін сульфоқышқылы амиді алынуының жалпы схемасы бойынша жүзеге асырады.

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

ONTÜSTİK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 75 беті

Препаратты ары	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>n</i>-аминобензолсульфамид	Ақ қиыршықты иісі жоқ ұнтақ, Т. балқу. 164—167°C
Streptocidum solubile — ерігіш стрептоцид	$\text{NaO}_3\text{S}-\text{CH}_2-\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-$ <i>n</i>-сульфамидбензоланиометансульфат натрия	Ақ қиыршықты ұнтақ
Sulfacylurn-natrium — сульфацил-натрий	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{N}(\text{Na})-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ <i>n</i>-аминобензолсульфонилдетамида-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>n</i>-аминобензолсульфонилгуанидин	Ақ майда қиыршықты иісі жоқ ұнтақ, Т. балқу. 189—192°C
Urosulfanum — уросульфан	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ <i>n</i>-аминобензолсульфонилмочевина	Ақ қиыршықты, иісі жоқ, дәмі ащы ұнтақ
Гетероциклді (R) туындылары		
Norsulfazolum — норсульфазол	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_2\text{N}_2\text{S}$ 2-(<i>n</i>-аминобензолсульфамидо)-тиазол	Ақ немесе сары реңі бар, қиыршықты иісі жоқ ұнтақ, Т. балқу. 198—203°C
Aethazolum — этазол	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_2\text{N}_2\text{S}$ 2-(<i>n</i>-аминобензолсульфамидо)-5-этил-1,3,4-тиадазол	Ақ немесе сары реңі бар, қиыршықты иісі жоқ ұнтақ, Т. балқу. 186—190°C
Sulfadimezinum — сульфадимезин	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_4\text{N}_2$ 2-(<i>n</i>-аминобензолсульфамидо)-4,6-димезин пиримидин	Ақ немесе сары реңі бар, қиыршықты иісі жоқ ұнтақ, Т. балқу. 197—200°C

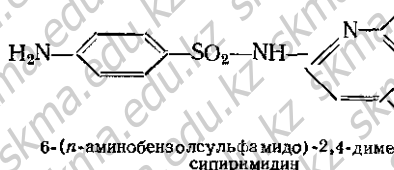
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 76 беті

Sulfadiraethoxinu

m

сульфадиметокс

ин



Ақ немесе сары реңі бар,
қиыршықты иісі жоқ ұнтақ.

Т. пл. 198—204°С

Физикалық және химиялық қасиеттері

Сульфаниламид препараттары ақ немесе ақ сары реңі бар, иісі жоқ, қиыршықты ұнтақ. Ескерту ретінде сульфацил – 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 уросульфамид – жеңіл ериді.

Сульфацил – натрийден басқа химиялық құрылысы өте ұқсас сульфаниламидтердің натрий тұздары: норсульфазол-натрий, этазол-натрий, сульфацил-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.

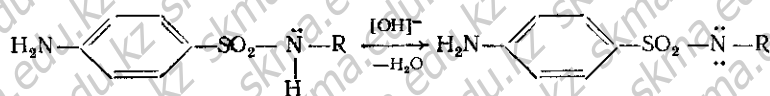
Сульфаниламид препараттарының қышқылда және сілтіде еруі, олардың амфотерлік қасиетіне байланысты. Молекуласындағы ароматты аминотопқа байланысты негіздік қасиет көрсетеді. Сондықтан сульфаниламидтер қышқылда еріп, тұз түзе алады (қатты гидролизденген ерітіндіде).



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

Сульфаниламид препараттарының қышқылдық қасиеті, негіздік қасиетіне қарағанда күшті. Олар молекуласындағы —SO₂—NH— топтың болуына байланысты және олардың құрамында жылжымалы сутек атомы бар. Нәтижесінде сульфаниламидтер сілтілермен тұз түзеді:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 77 беті



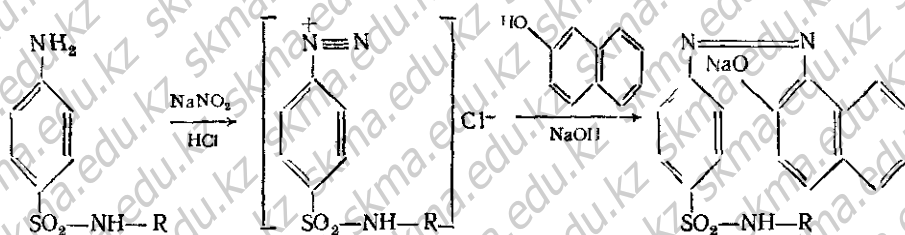
Сондықтан барлық сульфаниламид препараттары сілті ерітіндісінде еріп, тұз түзеді. Ескерту ретінде тек ғана сульгин болып саналады.

Өзі екендігін анықтау

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

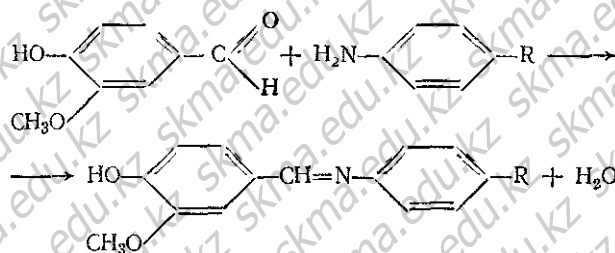
Азобояудың түзілу реакциясы. Бұл жалпы реакция тек ғана сульфаниламидтер ғана үшін емес және де молекуласының құрамында біріншілік ароматты аминотобы алмаспаған барлық қосылыстарға арналған.

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



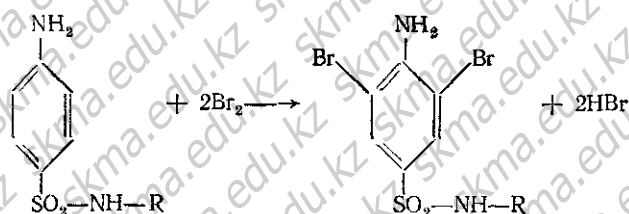
Реакция нәтижесінде шие-қызыл түс немесе қызыл-сары тұнбаға түседі.

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

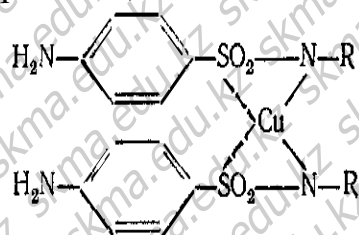


Галогендену реакциясы. Бұл реакция сульфаниламидтер молекуласындағы біріншілік ароматты аминтоптың болуына байланысты:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 78 беті

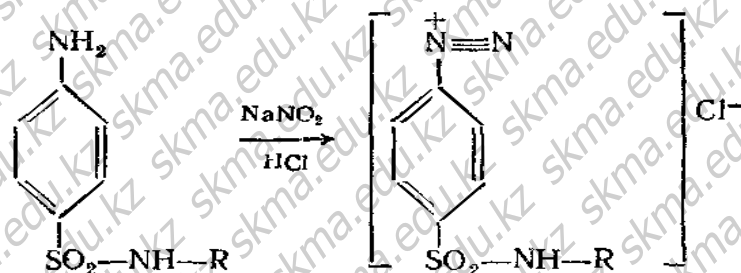


Ауыр металлдардың тұздарымен (мыс, кобальт, күміс, темір және т.б.) реакция, нәтижесінде комплексті қосылыс түзіледі:



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 диазотқосылыс түзеді:

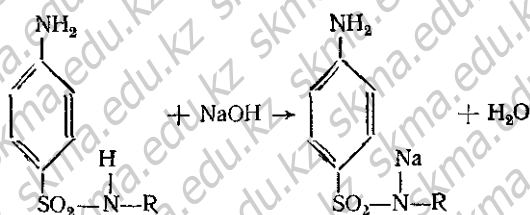


Титрант ретінде нитрит натрийдің (0,1М ерітіндісі) қолданылады. 18-20° С немесе 0—10° С калий бромидінің қатысуымен тирленеді. Калий бромиді диазотталу процесін катализдейді, реакциялық қоспаны суыту диазония тұзының ыдырауына және азоты қышқылдың жоғалуына мүмкіндік бермейді. Эквивалент нүктесін үш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

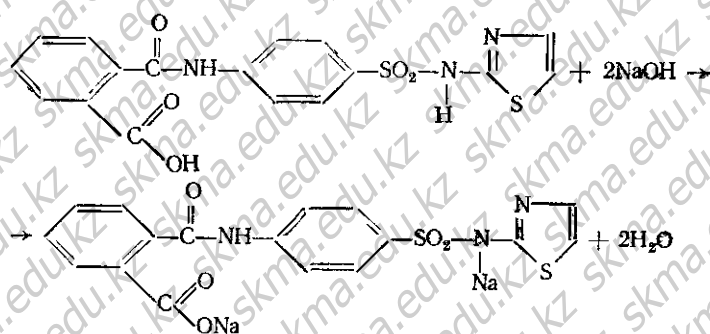
Ішкі индикатордың көмегімен (тропеолин 00, нейтральды қызыл, метилен көк, сыртқы индикатор (иодкрахмальды қағаз) немесе потенциометриялық.

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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 79 беті



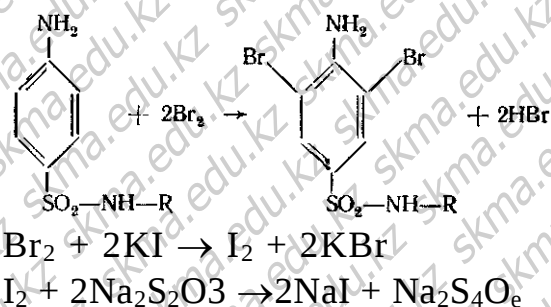
Түзілген натрий тұзы гидролизге тез ұшырап кетеді, сондықтан нәтижелерінің мәні төмен болуы мүмкін. Сондықтан оптимальды еріткішті константа диссоциациясына байланысты тандау қажет. Константа диссоциациясы 10^{-7} — 10^{-8} сульфаниламид препараттарын (норсульфазол) сулы- ацетонды немесе спиртті (индикатор - 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 коспасының 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:



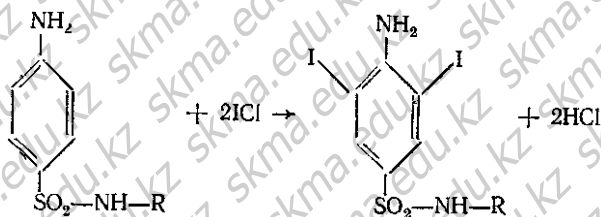
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 80 беті



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

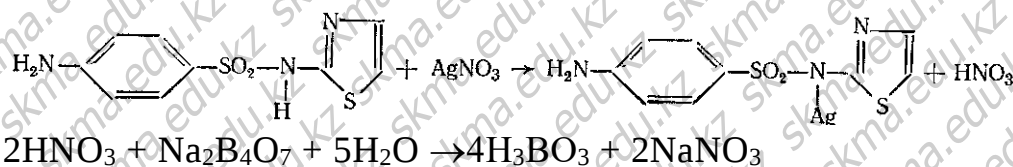
Иодталу қышқылды хлорид иоды ерітіндісінің көмегімен жүзеге асады.

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 (уросульфан, сульгин) гидраттар болып табылады, дұрыс сақталмаған

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 81 беті

жағдайда, олар құрамындағы суды жоғалтады, ол физикалық қасиеттерінің өзгеруіне әкеліп соғады. Сульфаниламид препараттары химиотерапевтикалық (антибактериальды) дәрілерге жатады.

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Әдебиеттер: Қосымша 1

Бақылау сұрақтары

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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 82 беті

Дәріс №13-14-15

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

Мақсаты: фуран туындылары дәрілік заттардың физикалық және химиялық қасиеттері, оларды зерттеудің фармакопоялық әдістері туралы білім алушылардың білімін қалыптастыру.

Дәріс тезистері

Жоспар:

1. Гетероциклді қосылыстар. Медицинадағы маңызы. Жіктеу.
2. Құрамында оттегі бар бес мүшелі гетероциклді қосылыстар.
3. Фуран туындылары. Химиялық құрылымның қатардағы фармакологиялық әсермен байланысы.
4. Дәрі-дәрмектерді алу әдістері мен тазалығы.
5. Физикалық және химиялық қасиеттері, ДЗ талдау әдістері:
 - шынайылық;
 - сандық анықтау.

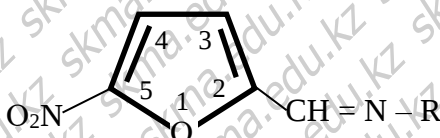
Фуран, 5-нитрофуран туындыларының дәрілік препараттарын талдау

Жоспары:

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

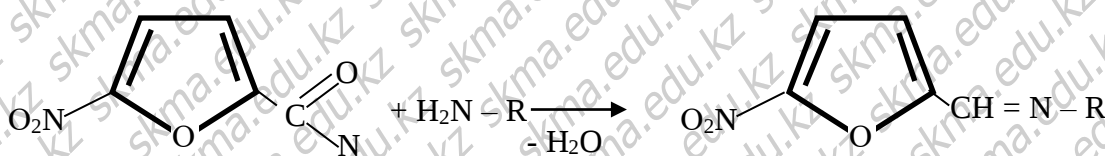
Гетероциклді қосылыстардың биологиялық активтілігін зерттеу нәтижесінде әртүрлі фармакологиялық қасиеті бар дәрілік заттар жасалды. Олардың синтетикалық аналогтарын зерттеу барысында көптеген жаңа дәрілік заттар синтезделді. Соңғы кездері дәрілік заттарды компьютерлік модельдеу программасы кең қолданылады.

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



ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 83 беті

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

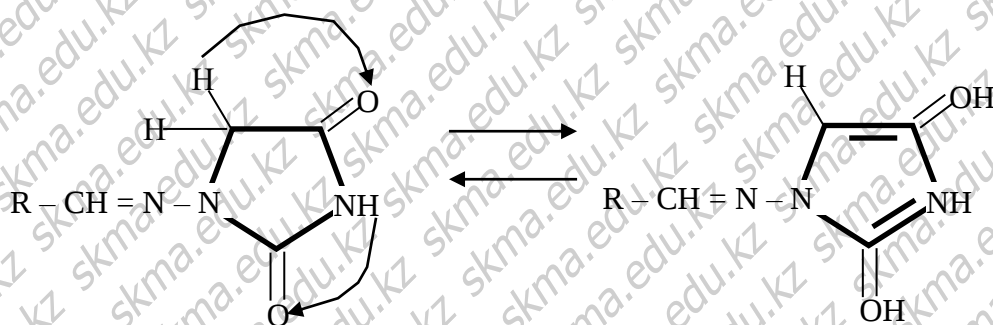


Сонымен, бұл топтағы дәрілік заттар Шифф негізі типі бойынша құралғанын және азометин тобы барын – $\text{CH} = \text{N}$ – байқауға болады.

Қышқылдық негіздік қасиеттері

5-нитрофуран туындылары қышқылдық қасиет көрсететін заттар. Фурациллиннің қышқылдық қасиеті семикарбозид қалдығындағы амид тобының жылжымалы сутегіне байланысты.

Фурадониннің қышқылдық қасиетін гидантоин фрагментіндегі кето-енолды және лактим – лактам таутомериясына байланысты көрсетеді:



Лактим-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.

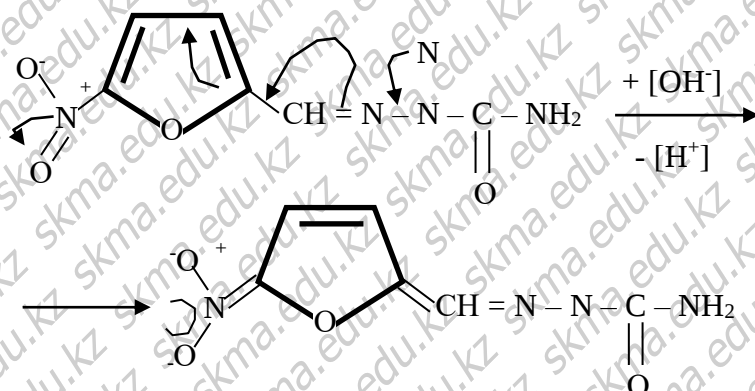
5-нитрофуран туындыларының дәрілік препараттарының қышқылдық қасиеті төмендегіше көрсетіледі:

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

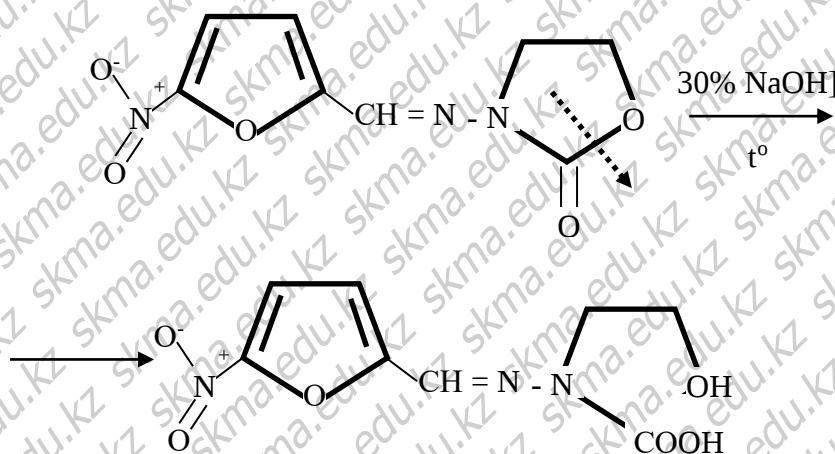
Бұл топтың барлық дәрілік препараттары натрий гидроксиді ерітіндісімен реакцияға оңай түсіп, түсті реакция береді. Сондықтан сілтімен реакция бұл топ үшін жалпы реакция болып табылады. Фурациллин 10% натрий гидроксиді ерітіндісімен сарғыш-қызыл түске боялады. Бұл кезде NH -қышқылдық ортаның депротондануы электрондық тығыздықты өзгертіп,

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 84 беті

заттарды ионизациялап, жаңа қабысқан қос байланыстың пайда болуына әсер етіп, түстің пайда болуын көрсетеді :



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



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

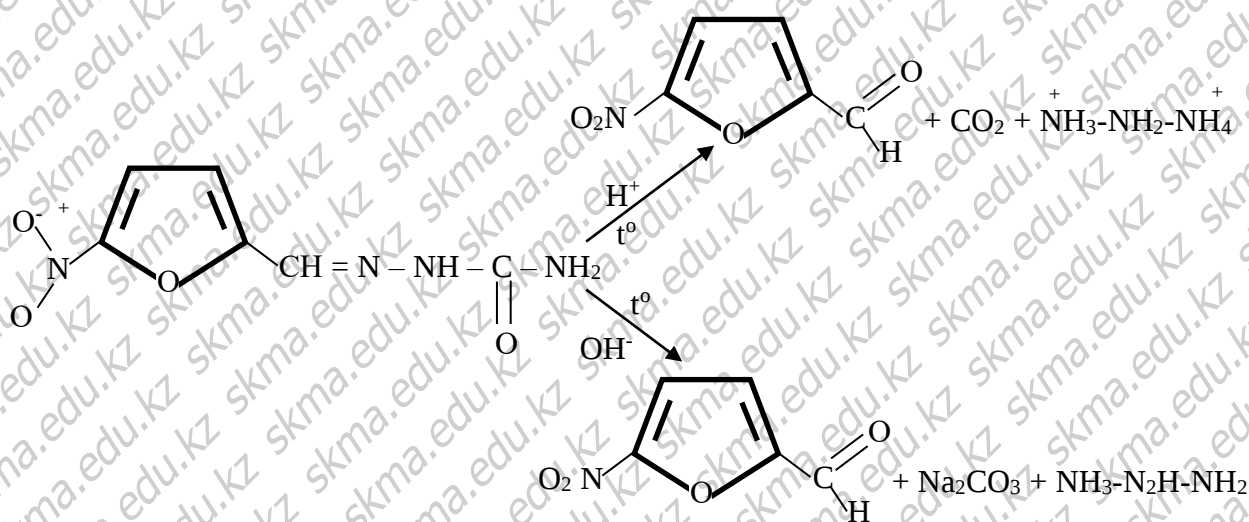
5-нитрофуран туындыларының қышқылдық қасиетіне байланысты олар протофильді еріткіштерде (пиримидин, диметилформамид) еріп, боялған аниондар түзеді, ал олар сілтілік металл катиондарымен түрлі-түсті тұздар түзеді. Бұл реакция олардың бірі-бірінен дифференциациялау үшін қолданылады.

5-нитрофуран туындыларының қышқылдық қасиеті олардың ауыр металл тұздарымен (Cu²⁺, Co²⁺, Ag⁺) комплексті тұздар түзуіне мүмкін береді. Бұл реакциялар спецификалық реакцияларға жатпайды.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 85 беті

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:

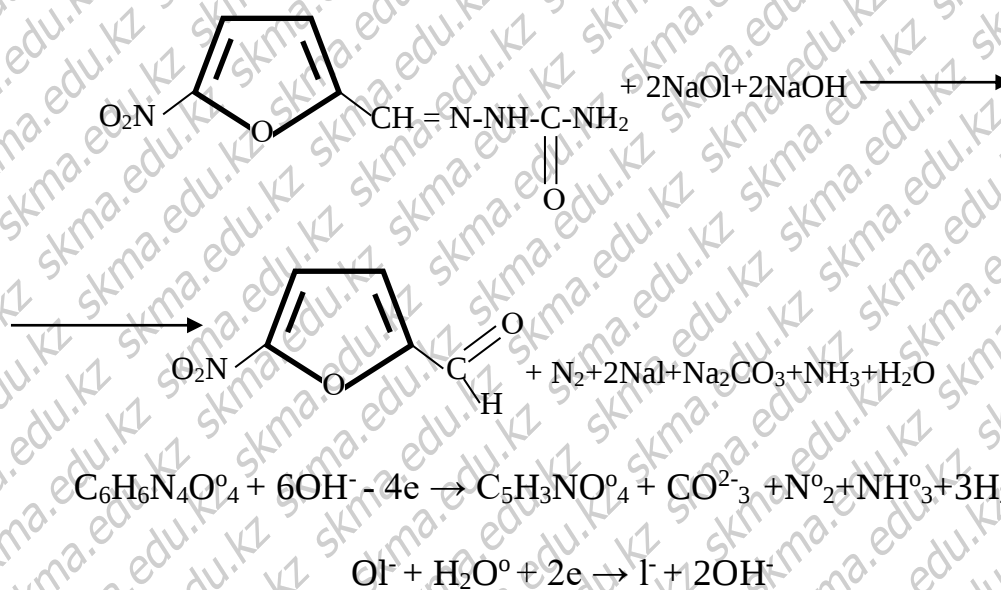


Сандық мөлшерін анықтау әдістері

- 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:



ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 86 беті



Гипоиодидке күкіртқышқылын қосқанда төмендегі реакция жүреді:



Бөлінген иодты натрий тиосульфатының стандарты ерітіндісімен титрлейді:



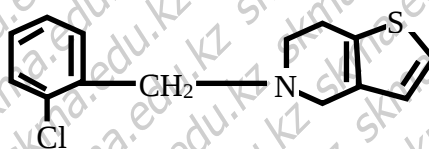
Фурацилиннің $M(1/z)$ берілген әдіс бойынша $z=4$.

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

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

Ticlopidine

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



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 87 беті

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

Тиклопидинді тромбоздарды емдеуде, ишемиялық цереброваскулярлы ауруларды емдеуде, жүректің ишемиялық ауруларын емдеуде, инфаркт миокардінен 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.

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

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

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

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

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

Токоферол ацетаты ультракүлгін сәулесінің әсерінен онай тотығады.

Рутин және кверцетин Р витаминдер тобына жатады (флавоноидтар).

Химиялық құрылысы бойынша рутин гликозид тобына жатады. Оның қант компоненті (дисахародрутиноза) Д-глюкоза және Д-рамнозадан тұрады.

Рутиннің агликоны кверцетин оның өзі дәрілік зат ретінде қолданылады.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 88 беті

Олардың құрамындағы фенолдық гидроксиндер оларға қышқылдық қасиет береді. Сондықтан сілтіде оңай еріп сары-қызылт түске боялады. Рутин қышқылдық гидролизден соң қант бөлігіне ыдырайды, оларды Феллинг реактивімен анықтайды (МФ Х). Рутиннің өзі екендігін, тазалығын және сандық мөлшерін анықтауда ультракүлгін аймақтағы спектроскопия әдісі қолданылады. Флавоноид препараттарын жарықтан тыс жерде сақтайды. Токоферол ацетаты ультракүлгін сәулесіне сезімтал. Соның әсерінен оңай тотығады, сондықтан жарықтан тыс жерде сақтайды. Неодикумарин А тізіміне жатады.

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

Кумарин туындылары

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

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

Қышқылдық қасиеті

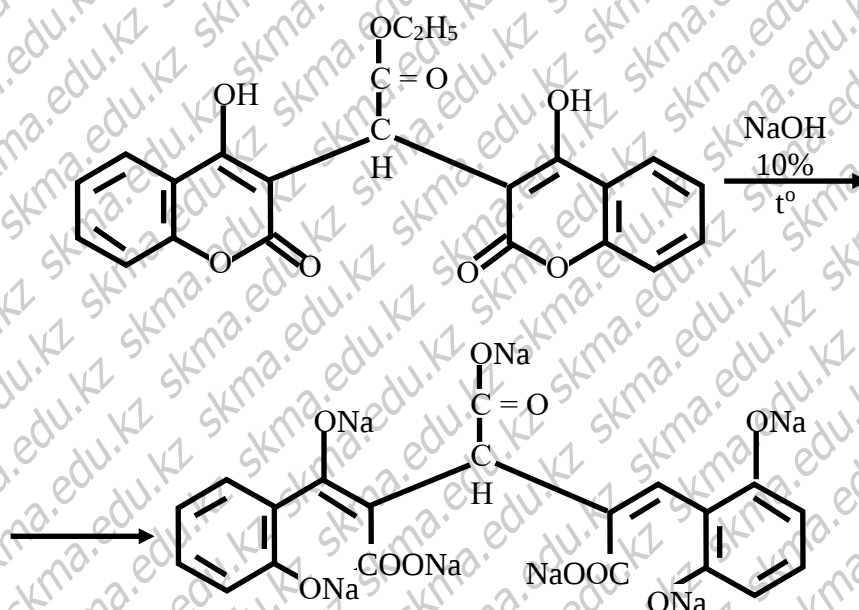
Этилбискумацетат ОН-қышқылға жатады. Сондықтан ол натрий гидроксиді ерітіндісімен реакцияға оңай түседі. Бұл реакцияны сандық мөлшерін анықтауда қолданылады. Сонымен қатар ол темір (ІІІ) хлоридімен боялған комплексті тұз түзеді (өзі екендігін анықтау реакциясы).

Гидролиздік ыдырау реакциялары

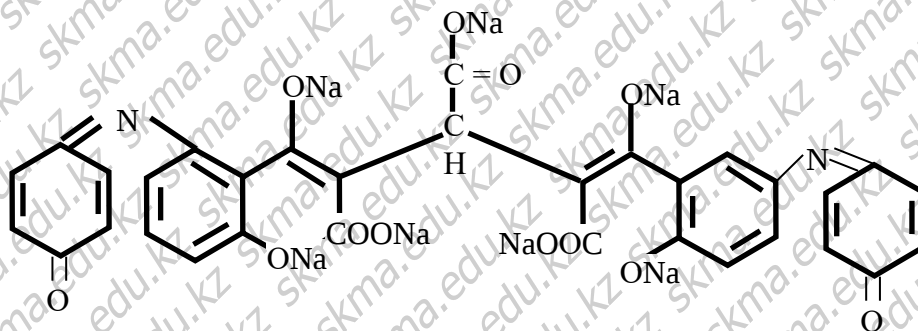
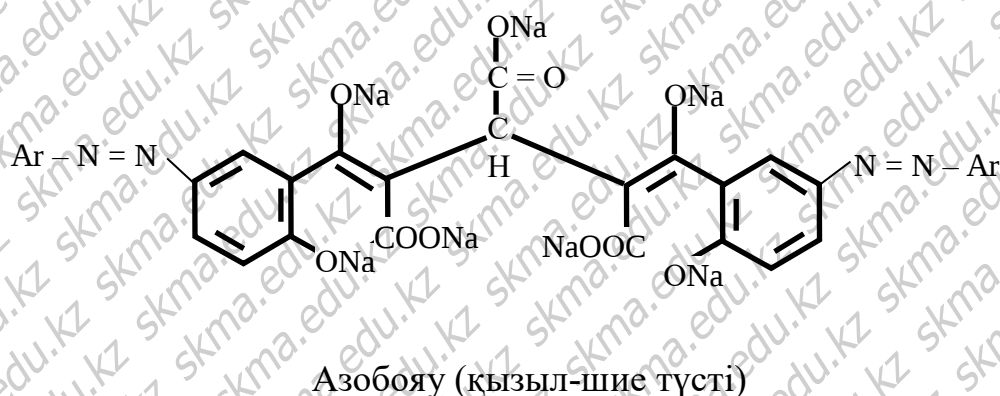
Неодикумарин лактон және күрделі эфир болғандықтан гидролиздік ыдырауға оңай түседі. Реакцияның өнімдері оның жүру жағдайына байланысты.

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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 89 беті



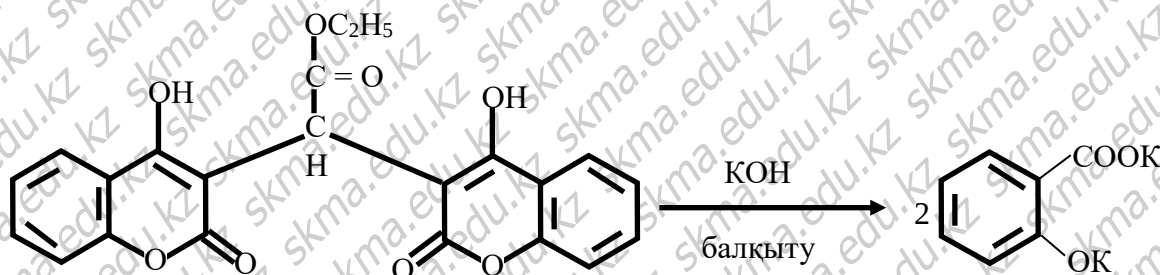
Пайда болған өнімді (фенол) электрофильді орынбасу реакциялары бойынша, азобояу түзу реакциясы бойынша (дiazония тұзымен конденсациялау) және индофенол бояуын түзу реакциясы бойынша (хинониминмен) анықтайды:



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 90 беті

Индофенол бояуы (көк түсті)

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



Гидроксам реакциясы

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

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

Ацетилдеу реакциясы

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

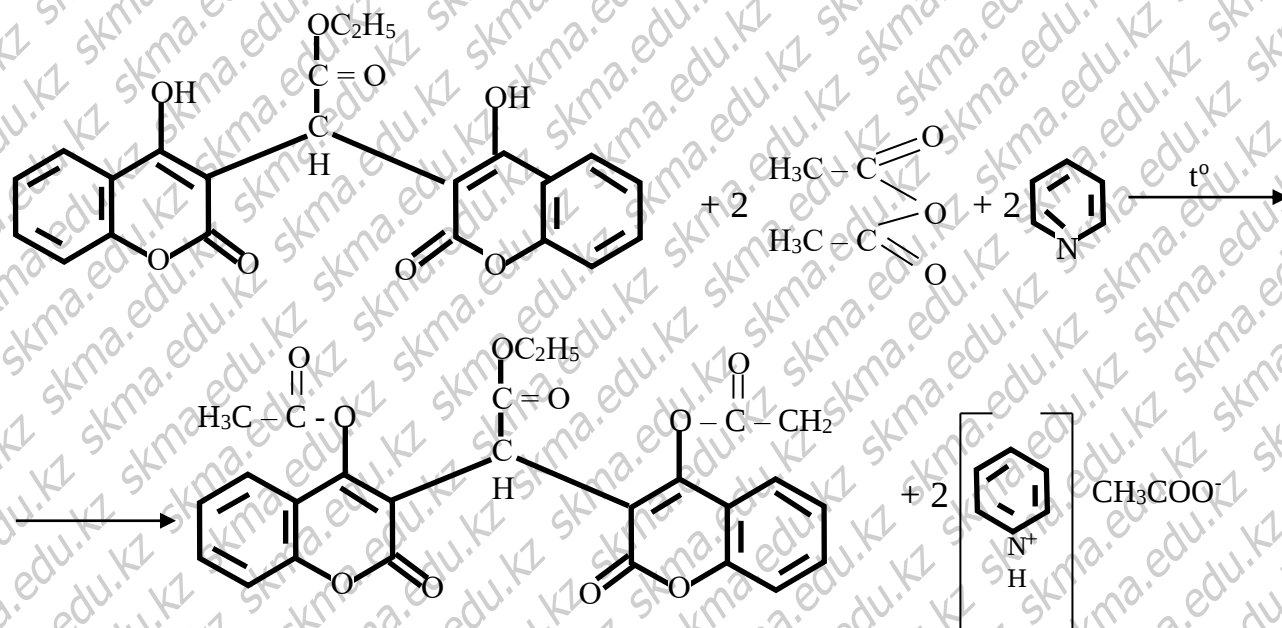
Сандық мөлшерін анықтау әдістері

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

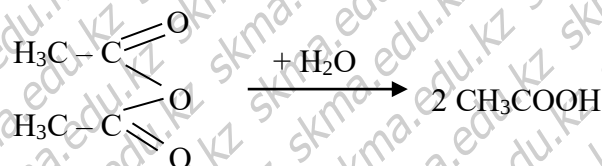
2) Сусыз ортадағы қышқылдық негіздік-титрлеу. Этилбискумацетат сынамасын протофильді еріткіш (бутиламинде) ерітіп, литий гидроксидінің стандарты ерітіндісімен титрлейді. Бұл кезде дәрілік зат екі негізді қышқыл ретінде әсер етеді. $M_{(1/2)}$ тең $1/2 M$ этилбискумацетатқа.

ОНТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 91 беті

3) Ацетилдеу әдісі. Бұл әдіс этерификация реакциясына негізделген. 1-сатыда неодикумаринді пиридин қатысында сірке ангидридмен қыздырады. Осы кезде диацетат түзіліп, пиридинмен байланысқан сірке қышқылы бөлінеді:



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



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

Параллельді жағдайда бақылау тәжірибесі жүргізіледі.

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

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

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

k – титрленген ерітіндінің коэффициенті;

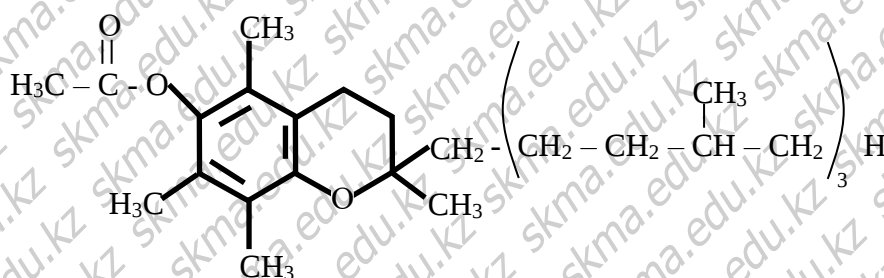
T - титрі ;

a -сынама, г.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 92 беті

Хроман туындылары

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



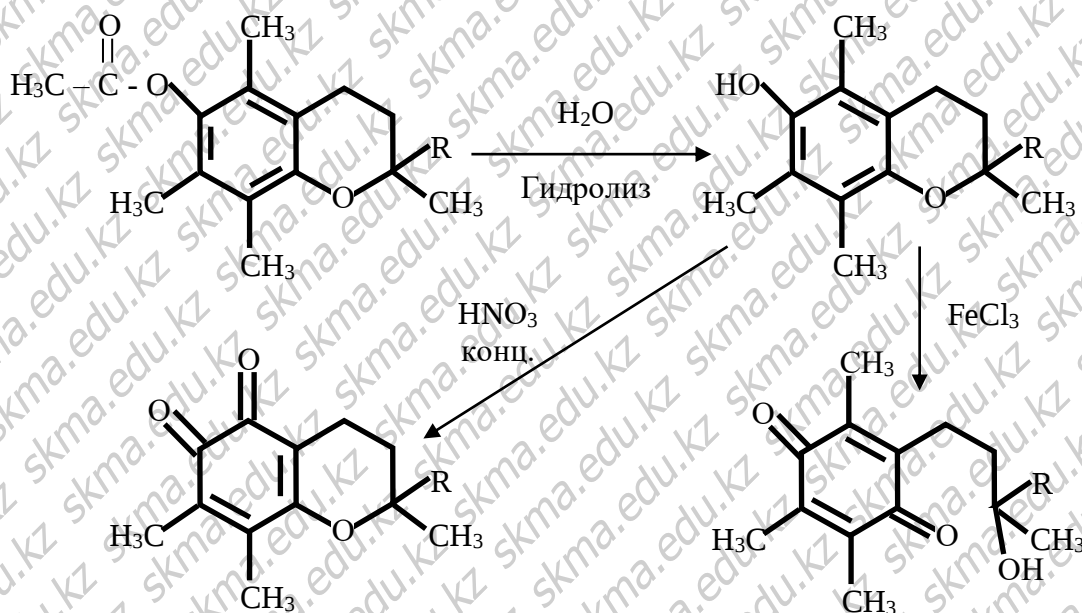
Ашық сары түсті тұтқыр, майлы сұйықтық, өзіне тән иісі бар, ауада тотығып, қараяды. Суда мүлдем ерімейді, 95% спирте ериді, эфирде, хлороформда және өсімдік айларында өте жақсы ериді..

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

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

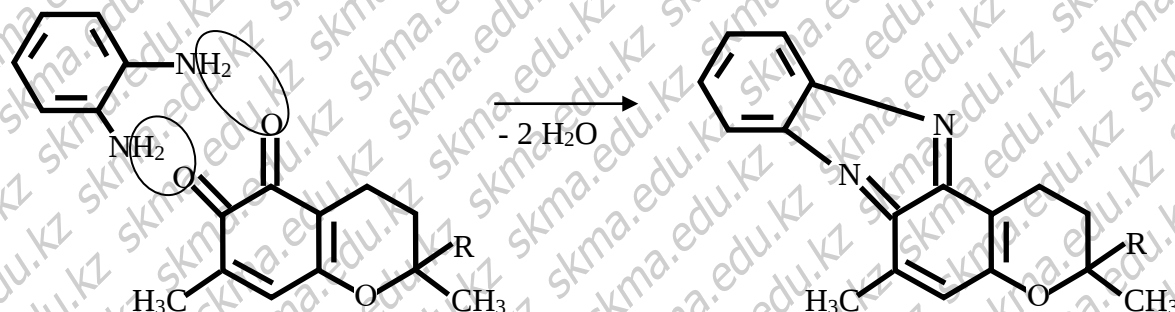
Тотықсыздандырғыш қасиеттері

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



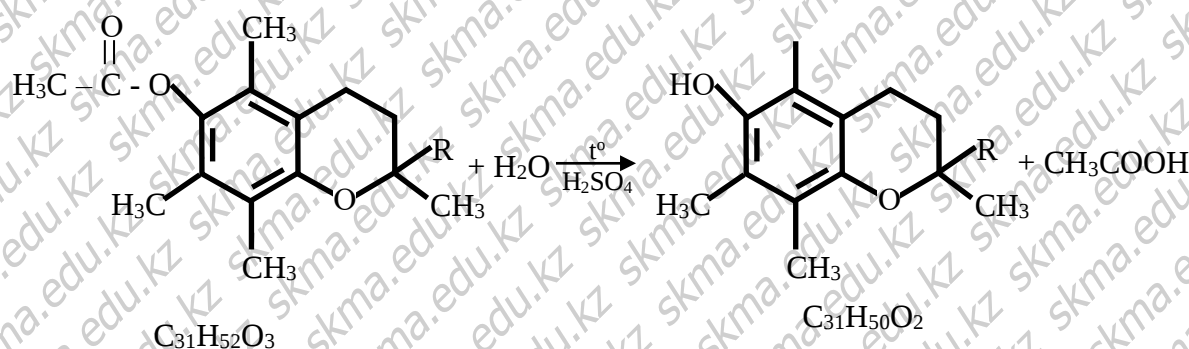
ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 93 беті

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

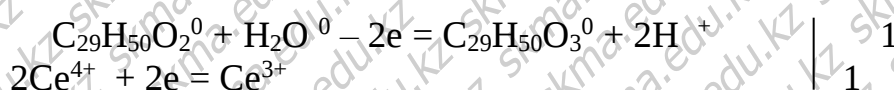
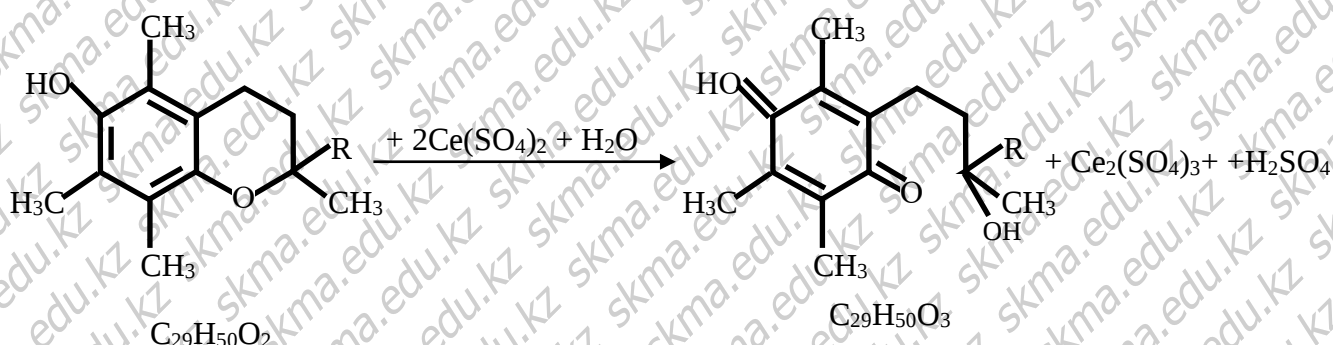


Сандық мөлшерін анықтау

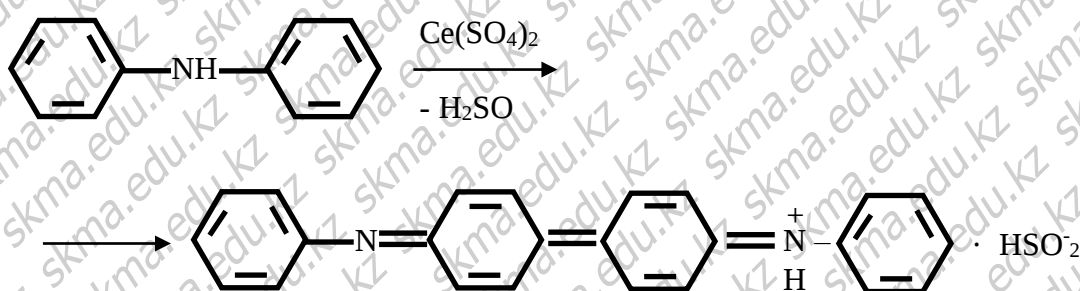
Токоферол ацетатының сандық мөлшерін анықтау үшін оның тотықсыздандырғыш қасиетін пайдаланып, периметриялық әдіс қолданылады. Токоферол ацетатын алдын-ала гидролизге ұшыратып, (күкірт қышқылы ерітіндісімен қыздыру) пайда болған токоферолды церий (IV) сульфатының стандарты ерітіндісімен титрлейді. Бұл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



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 94 беті



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



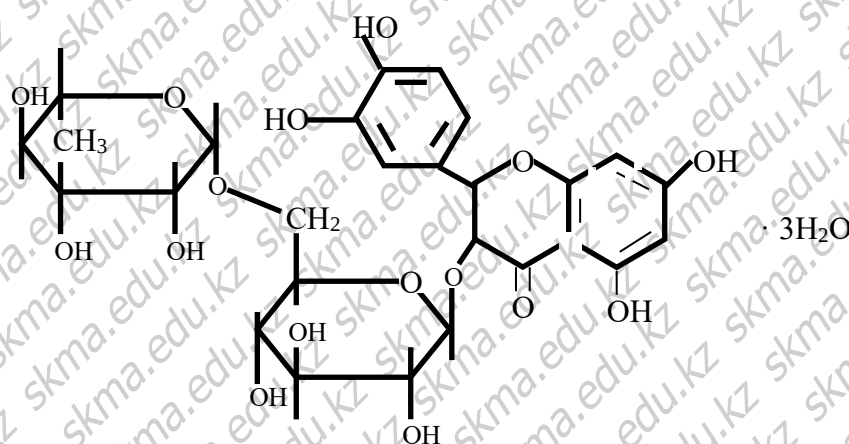
Дифенилдифенохинондиимин гидросульфаты (көк түсті)

Токоферол ацетатының жарықта оңай тотығуы оның сақтау кезіндегі тұрақсыздығын көрсетеді.

Фенилхроман туындылары

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

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



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 95 беті

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

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

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

Қышқылдық қасиеттері

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

Азобояу түзу реакциялары

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

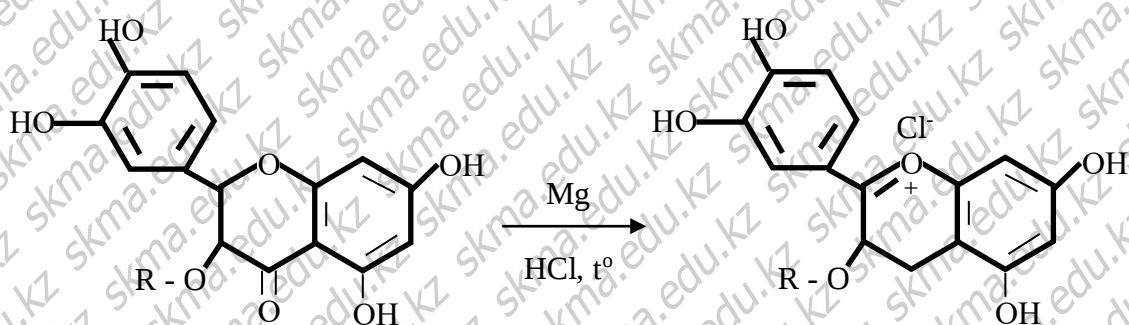
Қант бөлігіне тән реакциялар

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

Пирилия тұзының пайда болуы (цианидин сынағы)

Рутозид және кверцетиннің спецификалық реакциясы цианидин сынағы. Бұл реакция флавоноидты фрагменттің сутекпен тотықсыздануы нәтижесінде боялған пирилия тұзының пайда болуымен түсіндіріледі. Рутозидтің спиртті ерітіндісіне концентрлі хлорсутек қышқылымен және магний ұнтағымен әсер еткенде қызыл түске боялған цианин-хлорид, немесе - бензопирилия немесе бензопироксония тұздары түзіледі:

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 96 беті



Цианин-хлорид
(кызыл түсті)

Сандық мөлшерін анықтау

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

Тақырыбы: Бензопиран туындылары. Кумариндер.

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

Дәріс тезистері:

Жоспар:

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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 97 беті

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

Кумарин туындылары

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

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

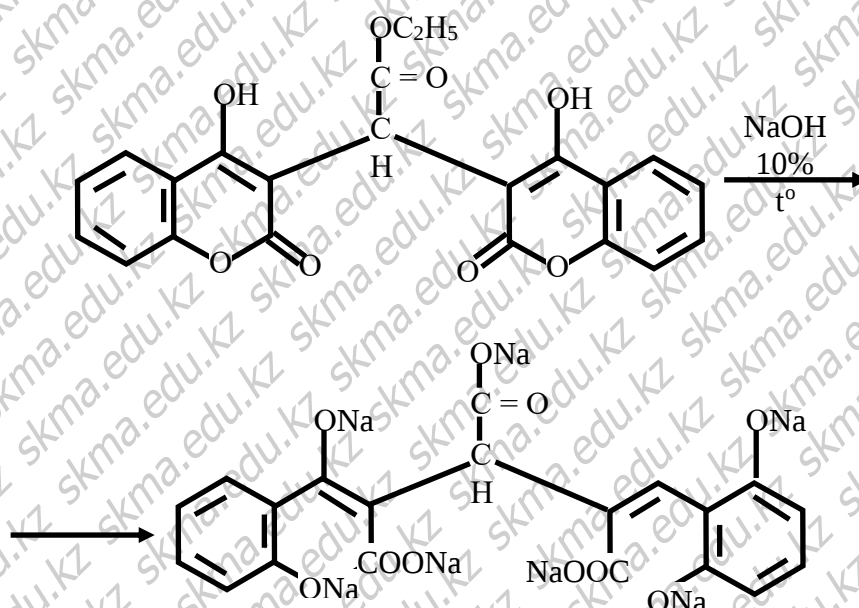
Қышқылдық қасиеті

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

Гидролиздік ыдырау реакциялары

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

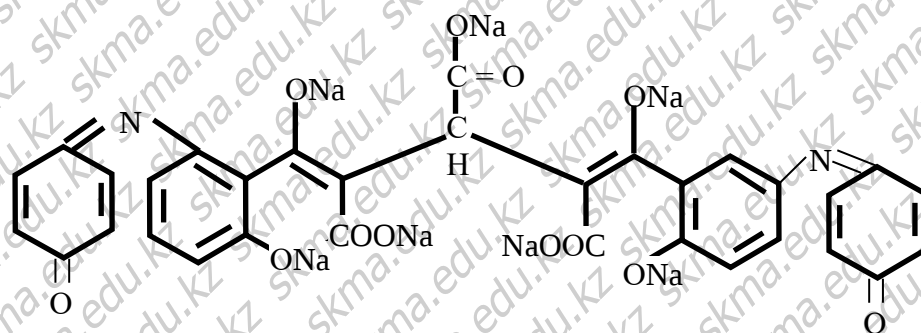
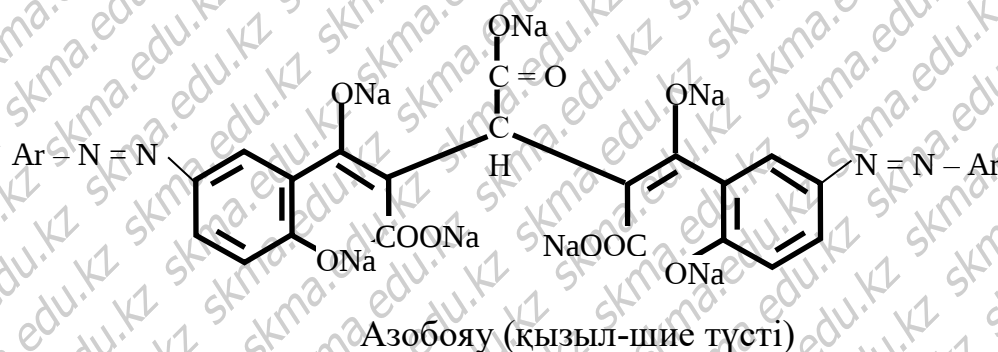
Егер 10% натрий гидроксиді ерітіндісімен қыздырсақ онда лактон сақинасы ашылып, фенол қышқылы пайда болады:



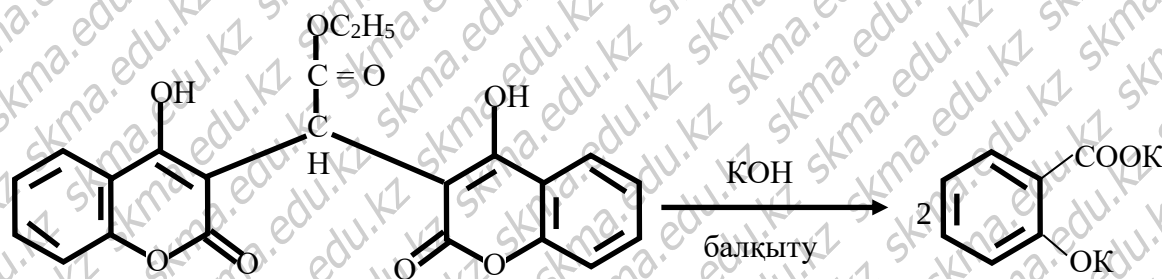
Пайда болған өнімді (фенол) электрофильді орынбасу реакциялары бойынша, азобояу түзу реакциясы бойынша (дiazония тұзымен

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 98 беті

конденсациялау) және индофенол бояуын түзу реакциясы бойынша (хинониминмен) анықтайды:



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



Гидроксам реакциясы

Неодикумарин құрамындағы лактон сақинасына және күрделі эфир тобына байланысты гидроксам реакциясын береді. Бұл реакция өзі екендігін және сандық мөлшерін анықтауды қолданылады. Бұл реакция спецификалық

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 99 беті

реакция емес, себебі оны басқа да күрделі эфир, лактон, амид, лактам тобы бар дәрілік заттар да береді.

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

Ацетилдеу реакциясы

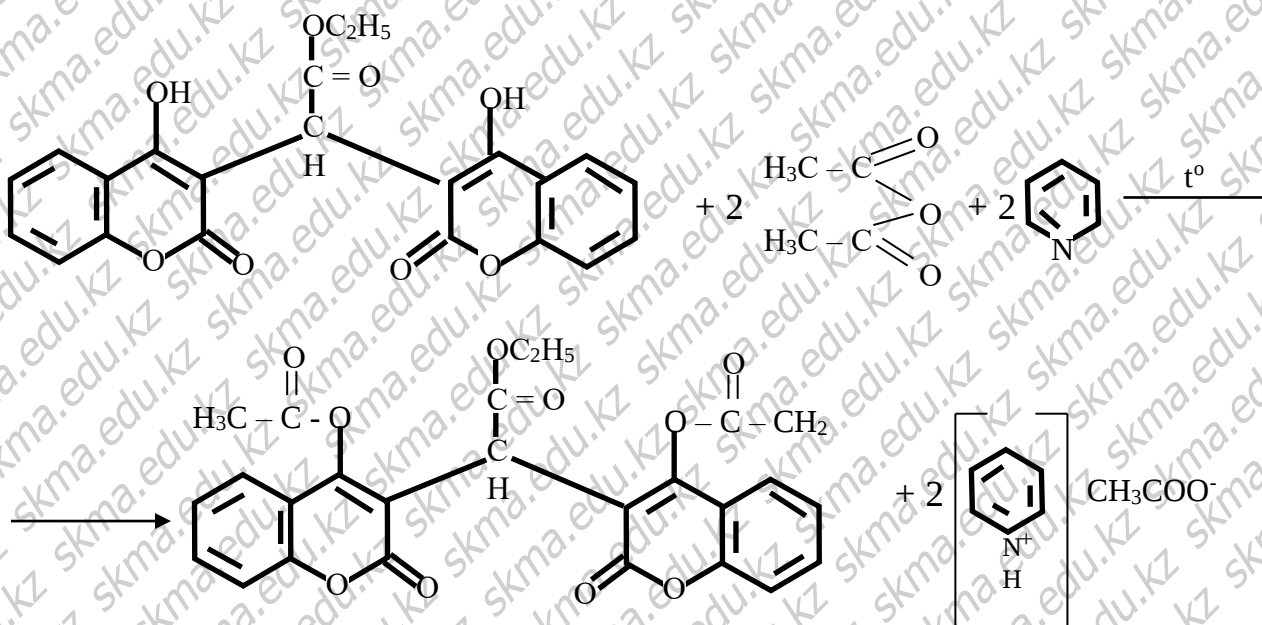
Неодикумариндегі енолдық гидроксилге байланысты күрделі эфирлер түзіледі: яғни сірке ангидридімен әсер еткенде диацетат түзіледі, оны Т_{балку} бойынша анықтайды. Бұл реакция сонымен қатар сандық мөлшерін анықтауда да қолданылады.

Сандық мөлшерін анықтау әдістері

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

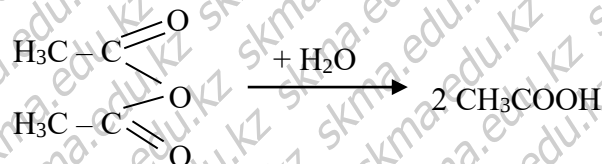
2) Сусыз ортадағы қышқылдық негіздік-титрлеу. Этилбискумацетат сынаамасын протофильді еріткіш (бутиламинде) ерітіп, литий гидроксидінің стандарты ерітіндісімен титрлейді. Бұл кезде дәрілік зат екі негізді қышқыл ретінде әсер етеді. $M_{(1/2)}$ тең $1/2 M$ этилбискумацетатқа.

3) Ацетилдеу әдісі. Бұл әдіс этерификация реакциясына негізделген. 1-сатыда неодикумаринді пиридин қатысында сірке ангидридімен қыздырады. Осы кезде диацетат түзіліп, пиридинмен байланысқан сірке қышқылы бөлінеді:



ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 100 беті

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



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

Параллельді жағдайда бақылау тәжірибесі жүргізіледі.

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

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

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

k – титрленген ерітіндінің коэффициенті;

T - титрі ;

a -сынама, г.

Иллюстративті материал:

- кестелер;
- презентация Microsoft Power Point.

Әдебиеттер: Қосымша 1

Бақылау сұрақтары;

- 1.Кумариндердің туындыларының химиялық құрылысы мен фармакологиялық қасиеті арасындағы өзара байланысты көрсетіңіз.
2. Кумариндердің өзі екендігін анықтайтын жалпы және жеке реакцияларды көрсетіңіз.
- 3.Кумарин және фурукумарин (карбокромен және псорален) туындыларының әртүрлі фармакологиялық қасиет көрсететін дәрілік препараттарын іздеу жолындағы талпыныстарды атаңыз.

ONTÜSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 101 беті

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

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы	044-55/ 130 беттің 102 беті

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

ÖNTÜSTİK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 103 беті

ҚОСЫМША 1

5. Әдебиет

негізгі:

1. Арыстанова, Т. Ә. Фармацевтикалық химия. Том 1: оқулық. – 2-бас. - Алматы :Medet Group, 2022. - 556 бет.
2. Арыстанова, Т. Ә. Фармацевтикалық химия. Том 2: оқулық. – 2-бас. - Алматы :Medet Group, 2022. - 502 бет.
3. Арыстанова, Т. Ә. Фармацевтикалық химия. 1-том оқулық. - Алматы :Эверо, 2015. - 604 б
4. Арыстанова, Т. Ә. Фармацевтикалық химия. 2-том :оқулық - 1-бас. - Алматы :Эверо, 2015. - 544 б
5. Арыстанова, Т. А. Фармацевтическая химия. Том 1: учебник. - 2-е изд. - Алматы :Medet Group, 2022. - 554 с
6. Арыстанова, Т. А. Фармацевтическая химия. Том 2: учебник. - 2-е изд. - Алматы:Medet Group, 2022. - 524 с.
7. Арыстанова, Т.А. Фармацевтическая химия, том I: - Алматы, изд. «Эверо», 2015.-572 с.
8. Арыстанова, Т.А. Фармацевтическая химия, том II:- Алматы, изд. «Эверо», 2015.-640с.
9. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия : учебное пособие для вузов / 3-е изд., испр. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2006. - 640 с
10. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия: учеб. пособие/-3-е изд., испр. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2008. - 640 с
11. Арзамасцев, А. П. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: учебное пособие / М.: Медицина, 2004. - 384 с. - (Учеб. лит. для студ. фарм. вузов и фак.).
12. Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия : учебное пособие/- 2-е изд. - М. : Медпресс-информ, 2008. - 616 с.
13. Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия: учебное пособие/ - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : Медпресс-информ, 2007. - 621 с
14. Газалиев, А. М. Система обеспечения безопасности и качества лекарственных веществ: учебник. - Алматы : ЭСПИ, 2021.
15. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. Т. 1. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2015. – 720 бет
16. Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопеясы. Т. 1: монография / ред. А.О. Төлегенова ; ҚР денсаулық сақтау министрлігі. - 1-ші бас. - Алматы :Жібек жолы, 2008. - 592 бет
17. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. Т. 2. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2009. – 792 бет.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 104 беті

18. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. Т. 3. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2014. – 864 бет
19. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. Т.1. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2015. – 720 с. –
20. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы». -2008. -Том 1.-592с.
21. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. Т.2. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2009 – 804 с. –
22. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. Т.3. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2014. – 872 с. –
23. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2017. - 160 с
24. Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textbook for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p.

КОСЫМША:

1. Краснов, Е. А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие / - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
2. Краснов, Е. А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде: оқу құралы = Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие/ - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2016. –704 б..
3. Турсубекова, Б. И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы / - Алматы: Эверо, 2016. - 120 бет. С
4. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К. М. : ИМГМУ; - Шымкент: ЮКГФА, 2015. - 285 с.
5. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: учебное пособие/ под ред. Г. В. Раменской. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2018. - 352 с
6. Ордабаева, С.К., Қаракұлова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент, 2013.-92 б..
7. Ордабаева, С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.-Шымкент: «Әлем». 2015.
8. Юнусходжаева, А. Н. Руководство по контролю качества лабораторных исследований. Часть 1. Рек. к печати МЗ РУз. - Ташкент: Изд. мед. лит. им. Абу Али Ибн Сино, 2000. - 256 с.

ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы «Фармацевтикалық химия – 1» пәнінен дәрістер жиынтығы		044-55/ 130 беттің 105 беті

9. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.] - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).Method validation in pharmace
- 10.Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418
- 11.Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
- 12.Ordaybayeva, S. K.Pharmaceutical chemistry. Aromatic compounds. : [Electronic resource] : curriculum / S. K. Ordaybayeva ; ed. Y. Orynbassarov. - Shymkent : [s. n.], 2018. - 274 б. эл. опт. диск (CD-ROM).

Электрондық ресурстар:

- Электронная библиотека ЮКМА - <https://e-lib.skma.edu.kz/genres>
- Республиканская межвузовская электронная библиотека (РМЭБ) - <http://rmebrk.kz/>
- Цифровая библиотека «Акнурпресс» - <https://www.aknurpress.kz/>
- Электронная библиотека «Эпиграф» - <http://www.elib.kz/>
- Эпиграф - портал мультимедийных учебников <https://mbook.kz/ru/index/>
- ЭБС IPR SMART <https://www.iprbookshop.ru/auth>
- информационно-правовая система «Зан» - <https://zan.kz/ru>
- Medline Ultimate EBSCO
- eBook Medical Collection EBSCO
- Scopus - <https://www.scopus.com/>