

ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ՀԵՐԱՅՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

Ա.Գ. Ժամհարյան, Ֆ.Ա. Սարգսյան,
Է.Լ. Երիցյան

ԴԵՂԵՐԻ ՔԻՄԻԱ

ՈՒՍՈՒՄՆԱՄԵԹՈՂԱԿԱՆ ՁԵՌՆԱՐԿ



ԵՐԵՎԱՆ 2013

Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան
YEREVAN STATE MEDICAL UNIVERSITY AFTER MKHITAR HERATSI

Ա.Գ. Ժամհարյան
Ֆ.Ա. Սարգսյան
Է.Լ. Երիցյան

ԴԵՂԵՐԻ ՔԻՄԻԱ

Ուսումնամեթոդական ձեռնարկ
դեղագիտական ֆակուլտետի IV կուրսի ուսանողների համար

Երևան
Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական
համալսարանի հրատարակչություն
2013

ՀՏԴ 615.1 (075.8)
ԳՄԴ 52.81 y 73
Դ 230

Հրատարակության է ներկայացրել ֆարմացիայի ամբիոնը
Հաստատված է ԵՊԲՀ-ի դեղագիտական ֆակուլտետի ցիկլային մեթոդական
հանձնաժողովի 02.10.12թ. թիվ 10 նիստում,
ԵՊԲՀ գիտական խորհրդի 26.12.12թ. թիվ 6 նիստում

Հեղինակներ՝

Ա.Գ. Ժամհարյան
Ֆ.Ա. Սարգսյան
Է.Լ. Երիցյան

Գրախոսներ՝

պրոֆեսոր Մ.Լ. Երիցյան,
դոցենտ Շ.Ս. Մանուկյան

Լեզվաբան խմբագիր՝

բան.գ.թ., դոցենտ Հ.Վ. Սուքիասյան

**Շապիկը և համակարգչային
ձևավորումը՝**

Ս.Հ. Ավետիսյան

Դ 230

Դեղերի քիմիա: Ուսումնամեթոդական ձեռնարկ/
Ա.Գ. Ժամհարյան, Ֆ.Ա.Սարգսյան, Է.Լ. Երիցյան.-Եր.:
ԵՊԲՀ, 2013.-188 էջ:

Մեթոդական ձեռնարկը նախատեսված է բժշկական համալսարանի
դեղագիտական ֆակուլտետի IV կուրսի ուսանողների համար: Այն
ընդգրկում է լաբորատոր և տեսական նյութեր դեղերի քիմիա առարկայից:

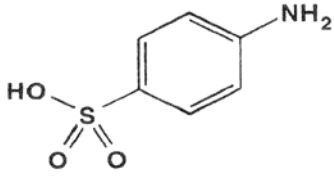
ՀՏԴ 615.1 (075.8)
ԳՄԴ 52.81y73

ISBN 978-9939-65-054-8

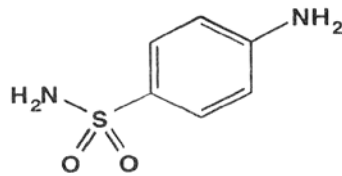
© Երևանի պետ. բժշկ. համալսարան, 2013

Հակամանրեային դեղեր Սուլֆանիլամիդներ

Սուլֆանիլամիդները պարա-ամինաբենզոլսուլֆաթթվի ածանցյալներն են:

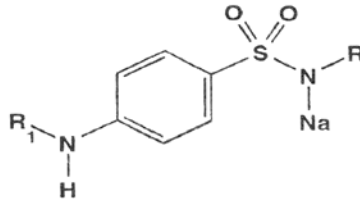
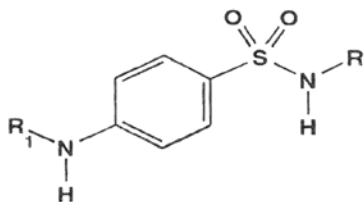


սուլֆանիլաթթու



պ-ամինաբենզոլսուլֆաթթվի ամիդ

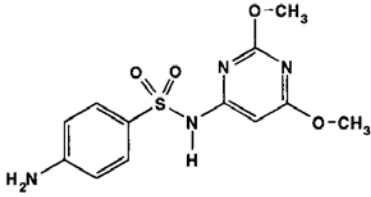
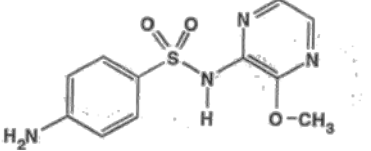
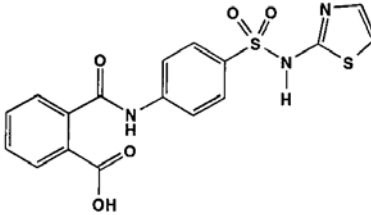
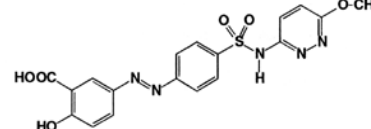
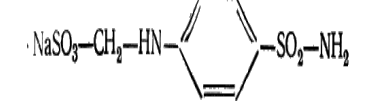
Սուլֆանիլամիդների ածանցյալների ընդհանուր բանաձևն է՝



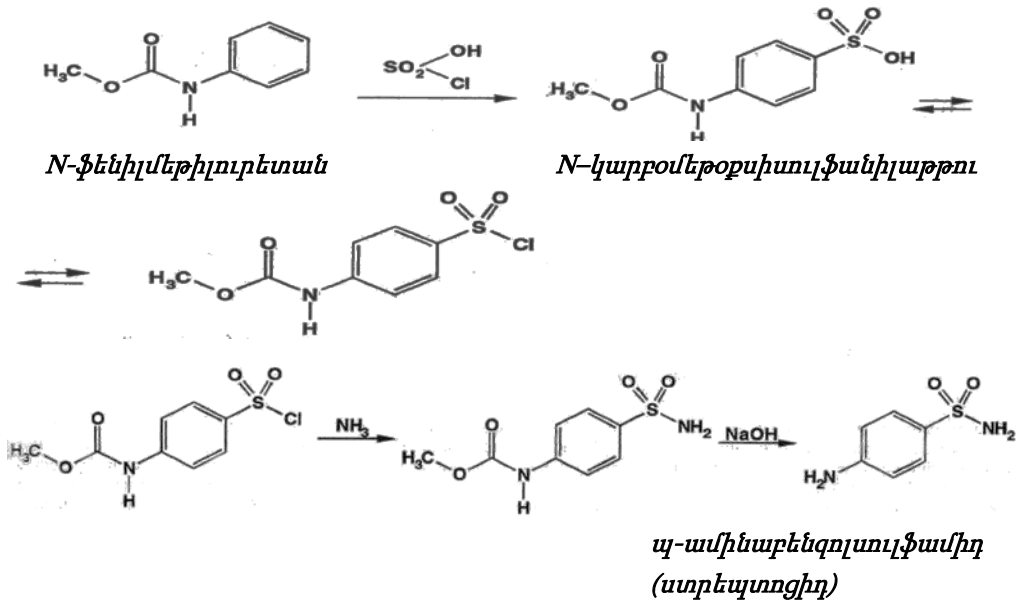
Սուլֆանիլամիդներն իրարից տարբերվում են R և R₁ ռադիկալների բնույթով, ընդ որում՝ R₁-ը հաճախ ջրածինն է (H): Այսինքն՝ այդ պատրաստուկը առաջնային ամիններ են, իսկ (R) ռադիկալը կարող է լինել ալիֆատիկ կամ հետերոցիկլիկ կառուցվածքով:

Կիրառվող բազմաթիվ սուլֆանիլամիդներից մենք կվերլուծենք դեղաբանական առավել արդյունավետ ազդեցությամբ օժտված դեղերը:

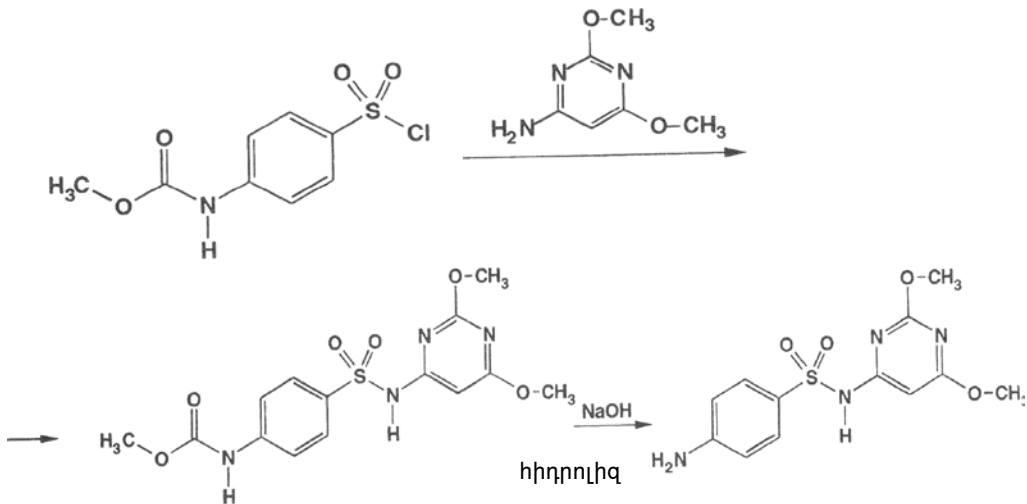
Դեղաձևը	Քիմիական կառուցվածքը	Նկարագրությունը
Sulfanilamide (սորեպտոցիդ)	<p>Ալիֆատիկ ածանցյալ</p> <p><i>պ-ամինաբենզոլսուլֆամիդ</i></p>	Սպիտակ գույնի բյուրեղային միացություն է: չ.ջ.՝ 164-167°C
Sulfacetamide Sodium Նատրիումի սուլֆացետամիդ (նատրիումի սուլֆացիլ)	<p><i>Նատրիումի պ-ամինաբենզոլսուլֆոնիլացետամիդ մոնոհիդրատ</i></p>	Սպիտակ գույնի, անհոտ բյուրեղային փոշի է:

<p>Սուլֆադիաֆեոքսին</p>	<p>Հետերոցիկլիկ ածանցյալ</p>  <p><i>6-(պ-ամինարենզոլսուլֆամիդո)-2,4-դիմեթօքսիպիրիմիդին</i></p>	<p>Սպիտակ, կրեմագույն երանգով, անհոտ բյուրեղային փոշի է: Հ. ջ.՝ 198-204°C</p>
<p>Sulfalene Սուլֆալեն</p>	 <p><i>2-(պ-ամինարենզոլսուլֆամիդո)-3-մեթօքսիպիրազին</i></p>	<p>Սպիտակ կամ դեղնավուն երանգով, անհոտ բյուրեղային փոշի է: Հ. ջ.՝ 174-177°C</p>
<p>Phtalylsulfathazole Ֆտալիլսուլֆաթիազոլ (ֆտալազոլ)</p>	<p>Արոմատիկ և հետերոցիկլիկ ածանցյալներ</p>  <p><i>2-(պ-ֆտալիլամինարենզոլսուլֆամիդո)-թիազոլ</i></p>	<p>Սպիտակ կամ թույլ դեղնավուն երանգով փոշի է:</p>
<p>Salazodine Սալազոդին (սալազոպիրիդազին)</p>	 <p><i>5-(պ-(N-[3-մեթօքսիպիրիդազինիլ]-6)-սուլֆամիդո)-ֆենիլազո)սալիցիլաթթու</i></p>	<p>Նարնջագույն փոշի է: Հ. ջ.՝ 202-210°C (քայքայումով)</p>
<p>Streptocidum Solubile (լուծելի ստրեպտոցիդ)</p>	 <p><i>Նատրիումի պ-սուլֆամիդարենզոլ-ամինոսուլֆատ</i></p>	<p>Սպիտակ գույնի, ջրում լուծելի բյուրեղային փոշի է:</p>

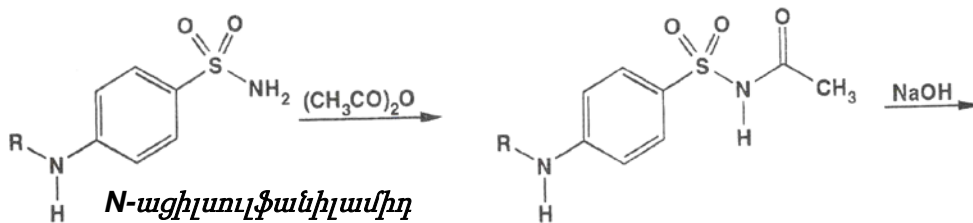
Ստրեպտոցիդը պարզագույն սուլֆանիլամիդ է, որը սինթեզում են N-ֆենիլմեթիլուրետանից և քլորսուլֆոնաթթվից (ավելցուկ):

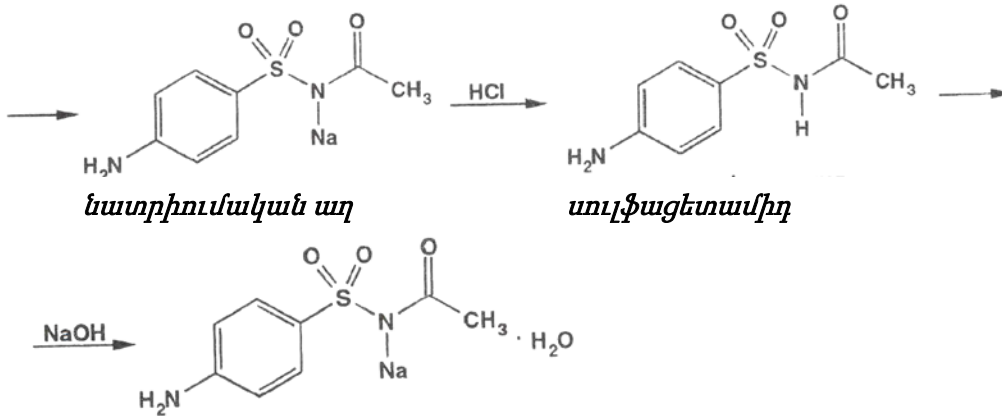


Սուլֆադիմեթոքսինը (Sulfadimethoxine) ստանում են N-կարբոմեթոքսիսուլֆանիլլորիդից և 4-ամինա-2,6-դիմեթոքսիպիրիմիդինից:



Սուլֆացետամիդը (Sulfacetamidum natrium) ստանում են N-ացիլսուլֆանիլամիդից:





նատրիումական աղ

սուլֆացետամիդ

Սուլֆանիլամիդների սինթեզը բարդ գործընթաց է և կախված է տարբեր գործոններից՝ ջերմաստիճանից, բյուրեղացումից, պահման պայմաններից, որոնց խախտումը կարող է հանգեցնել սինթեզված սուլֆանիլամիդների պոլիմորֆ ձևերի՝ սուլֆատների կամ հիդրատների առաջացմանը:

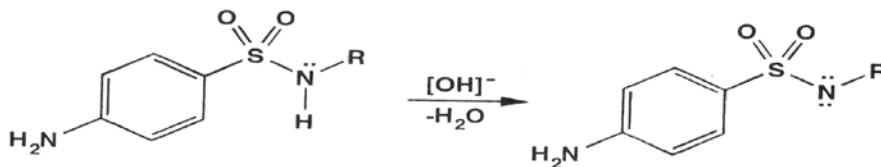
Սուլֆանիլամիդները սպիտակ կամ դեղնավուն բյուրեղային փոշիներ են, բացառությամբ՝ սուլֆապիրիդազինի (դեղին) և սալազոպիրիդազինի (նարնջագույն):

Թթվային ձևերը ջրում վատ են լուծվում կամ չեն լուծվում: Չեն լուծվում նաև սպիրտում, եթերում, քլորոֆորմում: Աղային ձևերը (նատրիումական աղերը) հեշտությամբ լուծվում են ջրում, սակայն, չեն լուծվում օրգանական լուծիչներում:

Սուլֆանիլամիդները ամֆոտեր միացություններ են, առավել ուժեղ թթվային հատկություններով:

Հիմնային հատկությունները պայմանավորված են արոմատիկ ամինախմբի առկայությամբ: Այն մոլեկուլները, որոնց մեջ ամինախմբի ջրածինը տեղակալված է (լուծելի ստրեպտոցիդ, ֆտալազոլ, ֆտազին, սալազա-ածանցյալներ), հիմնային հատկություններից զուրկ են:

Թթվային հատկությունները պայմանավորված են ամիդային ջրածնով, սակայն եթե R՝ տեղակալիչն ունի ցայտուն հիմնային բնույթ, ապա մոլեկուլը թթվային հատկություններից զրկվում է (սուլգին) և չի լուծվում հիմնային լուծույթներում:



Վերլուծման եղանակները

Իսկությունը

➤ Սուլֆանիլամիդներն առաջնային արոմատիկ ամինախմբի հաշվին մասնակցում են դիագոտացման և ազոգուգակցման ռեակցիաներին, որոնք ընկած են դրանց որակական ու քանակական վերլուծման եղանակների հիմքում: Դիագոտացման ռեակցիան իրականացնում են թույլ թթվային միջավայրում, որովհետև ուժեղ թթվայինում (pH-1-3) առաջանում է ամինի աղը, որը խոչընդոտում է ազոգուգակցումը, իսկ հիմնայինում (pH-10) դիագոտադն ակտիվագրվում է դիագոտատ իոնի ստացման պատճառով (Ph-N=N-O):

Որպես ազդանյութեր վերցվում են աղաթթվային նատրիումի նիտրիտի լուծույթ, β-նաֆթոլի հիմնային լուծույթ և ստանում են ազոներկ:

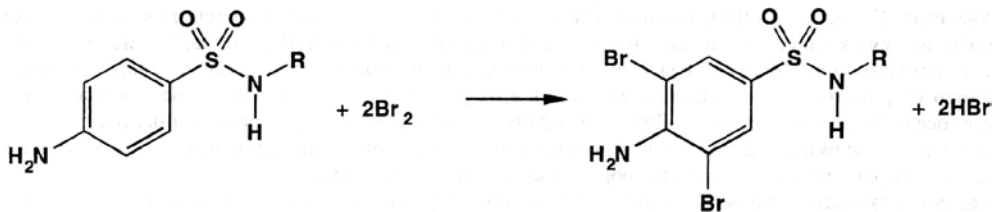
β-նաֆթոլի փոխարեն կարելի է վերցնել Բրատոն-Մարշալի ազդանյութ՝ N-(1-նավթիլ)-էթիլենդիամին, թույլ թթվային միջավայր և կրկին ստանալ ազոներկ (տարբեր գունավորում)։

- α-նավթոլով՝ մուգ մանուշակագույն,
- իինոզոլով՝ նարնջագույն:

Այն սուլֆանիլամիդները, որոնց առաջնային ամինի ջրածնի ատոմը տեղակալված է ռադիկալով, վերոնշյալ ռեակցիաները առաջանում են նախապես նոսր աղաթթվի լուծույթում եռացնելուց (հիդրոլիզ) հետո: Օրինակ՝ լուծելի ստրեպտոցիդը, ֆտալագոլը, ֆտազինը: Սալագոածանցյալներն այս ռեակցիային չեն մասնակցում:

➤ Ամինախումբը հեշտացնում է արոմատիկ օղակի հալոգենացումը, նիտրացումը:

Այս ռեակցիաներն օգտագործում են մոլեկուլների իսկությունը և քանակական որոշումը իրականացնելու համար: Կատարում են բրոմացում, յոդացում, նիտրացում (առաջանում են դիբրոմ-, դիյոդածանցյալներ նստվածքի ձևով):



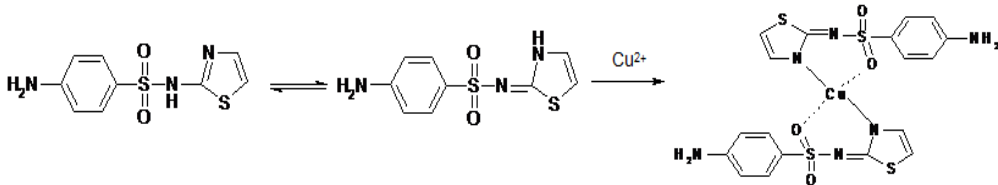
➤ Ազոտական թթվի հետ եռացնելիս սուլֆանիլամիդների մոլեկուլները քայքայվում են անօրգանական բեկորների («թաց հանքայնացում»), և սուլ-

ֆամիդային խմբավորման ծծմբի ատոմը վերածվում է սուլֆատ իոնի (SO_4^{2-}), որը ֆիլտրատում կարելի է բացահայտել բարիումի քլորիդի լուծույթով:

➤Նույն պայմաններում (HNO_3 t°), եթե սուլֆամիդային խմբի ջրածնի ատոմը տեղակալված է ծծումբ պարունակող հետերոցիկլով (նորսուլֆազոլ, ֆտալազոլ, էթազոլ), ապա առաջանում է ծծմբաջրածին, իսկ «չոր» հանքայնացման դեպքում (նատրիումի կարբոնատի ու նիտրատի հետ հալելիս)՝ մետաղի սուլֆիդ, որը բացահայտվում է հայտնի եղանակով՝ նատրիումի նիտրոպրուսիդի լուծույթով, /OH/:

➤Թթվային հատկություններ ցուցաբերող ամիդային ջրածնի հաշվին մոլեկուլները չափավոր հիմնային միջավայրում ծանր մետաղների աղերի (CuSO_4 , CoCl_2) հետ առաջացնում են ջրում լուծելի կամ անլուծելի գունավոր կոմպլեքս միացություններ, որոնցով սուլֆանիլամիդները կարելի է միմյանցից տարբերել:

Այս ռեակցիան բնորոշ է այն սուլֆանիլամիդներին, որոնք ամիդային խմբի շարժուն ջրածնի ատոմի շնորհիվ կարող են անցնել տաուտոմեր ձևի՝ մետաղի կատիոնների հետ առաջացնելով 5- կամ 6-անդամանի կայուն ցիկլեր:



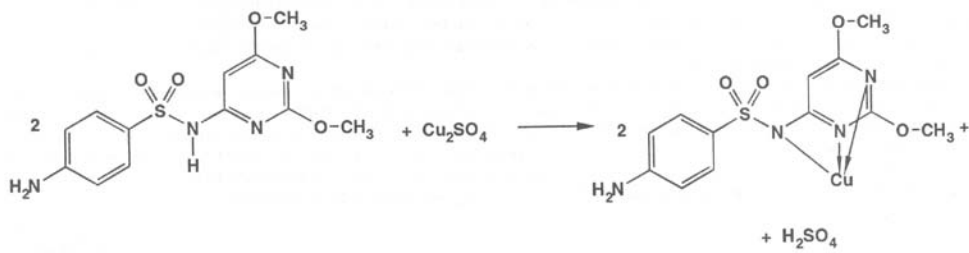
Այս ռեակցիային չեն մասնակցում սուլգիներ, որը չունի շարժուն ատոմ, ստրեպտոցիդը, լուծելի ստրեպտոցիդը:

Սուլֆացիլ նատրիումի դեպքում նստվածքը գմրուխտականաչ գույնի է, նորսուլֆազոլի դեպքում՝ կեղտոտ մանուշակագույն:

Սուլֆադիմեթոքսիինի, սուլֆարենի, սալազոդինի հետ առաջանում է կանաչ գույնի նստվածք:

Սուլֆադիմեթոքսիները պղնձի սուլֆատի հետ հիդրոքսիլամիդի առկայության դեպքում փոխազդում է այսպես՝

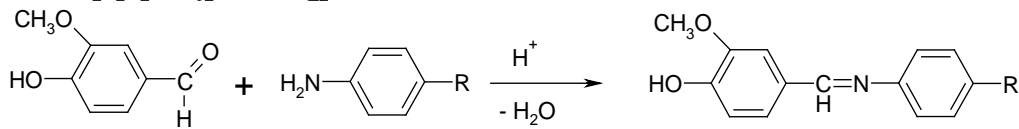




➤ Նույնանման պայմաններում արծաթի աղերի հետ առաջացնում են սպիտակ նստվածք:

➤ **Էքսպրես եղանակ:** Լիզինին նյութը, պարունակվելով լրիվ չմշակված փայտանյութում կամ անորակ թղթում, նոսր աղաթթվում հիդրոլիզվում է՝ առաջացնելով տարբեր (կախված լիզինի տեսակից) արոմատիկ ալդեհիդային խումբ պարունակող նյութ, որը ավելացված սուլֆանիլամիդի հետ առաջացնում է գունավոր Շիֆի հիմք (աղ):

Լիզինային նմուշի առաջացման ռեակցիան է՝



➤ Սուլֆանիլամիդները կարելի է բացահայտել և միմյանցից տարբերել նատրիումի նիտրոպրոսիդի 1%-անոց լուծույթով՝ ալկալիների առկայությամբ:

➤ Սուլֆանիլամիդները հիմնային միջավայրում 2,4-դինիտրոբյուրբենզոլի հետ առաջացնում են դեղին գույնի կոնդենսված արգասիքներ:

➤ Թթվային միջավայրում տեղի է ունենում կոնդենսացման ռեակցիա սուլֆանիլամիդների և հետևյալ ազդանյութերի հետ՝ առաջացնելով գունավոր վերջանյութեր՝

- պ-դիմեթիլամինաբենզալդեհիդի հետ՝ դեղին կամ նարնջագույն,
- վանիլինի հետ՝ դեղին գունավորում,
- մրջնալդեհիդի հետ՝ դեղնանարնջագույն:

➤ Բոլոր սուլֆանիլամիդները օքսիդիչների հետ փոխազդելիս վերածվում են գունավոր արգասիքների:

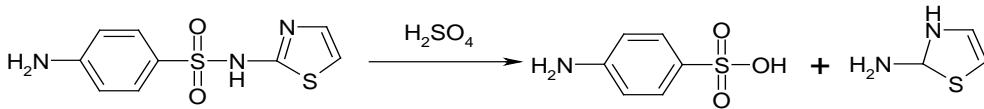
Սուլֆանիլամիդները հեշտությամբ օքսիդանում են՝ առաջացնելով գունավոր խինոիդային կառուցվածքով ինդոֆենոլներ: Օրինակ՝ սուլֆանիլամիդը (ստրեպտոցիդը) 3%-անոց ջրածնի պերօքսիդի և 5%-անոց երկաթի (III) քլորիդի հետ առաջացնում է կարմրամանուշակագույն գունավորում, որից հետո՝ դեղնագորշ նստվածք: Քլորամինի և ֆենոլի հետ հիմ-

նային միջավայրում առաջանում է ինդոֆենոլային ներկ (օրինակ՝ ստրեպտոցիդի դեպքում առաջանում է կապույտ գույնի ներկ):

Բացի ընդհանուր ռեակցիաներից, սուլֆանիլամիդներին բնորոշ են նաև մասնակի ռեակցիաներ:

➤Ստրեպտոցիդը, ի տարբերություն մյուսների, ալկալիների հետ չոր փորձանոթում տաքացնելիս անջատում է ամոնիակ:

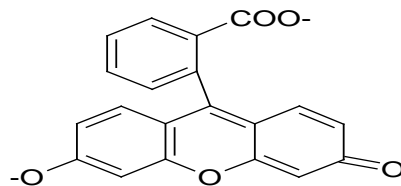
➤Նորսուլֆազոլի թթվային հիդրոլիզի հետևանքով ստացվում է 2-ամինաթիազոլ, որն ունի որոշակի հալման ջերմաստիճան՝



➤Նատրիումի սուլֆացիլի թթվային հիդրոլիզի հետևանքով ստացված քացախաթթուն զգացվում է հոտով:

➤Սուլֆանիլամիդների նատրիումական աղերը բացահայտվում են բոցի գույնով:

➤Ֆտալազոլը խիտ ծծմբական թթվի միջավայրում ռեզորցինի հետ տաքացնելիս ստացվում է գորշ կարմիր գույնի լուծույթ, որն անդրադարձող լույսի տակ առաջացնում է կանաչ լուսածորում:



➤Մալազոաճանցյալները բացահայտվում են՝

ա) ֆենոլային հիդրօքսիլ խումբը՝ երկաթի (III) քլորիդի լուծույթով,

բ) խիտ աղաթթվի ու ցինկի փոշու օգնությամբ ստացված ջրածնով վերականգնելիս (դիազոխումբը) միացության աստիճանական գունազրկմամբ:

➤Իսկության ճշգրիտ բացահայտումը կարելի է իրականացնել նաև ՈւՄ և տեսանելի լույսի մարզերում՝ դրանց կլանման լուսակով:

➤Լուծելի ստրեպտոցիդից թթվային հիդրոլիզի հետևանքով առաջանում է ֆորմալդեհիդ, որը սալիցիլաթթվի և խիտ ծծմբական թթվի առկայությամբ վերածվում է գունավոր միացության:

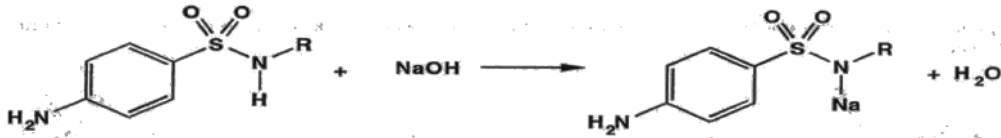
➤Բակտրինը (Bactrim), որը կազմված է սուլֆամեթօքսազոլից և տրիմեթոպրիմից (TMP), որոշում են առանց բաղադրամասերի նախնական բաժանման:

Քանակապես արոմատիկ առաջնային ամինների որոշման համար ՊՖ-ն առաջարկում է նիտրիտաչափությունը, որի հիմքում ընկած է թթվային միջավայրում դիազոտի առաջացումը դիազոտացման ռեակցիայով: Տիտրանտ է ծառայում նատրիումի նիտրիտի 0,1 նորմալանոց լուծույթը: Տիտրումը կատարվում է կալիումի բրոմիդի (դիազոտացման ռեակցիայի կատալիզատոր) առկայությամբ (18-20°C): Ազոտային թթվի կորստից խուսափելու և դիազոնիումային աղի քայքայումը կանխելու նպատակով ռեակցվող խառնուրդը սառեցնում են:

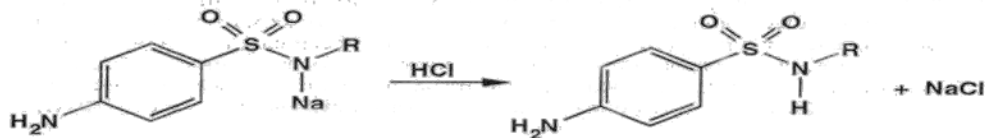
Համարժեքությունը սահմանվում է ներքին (չեզոք կարմիր, տրոպեոլին 00-ն կամ մեթիլկապույտի հետ) և արտաքին (յոդ/օսլայական թուղթ) ինդիկատորներով կամ պոտենցիաչափությամբ:

Այս եղանակով որոշում են սուլֆանիլամիդը, նատրիումի սուլֆացետամիդը, սուլֆադիմեթոքսինը, սուլֆալենը:

➤ Չեզոքացման եղանակը կիրառվում է սուլֆանիլամիդների ու դրանց աղերի քանակական պարունակությունը որոշելու համար:

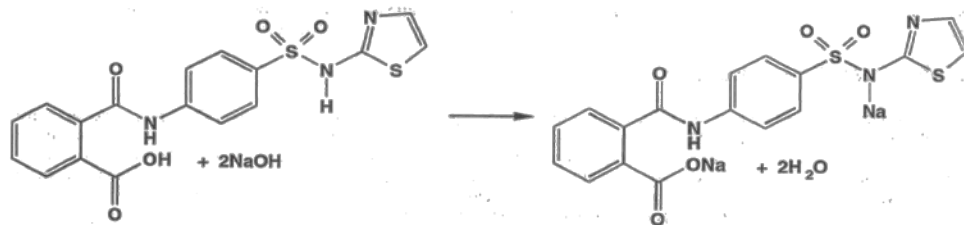


Առաջացած աղը հեշտությամբ հիդրոլիզվում է, հետևաբար խիստ կարևոր է լուծիչի ընտրությունը:



10⁻⁷-10⁻⁸ դիտցման հաստատուն ունեցող սուլֆանիլամիդները (սոքոսուլֆազոլ) կարելի է տիտրել ջրաացետոնային խառնուրդում կամ սպիրտում (ինդիկատոր՝ թիմոլֆտալեին):

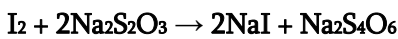
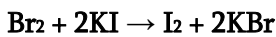
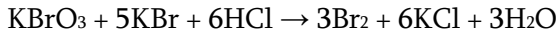
Ֆտալազոլի, ֆտազինի, սալազապիրիդազինի տիտրման համար ՊՖ-ն որպես լուծիչ առաջարկում է դիմեթիլֆորմամիդը: Տիտրանտն այս դեպքում նատրիումի հիդրօքսիդի մեթանոլ-բենզոլային լուծույթն է, ինդիկատորը՝ թիմոլային կապույտը: Ֆտալազոլը տիտրվում է որպես երկհիմն թթու՝



➤ Սուլֆանիլամիդների ադային ձևերը կարելի է տիտրել թթվով՝ սպիրտացետոնային միջավայրում (ինդիկատոր՝ մեթիլնարնջագույն):

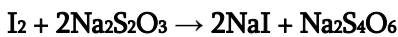
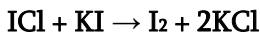
➤ **Բրոմատաչափություն**

Տիտրում են կալիումի բրոմատով՝ կալիումի բրոմիդի առկայությամբ, թթվային միջավայրում, մեթիլնարնջագույն ինդիկատորով:



➤ **Յոդալորաչափություն**

Տիտրանտը յոդմոնոքլորիդն է, որի ավելցուկը որոշում են յոդաչափությամբ:



➤ Սուլֆանիլամիդների քանակը որոշում են հանքայնացումից հետո (30%-անոց պերօքսիդի լուծույթ), երկաթի (III) քլորիդի առկայությամբ: Առաջացած լուծույթում առկա սուլֆատ իոնները բարիումի քլորիդի հետ առաջացնում են նստվածք, որը որոշում են գրավիմետրիկ, տիտրիմետրիկ եղանակներով:

➤ Սուլֆանիլամիդների քանակների որոշման համար առաջարկում են ժամանակակից տեղեկատվական եղանակ՝ սպեկտրոսկոպիա՝ ՊՄՌ:

➤ Կենսաբանական հեղուկներում սուլֆանիլամիդները որոշում են ԲԱՀՔ եղանակով:

➤ Որոշ սուլֆանիլամիդների համար կիրառելի է նաև լուսազոնաչափությունը, բևեռաչափությունը, սպեկտրալուսաչափությունը ՈԻՄ մարզում:

Պահպանման պայմանները

Սուլֆանիլամիդների ադային ձևերը խոնավ պայմաններում կարող են ենթարկվել հիդրոլիզի:

Մոլեկուլները կարող են փոփոխման ենթարկվել լույսի, թթվածնի, ջերմության ազդեցությունից:

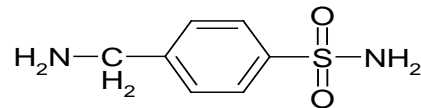
Հիդրատային ձևերը կարող են հողմահարվել, որը կհանգեցնի ֆիզիկական որոշ հատկությունների փոփոխման:

Այս բոլորը հաշվի առնելով՝ դեղերը պահվում են լավ փակվող ապակյա լուսաթափանց դեղամաններում՝ լույսից պաշտպանված տեղում:

Սուլֆանիլամիդների՝ օրգանիզմ ներմուծելու հաճախականությունը կախված է պատրաստուկի ազդման տևողությունից: Առաջին սերնդի սուլֆանիլամիդներից, որոնք հիմնականում օժտված են կարճատև ազդեցությամբ, բժշկությունը աստիճանաբար հրաժարվում է, որովհետև դեղաբաժինները մեծ են՝ օրական պետք է ընդունել մեծ քանակությամբ հեղուկներ (2-3 լ) և կարբոնատային լուծույթներ:

Արտադրվում են հիմնականում դեղահատերի, դեղափոշու, լուծույթների ձևով:

Հակամանրէային հատկություններ է ցուցաբերում նաև մաֆենիդը (mafenide), որն արտադրվում է 10%-անոց քուլքների ձևով: Այն չի ակտիվազրկվում պ-ամինաբենզոյական թթվի ածանցյալներից՝



Սուլֆանիլամիդների սխալ կիրառման հետևանքով կարող են առաջանալ դեղային հիվանդություններ:

Սուլֆանիլամիդները բարձրացնում են մաշկի զգայունությունը ՈւՄ և ռենտգենյան ճառագայթների նկատմամբ, առաջացնում են մաշկի գրգռում, ցան:

Կարող են ազդել ստամոքսի ու աղիքների լորձաթաղանթների վրա, առաջացնել լուծ, փսխում, իսկ երիկամներում՝ չլուծվող կուտակումներ:

Ստրեպտոցիդը, սուլֆալենը, սուլֆադիմեզինը, սուլֆացիլը, նոքսուլֆազոլը, էթազոլը կոնյուգացման ընթացքում ացիլացվում են, փոքրանում է արգասիքների լուծելիությունը, որի հետևանքով կարող են բյուրեղանալ մեզում՝ առաջացնելով երիկամային քարեր:

Հետևաբար, այս դեղերի հետ պետք է ընդունել մեծ քանակությամբ հիմնային (հիդրոկարբոնատային) բնույթի հեղուկներ, որպեսզի ջրում մեծ լուծելիությամբ օժտված աղային ձևեր առաջանան:

Սուլֆանիլամիդներն օժտված են ստատածին ազդեցությամբ, ինչպես տետրացիկլինները, հակաուռուցքային միջոցները, խինինի ածանցյալները:

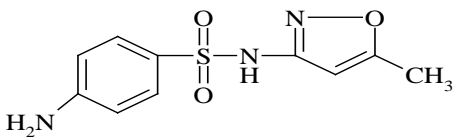
Հակաբիոտիկների հետ սուլֆանիլամիդների զուգակցումը թույլատրվում է (պենիցիլիններ, ստրեպտոմիցին, տետրացիկլին և այլն), բայց ազդեցության ուժեղացում չի նկատվում:

Բարբիտուրատներից ուժեղանում է սուլֆանիլամիդների ազդեցությունը, իսկ սալիցիլատներից նաև թունավորությունը:

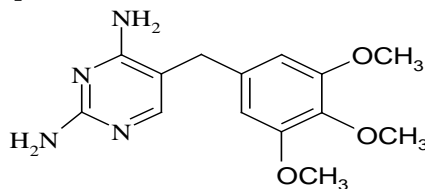
Սուլֆանիլամիդներն անհամատեղելի են նիտրատների, նիտրիտների հետ, որոնք մեծ քանակությամբ կարող են գտնվել բնապահպանական տեսակետից ոչ մաքուր սննդի մեջ: Նիտրիտ իոնի հետ պատրաստուկները վերածվում են դիազոմիացության, որի քայքայումից առաջանում է ազոտ: Դեղաձևերում, հատկապես լուծույթներում, սուլֆանիլամիդների նատրիումական աղերը անհամատեղելի են թթվային բնույթի բաղադրամասերի հետ (ասկորբինաթթու, նիկոտինաթթու)՝ առաջանում են սուլֆանիլամիդների՝ ջրում չլուծվող հիմնային ձևերը:

Սուլֆանիլամիդներն ու սուլֆանիլմիզանյութի ածանցյալները (հիպոգլիկեմիկ միջոցներ), պատկանելով միևնույն քիմիական դասին, օրգանիզմում խափանում են միմյանց նյութափոխանակությունը, որը կարող է նպաստել օրգանիզմից դրանց արտաքսման արագության նվազմանը, և երկու դեղանյութերի գերդեղաբաժինների առաջացմանը՝ հանգեցնելով ծանր հետեվանքների:

Միներգիզմի լավագույն օրինակներից է սուլֆամեթօքսազոլի ու տրիմեթոպրիմի զուգակցումը հակամանրէային հզոր ազդեցությամբ բակտերիա կամ բիսեպտոլ բուժամիջոցին (Co-trioxazole), որի առանձին բաղադրամասերը ցուցաբերում են մանրէականգ, իսկ զուգակցվածը՝ մանրէասպան հատկություններ: Դրանք ակտիվ են այն մանրէների նկատմամբ, որոնց դեմ առանձին բաղադրամասերն անզոր են:



սուլֆամեթօքսազոլ



տրիմեթոպրիմ

Այս դեղի դրական հատկանիշներից է նաև այն, որ մանրէներն ընդհանրապես զուգակցված դեղերի նկատմամբ դժվարությամբ են ձեռք բերում կայուն ձևեր:

Այս զուգակցումն արդյունավետ է հատկապես մետիցիլին-ռեզիստենտ մանրէների, սալմոնելայի, աղիքային ցուպիկի, բրուցելոզի, խոլերայի հարուցիչների նկատմամբ:

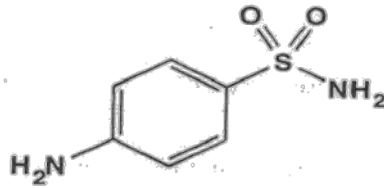
Ամփոփիչ հարցեր

1. Ինչպիսի՞ քիմիական կառուցվածք ունի պարզագույն սուլֆանիլ-ամփոփը:
2. Ո՞ր խմբերով են պայմանավորված սուլֆանիլամփոփների թթվային և հիմնային հատկությունները:
3. Ո՞ր հատկություններից են զրկվում սուլֆանիլամփոփները, որոնց առաջնային ամինի ջրածնի ատոմը տեղակալվում է ռադիկալով:
4. Ո՞ր հետերոատոմի հաշվին են սուլֆանիլամփոփները հեշտությամբ օքսիդանում:
5. Ո՞ր ատոմներով և ինչպիսի՞ քիմիական կապերով են սուլֆանիլամփոփները առաջացնում կոմպլեքսային աղեր:
6. Ո՞ր խմբի առկայությունն է սուլֆանիլամփոփների մոլեկուլում հեշտացնում արոմատիկ օղակի տեղակալման ռեակցիաները:
7. Ո՞ր խմբի հաշվին է ստրեպտոցիդը առաջացնում ազոներկ:
8. Ինչպես՞ կարել է որոշել ծծմբի ատոմի առկայությունը սուլֆանիլամփոփների մոլեկուլում:
9. Ո՞ր ռեակցիան են կատարում անորակ թղթի վրա՝ սուլֆանիլամփոփների արագ հաստատման համար:
10. Ինչպիսի՞ ռեակցիաների են մասնակցում սուլֆանիլամփոփները առաջնային ամինոխմբի հաշվին:

Լաբորատոր աշխատանք

Streptocidum

Ստրեպտոցիդ



Նկարագրություն

Անհոտ, սպիտակ բյուրեղային փոշի է: Ջրում վատ է լուծվում կամ գրեթե անլուծելի է: Անլուծելի է նաև սպիրտում, քիչ լուծելի է եթերում և քլորոֆորմում:

Բսկության որոշում

• 0.05գ պատրաստուկը լուծել 2 մլ ջրում, ավելացնել 1մլ նոսր HCl և եռացնել 1 րոպե: Լուծույթը սառեցնելուց հետո ավելացնել 3 կաթիլ 0.1N NaNO₂-ի լուծույթ և թափահարել: Լուծույթը ձեռք է բերում դեղին գունավորում, որին ավելացնելով β-նավթոլի հիմնային լուծույթ՝ դեղին գույնը վերափոխվում է կարմիրի:

• Լիզոնինային նմուշի որոշումը: Անտրակ թղթի վրա դնել ստրեպտոցիդի մի քանի բյուրեղ և ավելացնել 1 կաթիլ խիտ HCl առաջանում է դեղին գունավորում:

• 0.05 գ պատրաստուկը լուծել 0.5 մլ խիտ H₂SO₄-ում, ապա ավելացնել 0.01 գ սալիցիլաթթու և տաքացնել առաջանում է մորու գույն:

• 0.03 գ պատրաստուկին ավելացնել խիտ HNO₃ և տաքացնել, հետո ավելացնել BaCl₂-ի լուծույթ՝ առաջանում է սպիտակ նստվածք:

Քանակական որոշում

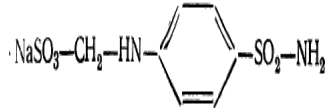
Նիտրիտոմետրիա

Կշռել 0.25 գ ստրեպտոցիդ, լուծել 10 մլ ջրի և նույնքան HCL-ի նոսր լուծույթների խառնուրդում: Ապա ավելացնել այնքան ջուր, մինչև ստացվի 80 մլ խառնուրդ: Ավելացնելով 1գ KBr՝ անընդհատ խառնելով, և տիտրել 0.1N NaNO₂-ի լուծույթով: Համարժեքության կետը որոշում են ներքին և արտաքին ինդիկատորների օգնությամբ: Որպես ներքին ինդիկատոր օգտագործում են տրոպեոլին 00-ի և մեթիլեն կապույտի խառնուրդ (համապատասխանաբար 4:2 կաթիլներով): 1մլ- 0.1N NaNO₂-ի լուծույթին

համապատասխանում է 0.01722գ C₆H₈N₂O₂S, որը պատրաստուկը պետք է լինի ոչ պակաս 99%-ից:

Solubile Streptocidum

Լուծելի ստրեպտոցիդ



Նկարագրությունը

Սպիտակ, ջրում լուծելի բյուրեղային փոշի է:

Իսկության որոշում

- 0.05 գ լուծելի ստրեպտոցիդը լուծել 0.5 մլ խիտ H₂SO₄ –ում, որից հետո ավելացնել 0.01 գ սալիցիլաթթու և տաքացնել. առաջանում է մորու գույն:
- 0.03 գ պատրաստուկին ավելացնել խիտ HNO₃ և տաքացնել, հետո ավելացնել BaCl₂-ի լուծույթ. առաջանում է սպիտակ նստվածք:

Հակապալարախտային դեղամիջոցներ Իզոնիկոտինաթթվի ածանցյալներ

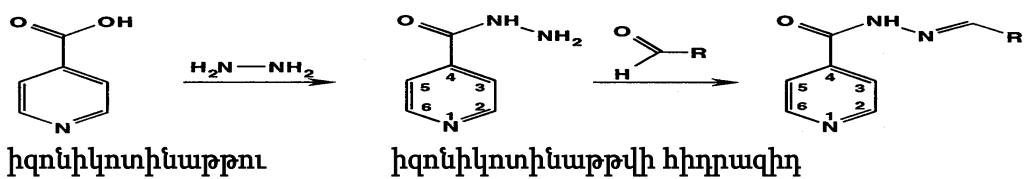
Իզոնիկոտինաթթվի ածանցյալները հակամանրէային սինթետիկ դեղամիջոցներ են, որոնք ցուցաբերում են բակտերիցիդ ակտիվություն *Mycobacterium tuberculosis*-ի հանդեպ: Ընդ որում՝ բակտերիցիդ ակտիվությունը հիմնականում արտահայտված է բաժանման փուլում գտնվող միկրոօրգանիզմների հանդեպ, իսկ հանգստի վիճակում գտնվող մանրէների հանդեպ ցուցաբերում են բակտերիոստատիկ ակտիվություն: Այս խմբին են պատկանում իզոնիազիդը, ֆթիվազիդը, մեթազիդը, ինչպես նաև իզոնիկոտինաթթվի թիոամիդի ածանցյալներից՝ էթիոնամիդը և պրոտիոնամիդը: Վերջին երկու պատրաստուկը հակապալարախտային երկրորդ խմբի դեղամիջոցներ են: Այս միացությունները ցուցաբերում են բարձր ակտիվություն, սակայն արագ են առաջացնում տոլերանտություն և ունեն արտահայտված կողմնակի երևույթներ: Կիրառում են հիմնականում առաջին խմբի պատրաստուկների հանդեպ մանրէների կայունության առաջացման դեպքում:

Ֆիզիկական հատկությունները

Սպիտակ բյուրեղային փոշի են առանց հոտի, դառը համով: Լավ են լուծվում ջրում, վատ՝ էթիլսպիրտում: Ֆթիվազիդի փոշին, ի տարբերություն մնացած ածանցյալների, ունի արտահայտված դեղին գույն և վանիլինին բնորոշ հոտ:

Ստացումը

Իզոնիազիդի ստացման ելանյութեր են իզոնիկոտինաթթուն և հիդրազինը, որոնց խտացման հետևանքով առաջանում է իզոնիազիդ: Ֆթիվազիդը ստանում են իզոնիազիդի և վանիլինի փոխազդեցությունից:



Թթվահիմնային և օքսիդավերականգնիչ հատկությունները

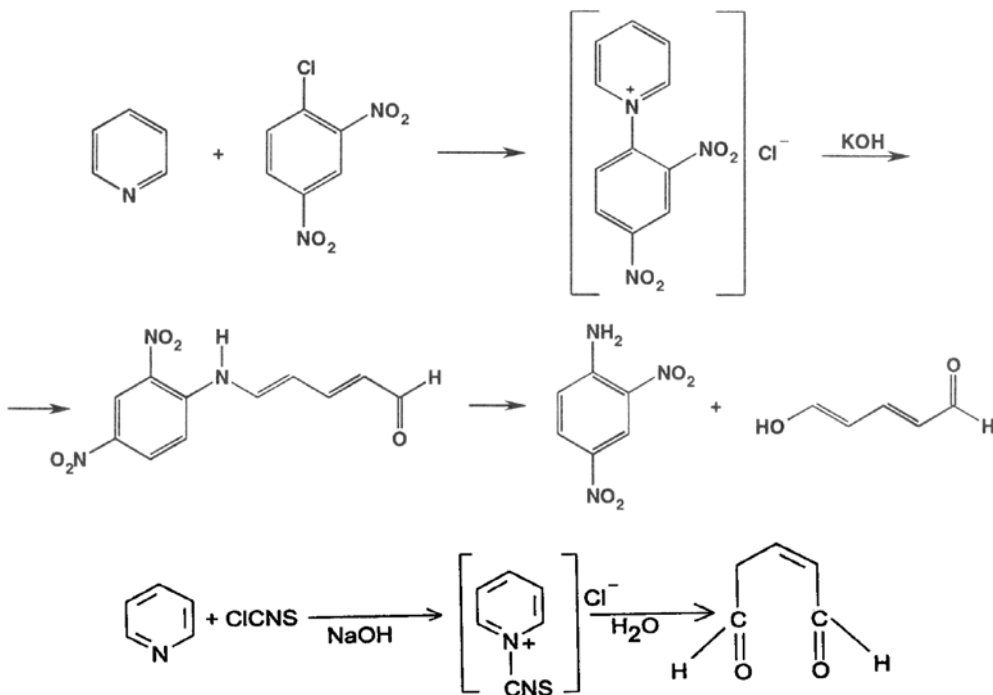
Հիդրազինային մնացորդի առկայության պատճառով իզոնիազիդը և հիդրոլիզից հետո ֆթիվազիդը ունեն վերականգնիչ հատկություն:

Իսկության որոշման ընդհանուր եղանակները:

- Պիրիդինային օդակի որոշման եղանակները՝

Պիրոլիզ: Այս խմբի բյուրեղային նյութերը նատրիումի կարբոնատի կամ օրգանական թթուների աղերի հետ հալելիս զգացվում է պիրիդինին բնորոշ տհաճ հոտ:

• Ցինկեի ռեակցիա: Այս ռեակցիան բնորոշ է այն պիրիդինի ածանցյալներին, որոնց հետերոատոմից համարակալված 2-րդ և 6-րդ դիրքերը ազատ են: Որպես պիրիդինի օղակը ճեղքող միջոց օգտագործվում են ինչպես 2,4-դինիտրոքլորբենզոլը, այնպես էլ քլորոտոդանը կամ բրոմտոդանը: Առաջացած գլուտակոն ալդեհիդը, որը հանդես է գալիս 2 տաուտոմեր ձևերով, կարելի է որոշել անիլինի հետ խտացման հետևանքով առաջացող գունավորմամբ:

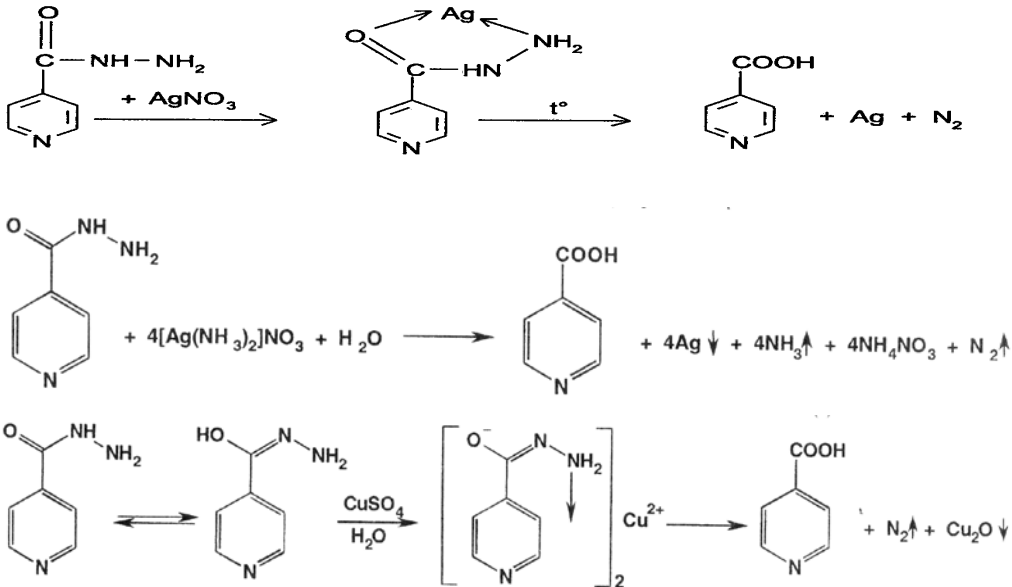


• Պիրիդինի ածանցյալները կարելի է որոշել նաև կիտրոնաթթվի և քացախաթթվի անհիդրիդի խառնուրդով: Տաքացնելիս առաջանում է բալակարմիր գունավորում:

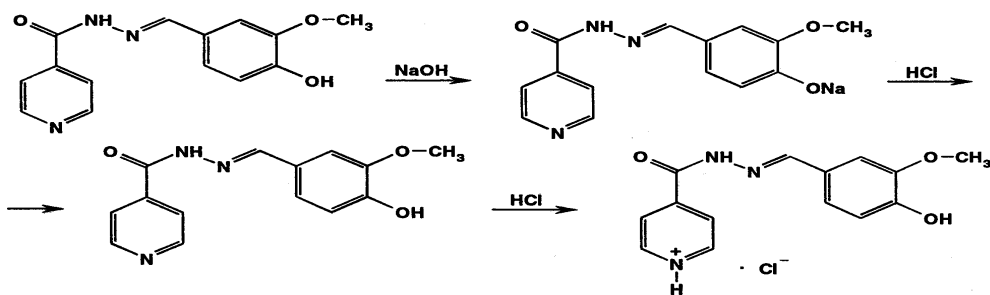
➤ Որպես երրորդային ազոտ պարունակող օրգանական հիմքեր՝ այս խմբի պատրաստուկները փոխազդում են ալկալոիդային ազոանյութերի հետ՝ առաջացնելով կոմպլեքս միացություններ:

➤ Ի հաշիվ թթվային հատկությունների՝ փոխազդում են ծանր մետաղների աղերի հետ՝ առաջացնելով համակցված աղեր: Ընդ որում՝ առա-

ջացած համակցված աղերը տաքացնելիս քայքայվում են իզոնիազինի օքսիդացման հետևանքով:

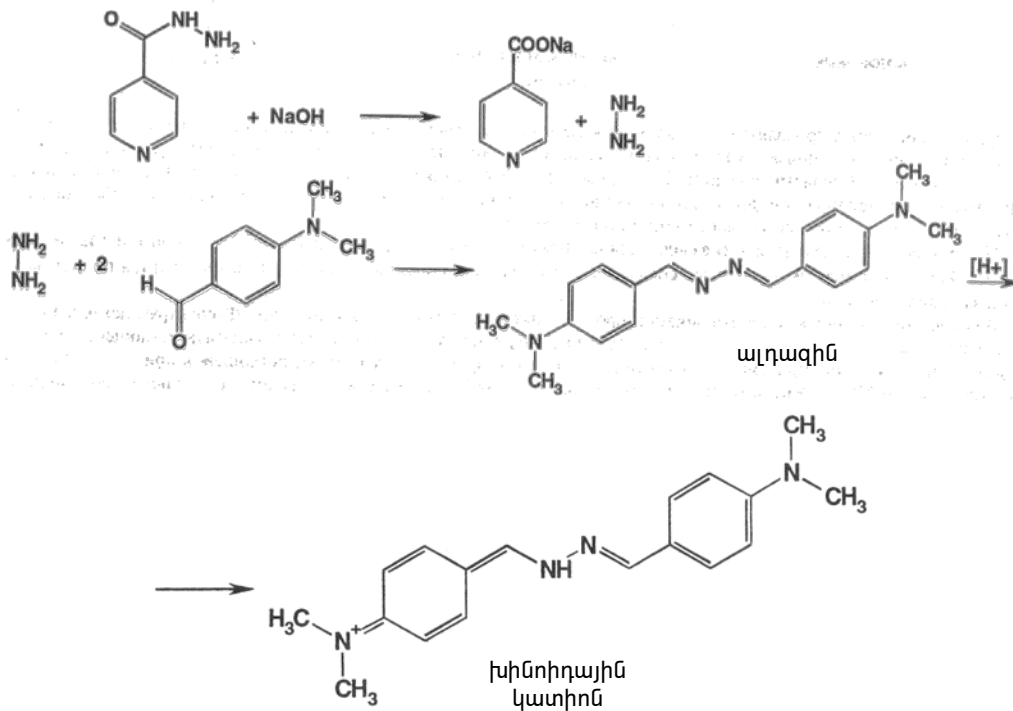


➤ Ֆթիվազինի ամֆոտեր հատկություններն ընկած են նրա ըստ ՊՖ-ի որոշման հիմքում: Ֆթիվազինի սպիրտային լուծույթին մի քանի կաթիլ ալկալի ավելացնելիս այն ստանում է դեղին գունավորում՝ ֆենոլատի առաջացման պատճառով: Աղաթթվի լուծույթի հետագա ավելացումը առաջացնում է միացության մոլեկուլային ձև հանգեցնելով գույնի ինտենսիվության թուլացման: Այնուհետև դիտվում է գույնի մգացում, որը պայմանավորված է հիմնային կենտրոնի՝ աղային ձևի առաջացմամբ:

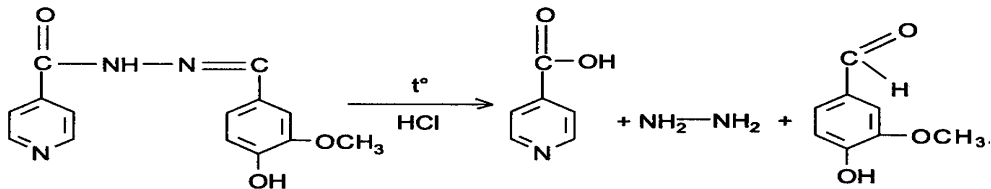


Բնորոշ իսկության որոշման եղանակները

➤ Իզոնիազինը հիմնային միջավայրում ենթարկվում է հիդրոլիտիկ ձեռքման՝ առաջացնելով հիդրազին և իզոնիկոտինաթթու: Հիդրազինը թթվային միջավայրում որոշում են պ-դիմեթիլամինաբենզալդեհիդի օգնությամբ:



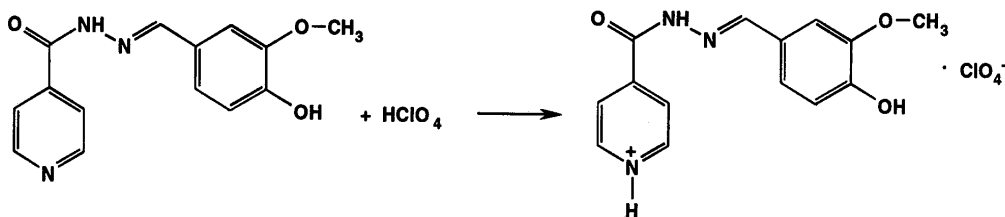
➤ Որպես հիդրազոն՝ ֆտիվազիդը ենթարկվում է հիդրոլիտիկ ճեղքման ամիդային և ազոմեթինային խմբերով՝ առաջացնելով իզոնիկոտինաթթու, հիդրազին և վանիլին: Վանիլինը կարելի որոշել հոտով, ինչպես նաև առաջնային ամինների հետ կոնդենսացման ռեակցիայով:

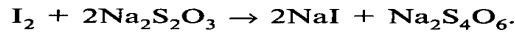
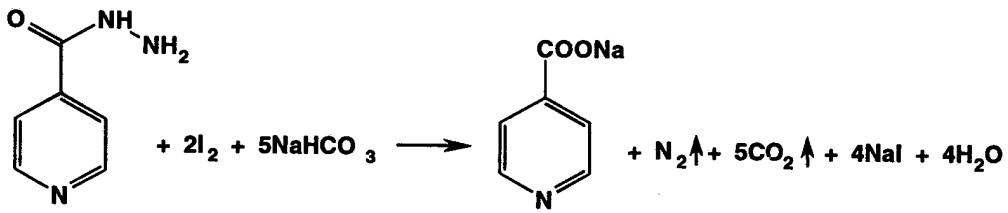


Քանակական որոշման եղանակները

➤ Թթվահիմնային տիտրում սառցային քացախաթթվի և անջուր քլորոֆորմի խառնուրդում, (ինդիկատոր՝ բյուրեղային մանուշակագույն), տիտրանտ՝ 0,1N HClO₄.

➤ Յոդաչափություն թույլ հիմնային միջավայրում (ինդիկատոր՝ օսլա).



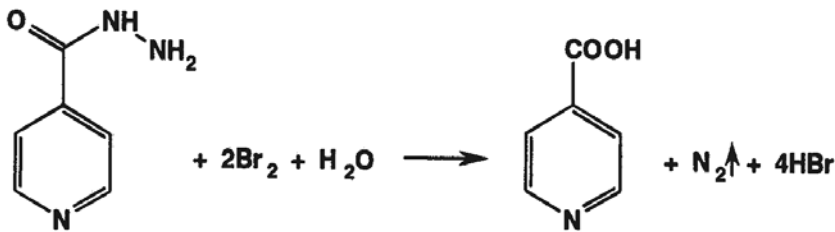
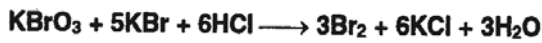


➤ Նիտրիտաչափություն (ինդիկատոր՝ տրոպեոլին 00 + մեթիլեն կապուլտ).

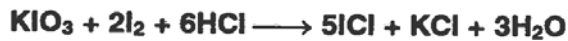
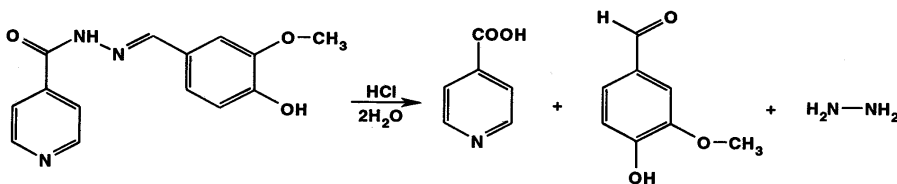


Առաջանում է իզոնիկոտինաթթվի ազիդ:

➤ Բրոմատաչափություն (բրոմի ավելցուկը որոշում են յոդաչափությամբ).



➤ Յոդատաչափություն (քլորոֆորմի միջավայրում).



➤ Ցերիումաչափություն (տիտրանտ՝ 0,1 N ցերիումի (IV) սուլֆատ):
 ➤ Բիքրոմատաչափություն (տիտրում են Մորի աղով, իսկ ավելցուկը՝ յոդաչափությամբ):

➤ Ֆիզիկաքիմիական եղանակներ:

➤ Լուսագունաչափություն, սպեկտրալուսաչափություն:

Իզոնիկոտինաթթվի թիոամիդի ածանցյալներ

Այս դեղերը՝ էթիոնամիդը, պրոտիոնամիդը, ակտիվությամբ զիջում են իզոնիազիդին, սակայն ակտիվ են, երբ մանրէները ձեռք են բերում կայունություն իզոնիզիազիդի ածանցյալների հանդեպ: Որպես պիրիդոքսինի անտագոնիստներ՝ կարող են առաջացնել ծայրամասային ներիտներ, որի պատճառով էթիոնամիդի կիրառման ժամանակ համատեղ նշանակում են պիրիդոքսին:

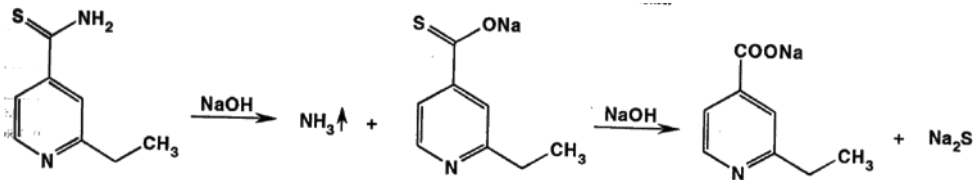
Ֆիզիկական հատկությունները

Դեղին բյուրեղային փոշի են՝ սուլֆիդներին բնորոշ հոտով, ջրում չեն լուծվում, լուծվում են էթիլսպիրտում և մեթանոլում: Տալիս են բնորոշ կլանումներ ԻԿ և ՈւՄ մարզերում: Այս պատրաստուկների լուծույթները անկայուն են լույսի ազդեցությամբ և հիմնային միջավայրում:

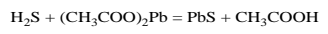
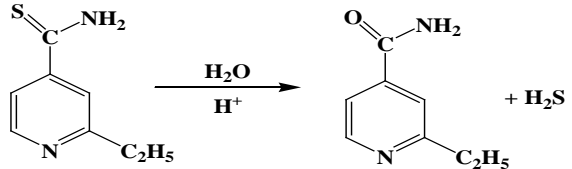
Իսկության որոշման եղանակները՝

➤ Պրոտիոնամիդը և էթիոնամիդը ունեն միևնույն քիմիական հատկությունները, և դրանց կարելի է տարբերել միմյանցից միայն հալման ջերմաստիճանով:

➤ Երկու պատրաստուկների հիմնային հիդրոլիզից էլ անջատվում է ամոնիակ, որը կարելի է որոշել հոտով կամ լակմուսի թղթով: Հետագա լուծույթի տաքացումից առաջանում է սուլֆիդ իոն, որը նատրիումի նիտրոպրուսիդի լուծույթի ավելացումից առաջացնում է կարմրամանուշակագույն գունավորում:



➤ Հիդրոլիզը կարելի է իրականացնել նաև թթվային միջավայրում, որի դեպքում նկատվում է ծմբաջրածնի անջատում: Փորձանոթի վրա կապարի ացետատով թրջված թուղթը պահելիս այն ներկվում է սև գույնով:



➤ Քանի որ այս պատրաստուկները պարունակում են պիրիդինային օղակ, ապա իսկությունը կարելի է որոշել նաև 2,4-դինիտրոքլորբենզոլի ազդանյութով և այլ պիրիդինային օղակին բնորոշ ռեակցիաներով:

➤ Քանի որ պարունակում են երրորդային ազոտի ատոմ, ապա փոխազդում են ալկալոիդային ազդանյութերի հետ՝ առաջացնելով համալիր միացություններ:

Դեղանյութերում այլ խառնուրդների առկայությունը որոշում են նրբաշերտ քրոմատագրությամբ:

Քանակական որոշման եղանակները

➤ Թթվահիմնային տիտրում՝ սառցային քացախաթթվի անջուր միջավայրում (ինդիկատոր՝ բյուրեղային մանուշակագույն, տիտրանտ՝ 0,1N HClO₄):

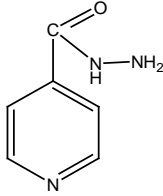
➤ Հիմնային հիդրոլիզից անջատված ամոնիակը որոշում են Կելդալի հեշտացված եղանակով:

➤ Սպեկտրալուսաչափություն:

Լաբորատոր աշխատանք

Isoniazidum

Իզոնիազիդ



Նկարագրություն

Սպիտակ բյուրեղային փոշի է առանց հոտի, դառը համով: Լավ է լուծվում ջրում, դժվար՝ 95%-անոց սպիրտում, շատ քիչ՝ քլորոֆորմում: Գործնականորեն անլուծելի է եթերում:

Իսկության որոշում

• 0.1 գ պատրաստուկը լուծել 5 մլ ջրում և ավելացնել 4-5 կաթիլ CuSO_4 լուծույթ: Անջատվում է երկնագույն նստվածք, թափահարելիս լուծույթը ևս ստանում է երկնագույն գունավորում: Տաքացնելիս լուծույթը և նստվածքը ստանում են բաց կանաչ գունավորում, իսկ հետո՝ դեղնականաչ, և նկատվում են գազի պղպջակներ:

• Պատրաստուկին մի քանի բյուրեղներին ավելացնել 0.05 մլ 2.4-դինիտրոքլորբենզոլ, 3 մլ 95%-անոց սպիրտ և եռացնել 1-2 րոպե: Սառեցնելուց հետո ավելացնել 2 կաթիլ NaOH -ի լուծույթ. առաջանում է մուգ կարմիր գունավորում, որը արագ վերափոխվում է կարմրամանուշակագույնի:

• 0.01 գ պատրաստուկը լուծել 2 մլ ջրում և ավելացնել 1 մլ AgNO_3 -ի ամոնիակային լուծույթ. առաջանում է դեղնավուն նստվածք, որը ջրային բաղնիքի վրա տաքացնելիս մգանում է, և պատերին անջատվում է մետաղական արծաթ:

Քանակական որոշում

Ճիշտ կշռված պատրաստուկի 0,1 գ-ը տեղավորել 500 մլ տարողությամբ փորձանոթի մեջ, ապա լուծել 100 մլ ջրում, որից հետո անհրաժեշտ է ավելացնել 2 գ նատրիումի հիդրոկարբոնատ և 50 մլ 0,1 Ն յոդի լուծույթ: Մտացված խառնուրդը 30 րոպե թողնել մութ տեղում ($38-40^\circ\text{C}$), որից հետո անհրաժեշտ է 10 րոպե դնել սառուցային բաղնիքի վրա և փոքր քանակներով ավելացնել 20մլ խառնուրդ՝ պատրաստված 1 ծավալ կոնցենտրիկ աղաթթվից և 2 ծավալ ջրից: Յոդի ավելցուկը անհրաժեշտ է տիտրել 0,1Ն նատրիումի թիոսուլֆատի լուծույթով:

Զուգահեռաբար անհրաժեշտ է կատարել հսկիչ փորձը:

1մլ 0,1Ն յոդի լուծույթին համապատասխանում է 0,003428գ $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$, որը պատրաստուկում պետք է լինի 98,0%-ից ոչ պակաս:

Փոխելով սնուցող միջավայրի բաղադրությունը, պայմանները՝ կարելի է ազդել սինթեզվող հակաբիոտիկի տեսակի, որակի ու քանակի վրա:

Պենիցիլինների սինթեզի սնուցող միջավայր ֆենօքսիքացախաթթու ներմուծելիս գոյանում է ֆենօքսիմեթիլպենիցիլին, իսկ ֆենիլքացախաթթվի դեպքում՝ բենզիլպենիցիլին: Սնուցող միջավայր են ներմուծում եգիպտացորենի, ցորենի մզվածքներ, սոյայի ալյուր, բուսական հումք, միկրոտարրեր և այլն: Ստեղծում են ֆերմենտացման անհրաժեշտ պայմաններ՝ ջերմաստիճան, օդահագեցում, pH, պրոցեսի տևողություն:

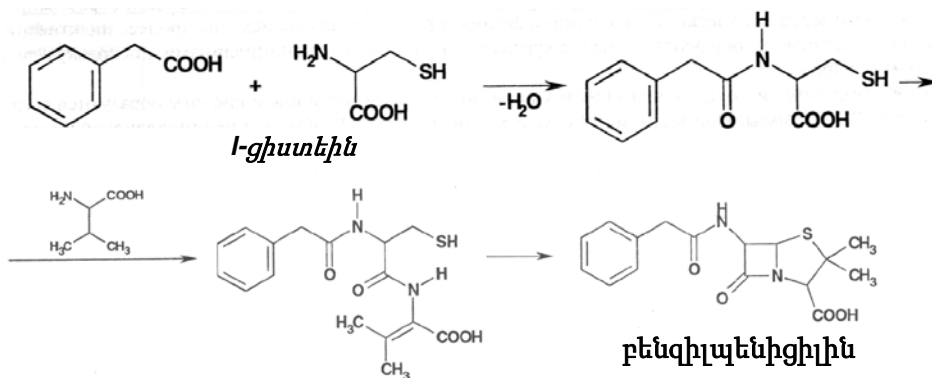
Անհրաժեշտ են ապանեխիչ պայմաններ, որովհետև օտար մանրէների չնչին քանակությունն անգամ խիստ նվազեցնում է հակաբիոտիկի ելքը:

Հակաբիոտիկների ստացումից հետո դրանք անջատում են կուլտուրալ հեղուկից և մաքրում, որի համար կիրառում են բազմաթիվ ֆիզիկական եղանակներ:

Օրինակ՝ պենիցիլինի ստացման ժամանակ ջերմաստիճանը 26°C pH=6,6-7,8, պրոցեսի տևողությունը 4-6 ժամ է:

Պենիցիլինի հիմնային հիդրոլիզից ֆերմենտային եղանակով (պենիցիլինազ) բացվում է լակտամային օղակը: Ստացվում է 6-ամինապենիցիլոինաթթու (6-ԱՊԹ), որի հետերոցիկլիկ մասը դիպեպտիդ է և կարելի է դիտարկել որպես օրգանիզմին հարազատ երկու ամինաթթուների՝ ցիստեինի ու վալինի կոնդենսման արդյունք, որով և, ըստ երևույթին, պայմանավորված է պենիցիլինների համեմատական անվտանգությունը մյուս հակաբիոտիկների համեմատ:

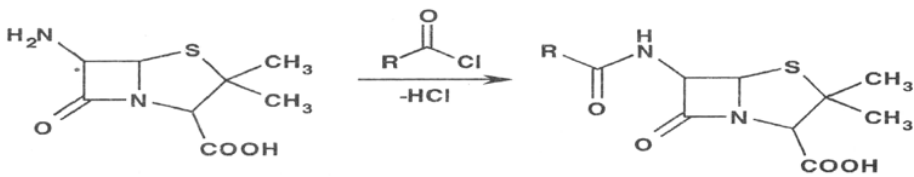
• Հետևաբար, բենզիլպենիցիլինը ստանում են ֆենիլքացախաթթվից, L-ցիստեինից և վալինից:



Երկարատև պենիցիլինաթերապիան բացահայտել է բենզիլպենիցիլինի թերությունները:

Այն զգայուն է թթվային, հիմնային, օքսիդիչ ազդակների, ջերմաստիճանի, բետտալատկամազ ֆերմենտի նկատմամբ, ունի ազդման նեղ ոլորտ (ակտիվ է գրամդրական մանրէների նկատմամբ), առաջացնում է ալերգիկ ռեակցիաներ, մանրէների կողմից հակաբիոտիկի նկատմամբ հեշտությամբ են ստեղծվում կայուն (ռեզիստենտ) ձևեր: Այս թերությունները հետազոտողներին ստիպեցին ուղիներ փնտրել նոր պենիցիլինների սինթեզի համար:

• Կիսասինթետիկ պենիցիլինների ստացման համար որպես էլա-նյութեր վերցվեցին 6-ամինապենիցիլինաթթուն և համապատասխան թթուների քլորանհիդրիդը:



6-ԱՊԹ

կիսասինթետիկ պենիցիլիններ

• Այսպիսով՝ ստացվում են կիսասինթետիկ պենիցիլիններ, ինչպիսիք են օքսացիլինը, ամպիցիլինը, կարբենիցիլինը, ամօքսիցիլինը:

Աղյուսակ

Պենիցիլինների քիմիական կառուցվածքը

R ռադիկալ	Պենիցիլին	R ռադիկալ	Պենիցիլին
Բնական			
	<i>Բենզիլպենիցիլին</i>		<i>Ֆենօքսիմեթիլ-պենիցիլին</i>
Կիսասինթետիկ			
	<i>Ամպիցիլին</i>		<i>Օքսացիլին</i>
	<i>Կարբենիցիլին</i>		<i>Ամօքսիցիլին</i>

Կիսասինթետիկ պենիցիլինները մարդկությանը հնարավորություն տվեցին առավել արդյունավետ պայքարելու ռեզիստենտ ստաֆիլակոկերի դեմ: Օրինակ՝ ֆենօքսիմեթիլպենիցիլինը, ի տարբերություն բենզիլպենիցիլինի, թթվակայուն է: Օքսացիլինը կայուն է պենիցիլինազ ֆերմենտի նկատմամբ:

Պենիցիլինները հիմնականում անհոտ, դառնահամ, սպիտակ (երբեմն՝ մարմնագույն) բյուրեղային փոշիներ կամ ծակոտկեն զանգվածներ են:

Ալկալիական մետաղների աղերը ջրում լավ են լուծվում: Բենզիլպենիցիլինի աղերը անկայուն են լուծույթներում և թթվային միջավայրում, որի պատճառով ներարկման դեղափոշիները արտադրվում են հերմետիկ փակված սրվակներով և ներարկվում են *ex tempore*:

Պենիցիլինները խիստ զգայուն են նաև արտաքին ազդակների նկատմամբ (լույս, ջերմություն, խոնավություն, թթվածին, ալկալիներ) և կարող են ենթարկվել նկատելի փոփոխությունների, որի պատճառով անհրաժեշտ է ստուգել դրանց գույնը և թափանցիկությունը: Աղային ձևերի լուծույթները պետք է լինեն անգույն և թափանցիկ:

Պենիցիլինները օպտիկապես ակտիվ են, դրանց ջրային ու սպիրտային լուծույթները բևեռացված լույսի հարթությունը շեղում են աջ, որի արժեքները ընկած են $+165^{\circ}$ $+300^{\circ}$ -ի սահմաններում, և հենց պենիցիլինների տեսակարար պտույտի անկյան մեծությամբ է բնութագրվում պատրաստուկների որակը:

ՈւՄ սպեկտրալուսաչափությամբ որոշում են օտար խառնուկների առկայությունը: Ստանդարտային նմուշի լուսակի հետ համեմատած՝ հավելյալ կլանումները օտար խառնուկների նշան են:

Ներարկման համար նախատեսված դեղաձևերի որակի գնահատման կարևոր ցուցանիշներն են լուծույթի pH-ը, գույնը, տեսակարար պտտումը, սպիրոգենությունը (էնդոտոքսիններ), վարակազերծվածությունը:

Պենիցիլինները պահում են չոր, լույսից պաշտպանված, սենյակային ջերմաստիճանում: Հակաբիոտիկների ակտիվությունը արտահայտվում է պայմանական միավորներով՝ 1մլ լուծույթում (միավոր/մլ) կամ 1 գ-ում (միավոր/գ):

Հակաբիոտիկների ակտիվության միավորը դրա այն նվազագույն քանակությունն է, որն ի վիճակի է կանխելու կամ խոչընդոտելու այդ հակաբիոտիկի նկատմամբ զգայուն թեստ-մանրէի ստանդարտ շտամի աճը սնուցման միավոր ծավալում:

Պենիցիլինի ակտիվության միավորը որոշվում է ոսկեշող ստաֆիլակոկի նկատմամբ:

Իսկությունը

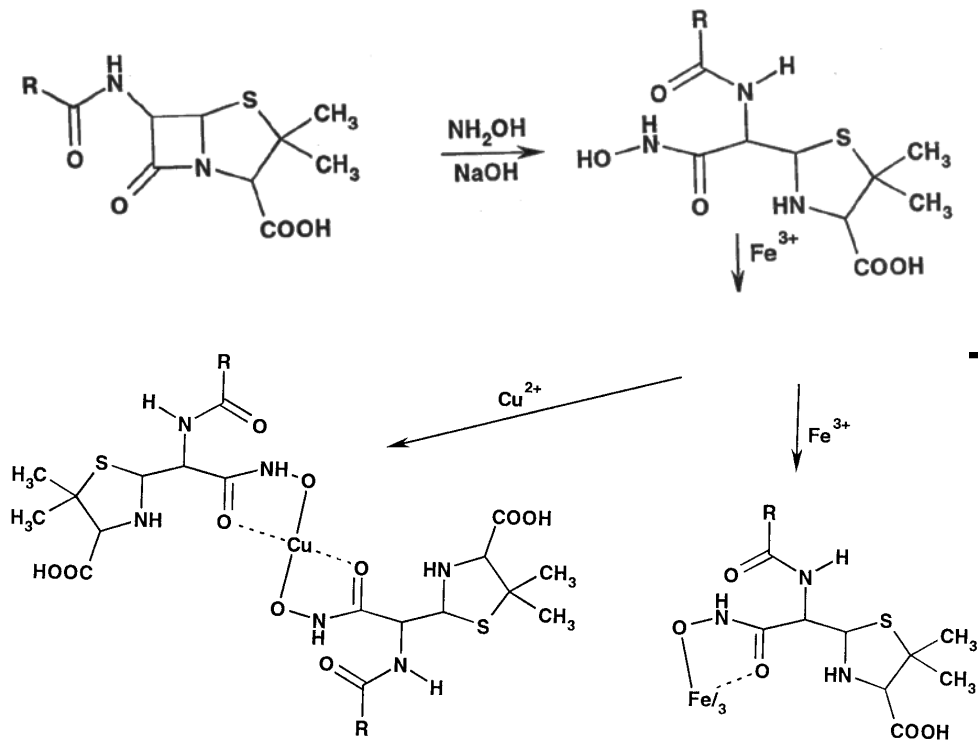
β-լակտամային օղակը պենիցիլինների մոլեկուլում ամենազգայուն մասն է, որը ճեղքվում է ալկալիների, թթուների և պենիցիլինազի ազդեցությո-

յունից: Հիդրոլիզվելով՝ մոլեկուլը վերածվում է ակտիվագուրկ պենիցիլինի-նաթթվի:

Այս հատկության հիման վրա պենիցիլինները հիմնային միջավայրում փոխազդում են հիդրօքսիլամինի ու ծանր մետաղների (Cu^{2+} , Fe^{3+}) աղերի հետ:

Առաջանում են մետաղի համապատասխանաբար կանաչ և մանուշակագույն հիդրօքսամատներ:

Աղերը առաջացնում են որոշակի pH-ի պայմաններում:



➤ Բենզիլպենիցիլինի նովոկաինային աղը (նովոկաինի հաշվին) նատրիումի նիտրիտի քլորաջրածնական լուծույթի և հիմնային β -նաֆթոլի լուծույթի հետ առաջացնում է դիագնոստիկական ռեակցիա:

Առաջանում է կարմրանարնջագույն նստվածք:

➤ Բենզիլպենիցիլինի աղերում Na^+ իոնը որոշում են ցինկուրանիլացետատով, իսկ K^+ իոնը՝ գինեթթվով:

➤ Բենզիլպենիցիլինի հիմնային քայքայումից և արդյունքների թթվեցումից հետո զգացվում է ֆենիլքացախաթթվի հոտը:

➤ Բենզիլպենիցիլինը, ի տարբերություն մյուսների, տալիս է Վիտալի-Մորենի ռեակցիան, որի արդյունքում ստացվում են գունավոր արգասիքներ:

Պատրաստուկը խիտ ազոտական թթվի հետ տաքացնելիս ստացվում է դեղին գույնի դինիտրոմիացություն, որին հետագայում ավելացնում են KOH-ի սպիրտային լուծույթ, ացետոն և ստանում մանուշակագույն խինոիդային միացություն:

➤ Բնական պենիցիլինները միմյանցից կարելի է տարբերել յուղային բաղնիքում (150°C) խիտ ձծրմբական թթվի առկայությամբ քրոմատոգրաֆիային թթվի հետ տաքացնելու հետևանքով որոշակի ժամանակահատվածներում առաջացրած արգասիքների գույնով:

Բենզիլպենիցիլինը կդառնա վառ դեղին, ֆենօքսիմեթիլպենիցիլինը՝ վառ վարդագույն:

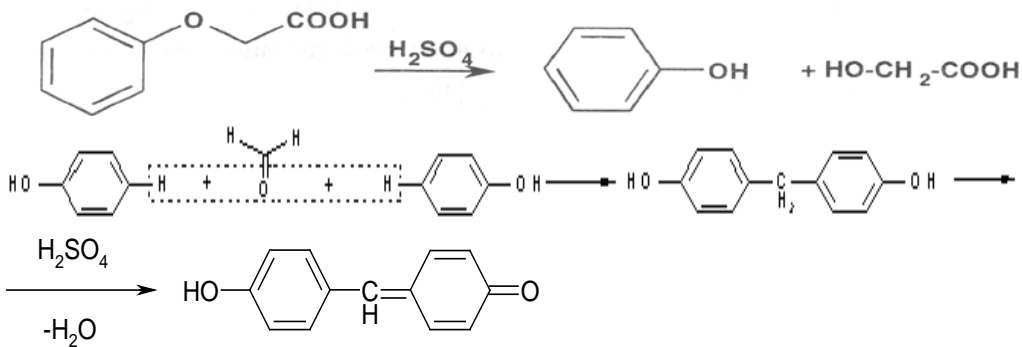
Ամպիցիլինը և ամօքսիցիլինը α -ամինաթթվի մնացորդի հաշվին փոխազդում են նինհիդրինի և Ֆելինգի ազոանյութերի հետ: Ամպիցիլինի առկայությամբ նինհիդրինի լուծույթով թրջված ֆիլտրի թուղթը մինչև չորանալը տաքացնելիս դառնում է շագանակագույն, իսկ սառեցնելիս՝ վառ մանուշակագույն:

➤ Ամպիցիլինը Ֆելինգի լուծույթից վերածվում է մանուշակագույնի:

➤ Ամօքսիցիլինը, ի տարբերություն մյուս պենիցիլինների, կառուցվածքում ֆենոլային հիդրօքսիլի առկայությամբ պատճառով դիագնոստիկային աղերի հետ առաջացնում է ազոներկ:

➤ Նույն պատճառով փոխազդում է երկաթի (III) աղերի հետ:

➤ Ֆենօքսիմեթիլպենիցիլինը Մարկի ազոանյութից (ֆորմալինը խիտ ձծրմբական թթվում) վերածվում է ֆենօքսիքսախաթթվի, այնուհետև՝ ֆենոլի և նշված ազոանյութի հետ առաջացնելով աուրինային ներկ (կարմիր):



1. Ֆենօքսիմեթիլպենիցիլինը, ի տարբերություն մյուս պենիցելինների, խիտ ծծմբական թթվի հետ տալիս է բացասական ռեակցիա՝ լուծույթը մնում է անգույն:

➤ Պենիցիլինները ծծմբի հետերոատոմի (S^2) հաշվին օժտված են վերականգնիչ հատկություններով և վերականգնում են՝

1. արծաթը $AgNO_3$ -ի ամոնիակային լուծույթից,
2. պղնձի (I) օքսիդը՝ Ֆելինգի ազդանյութից,
3. սնդիկը՝ Նեալերի ազդանյութից,
4. յոդը՝ կալիումի յոդատից:

Դրա հետևանքով բացվում է թիագոլիդինի օղակը, առաջանում է սուլֆօքսիդ:

➤ ՈւՄ-սպեկտրալուսաչափության եղանակը (ԻԿ և ՈւՄ-մարզերում) կիրառելի է բնական և սինթետիկ պենիցիլինների հաստատման համար:

Քանակական վերլուծությունը

Հակաբիոտիկների քանակական պարունակության որոշումը կուլտուրալ հեղուկներում, պատրաստի դեղաձևերում կամ ֆիզիոլոգիական լուծույթներում իրականացվում է կենսաբանական, քիմիական կամ ֆիզիկաքիմիական եղանակներով:

➤ Կենսաբանական եղանակի հիմքում ընկած է ստանդարտի և փորձարկվող պատրաստուկների կողմից թեստ-մանրէների աճի ճնշման համեմատական գնահատականը: Ակտիվության որոշումը իրագործում են դիֆուզիայի կամ պոտորաչափական (turbidus՝ պոտորություն) եղանակներով:

ՊԴ-ն առաջարկում է ազարում դիֆուզիայի եղանակը, որը հնարավորություն է տալիս համեմատելու հակաբիոտիկների փորձարկվող և ստանդարտ նմուշների որոշակի խտությունների համեմատական ազդեցությունը թեստ-մանրէի վրա:

Կենսաբանական եղանակի ճշտությունը կախված է սնուցման միջավայրի բնույթից, ինկուբացման պայմաններից, աճի գոտիների չափսերից, պոտորության ճշգրիտ չափումից:

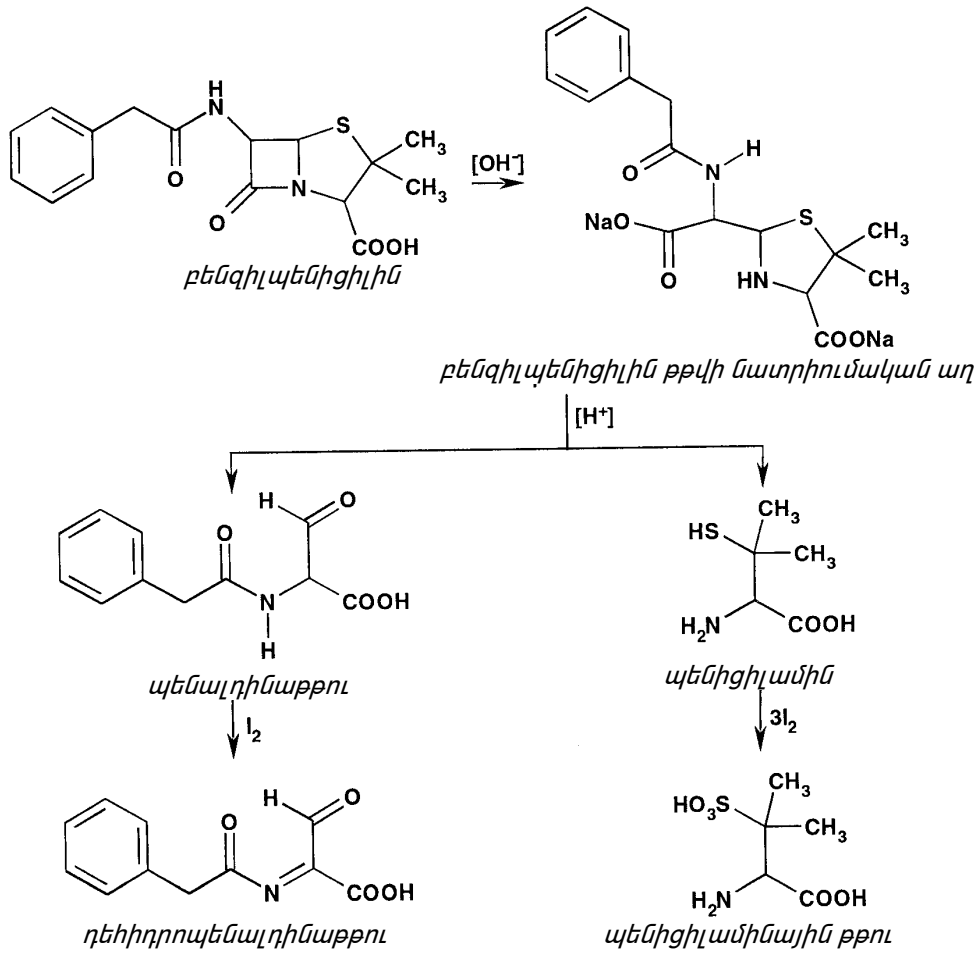
Այս պատճառով, որ ձգտում են որակի հսկման կենսաբանական եղանակները նպատակահարմար է փոխարինել ֆիզիկաքիմիականով:

➤ Յոդաչափություն

Պենիցիլինները ալկալիի լուծույթով ենթարկվում են խորը հիդրոլիզի (ակտիվազերծում): Ստացված խառնուրդը թթվեցնելուց հետո ստանում են պենիցիլամին և պենալդինաթթու: Խառնուրդին ավելացնում են ացետատա-

յին բուֆեր (pH=4,5±0,05) և տիտրում են յոդի ստանդարտ լուծույթով: Յոդի ավելցուկը տիտրում են նատրիումի թիոսուլֆատի լուծույթով: Ինդիկատորը օսլայի լուծույթն է:

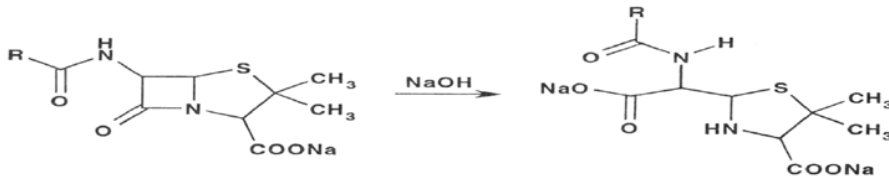
Յոդը ծախսվում է առաջացած վերականգնիչների (պենիցիլամին, պենալդինաթթու) օքսիդացման վրա: Ծախսված յոդի լուծույթի ծավալների տարբերությամբ որոշում են պենիցիլինների գումարային քանակությունը:



Այս եղանակով որոշում են բենզիլպենիցիլինների նատրիումական, կալիումական, նովոկաինային աղերի, ֆենօքսիմեթիլպենիցիլինի, ամօքսիցիլինի քանակները:

➤ Կիսասահնթետիկ մեթիցիլինի ու օքսացիլինի նատրիումական աղերում պենիցիլինների ընդհանուր քանակը որոշելու համար դրանց կշռանումուշը ավելալու լուծույթում տաքացնում են մինչև լրիվ ակտիվազերծում,

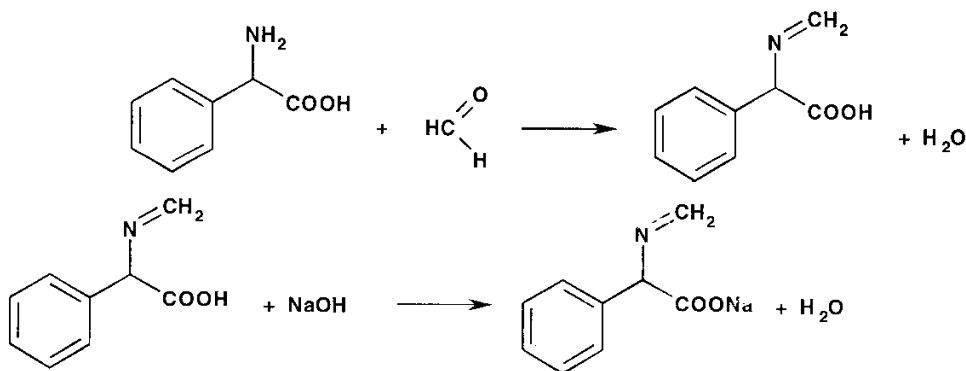
որից հետո հիմքի ավելցուկը տիտրում են թթվով (0,1Մ HCl, ինդիկատոր՝ ֆենոլֆտալեին) (ացիդաչափություն):



➤ Ալիֆատիկ ամինախմբի հաշվին ամպիցիլինի քանակական որոշման համար կիրառում են թթվահիմնային տիտրում (քլորական թթվով)՝ անջուր սառցային քացախաթթվի միջավայրում:

➤ Ամպիցիլինի քանակը որոշում են ֆորմոլ տիտրման միջոցով, ինչպես և տիտրում են ամինաթթուները:

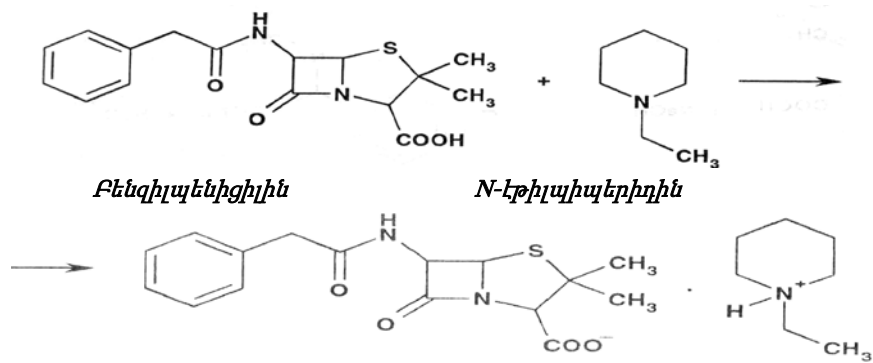
Կշռանալու լուծում են ջրում, ավելացնում են մրջնալդեհիդի նոսր լուծույթը և 2 րոպեից տիտրում նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով: Որպես ինդիկատոր վերցվում է ֆենոլֆտալեինը:



➤ Հայտնի է մերկուրաչափության եղանակը, որով որոշում են ամպիցիլինի և ամօքսիցիլինի քանակները: Որպես տիտրանտ վերցվում է սնդիկի (II) նիտրատ կամ սնդիկի քլորիդ (II): Տիտրման վերջը որոշում են պոտենցիաչափական եղանակով:

➤ Բենզիլ պենիցիլինի նատրիումական, կալիումական և նովոկաինային աղերի քանակը կարելի է որոշել նաև գրավիմետրիկ եղանակով:

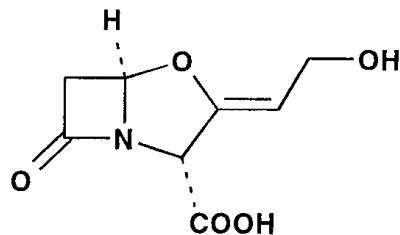
➤ Բենզիլպենիցիլինը կորզում են ամիլացետատով և նստեցնում բենզիլպենիցիլինի N-էթիլպիպերիդինային աղի ձևով: Նստվածքը լվանում են, չորացնում են մինչև հաստատուն կշիռը և կշռում, որից հետո կատարում են հաշվարկ համապատասխան աղի վրա:



➤ Ավելի հաճախ հակաբիոտիկների համար կիրառում են սպեկտրա-գունաչափությունը՝ պատրաստուկը կամ դրա բաղադրամասերից մեկը վերածելով գունավոր արգասիքների:

➤ Որոշում են նաև սպեկտրալուսաչափությամբ՝ հիմնվելով տեսանելի կամ ՈւՄ-մարզում հակաբիոտիկներին բնորոշ կլանումներ առաջացնելու հատկության վրա:

Պենիցիլինները հաճախ զուգակցվում են կլավուլանաթթվի հետ, որը β-լակտամազի հատուկ ինհիբիտորն է: Այդ զուգակցումը մեծացնում է ամօքսացիլինի կայունությունը, ռեզիստենտությունը լակտամազաների նկատմամբ և հակամանրէային ակտիվությունը:



Թողարկում են հաբեր՝ «**Կլավունատ**» անվանմամբ, որը պարունակում է 0,25 կամ 0,5 գ ամօքսիցիլին և 0,125 գ կլավուլանաթթու:

Աուգմենտինը (Augmentin), պարունակում է ամօքսիցիլին և կալիումի կլավունատ:

Թողարկվում են հաբերի (0,375 գ) ձևով:

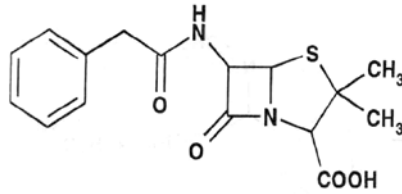
Ունասին (Unasyn)՝ զուգակցված դեղ է, որը պարունակում է նատրիումի ամպիցիլին և նատրիումի սուլբակտամ (ինհիբիտոր)՝ 2:1 հարաբերությամբ:

Օրգանիզմ ներմուծվում է ներերակային և ներմկանային ձևերով:

Լաբորատոր աշխատանք

Benzylpenicillinum

ԲԵՆԻԶԻԼՊԵՆԻՑԻԼԻՆ



Նկարագրություն

Անհոտ, դառնահամ, սպիտակ, երբեմն մարմնագույն երանգով բյուրեղային փոշի է կամ ծակոտկեն զանգված:

Իսկության որոշում

• 0.005 գ պատրաստուկին լուծել 3 մլ ջրում, ավելացնել 0.1 ն հիդրոօքսիլամինի հիդրոքլորիդի և 1 մլ 1 ն NaOH-ի լուծույթներ, 5 րոպե անց ավելացնել 1մլ 1ն HCl և 3-կաթիլ FeCl₃-ի լուծույթ (կամ CuSO₄): Առաջանում է կեղտոտ կարմրա-մանուշակագույն հիդրոքսամատ:

• Պատրաստուկ 2 մլ հազեցած լուծույթին ավելացնել մի քանի կաթիլ յոդի լուծույթ: Առաջանում է շագանակագույն նստվածք:

• Փորձանոթում 0.001 գ պատրաստուկին ավելացնել 2-3մլ խիտ ազոտական թթու և եռացնել 2-3 րոպե: Սառեցնելուց հետո ավելացնել 0.5մլ BaCl₂-ի լուծույթ: Առաջանում է սպիտակ նստվածք:

• Հախճապակյա թասիկում տեղավորել պատրաստուկի մի քանի բյուրեղ և ավելացնել 3 կաթիլ խիտ ազոտական թթու: Առաջացած խառնուրդը ջրային բաղնիքի վրա գոլորշիացնել մինչև չորանալը: Այնուհետև ավելացնել KOH-ի սպիրտային լուծույթ և ացետոն: Առաջանում է մանուշակագույն գունավորում:

Քանակական որոշում

Ճիշտ կշռված 0,06 գ նյութը լուծել ջրում և տեղափոխել 100 մլ տարողությամբ չափիչ փորձանոթ, ապա ջրով ծավալը հասցնել մինչև նիշը: Անհրաժեշտ է վերցնել 5 մլ լուծույթ և տեղափոխել 250 մլ տարողությամբ փորձանոթի մեջ, որին պետք է ավելացնել 10 մլ 1Ն նատրիումի հիդրոքսիդի լուծույթ, խառնել և թողնել 20 րոպե: Ստացված խառնուրդին անհրաժեշտ է ավելացնել 20 մլ ացետատային բուֆեր (pH 4,7±0,05), 10 մլ 1Մ քլորաջրածնական թթվի լուծույթ և 25 մլ 0,01Մ յոդի լուծույթ, թողնել 20 րոպե մութ տեղում: Յոդի ավելցուկ քանակը անհրաժեշտ է տիտրել 0,01Մ նատրիումի թիոսուլֆատի լուծույթով՝ մինչև բաց դեղին գույնի առաջացումը, որից հետո անհրաժեշտ է ավելացնել 0,1-ից մինչև 0,2 մլ 0,1%-անոց օսլայի լուծույթ և տիտրել մինչև գունազրկվելը:

Հսկիչ փորձանոթի մեջ անհրաժեշտ է ավելացնել 5 մլ հետազոտվող լուծույթից, ապա ավելացնել 10 մլ ջուր, 10 մլ ագեսատային բուֆեր, 25 մլ 0,01Մ յոդի լուծույթ, թողնել 20 րոպե մութ տեղում: Յոդի ավելցուկը տիտրել 0,01Մ նատրիումի թիոսուլֆատի լուծույթով՝ մինչև թույլ դեղին լուծույթի ստացվելը, որից հետո ավելացնել 0,1-ից մինչև 0,2 մլ 0,1%-անոց օսլայի լուծույթ և տիտրել մինչև գունազրկվելը: Բենզիլպենիցիլինի նատրիումական աղի պարունակությունը տոկոսներով հաշվում են հետևյալ զանգվածով՝

$$X = V_1 x a_2 x A / V_2 x a_1$$

V_1 -0,01Մ նատրիումի թիոսուլֆատի լուծույթի ծավալային տարբերությունն է մլ-ով արտահայտված, որը ծախսվել է հսկիչ և փորձարարական լուծույթների տիտրման համար հետազոտվող նյութի դեպքում:

V_2 -0,01Մ նատրիումի թիոսուլֆատի լուծույթի ծավալային տարբերությունն է մլ-ով արտահայտված, որը ծախսվել է հսկիչ և փորձարարական լուծույթների տիտրման համար ստանդարտ նմուշի դեպքում:

a_2 -ը ստանդարտ նյութի զանգվածն է գրամներով:

A -ն ստանդարտում բենզիլպենիցիլինի տոկոսային պարունակությունն է:

a_1 -ը հետազոտվող նյութի զանգվածն է գրամներով:

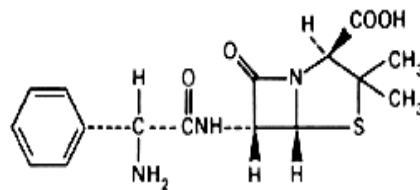
Բենզիլպենիցիլինի նատրիումական աղի պարունակությունը պատրաստուկում պետք է լինի 96%-100,5%-ի սահմաններում:

AMPICILLINUM

ԱՍՊԻՑԻԼԻՆ

Նկարագրություն

Անհոտ, դառնահամ, սպիտակ բյուրեղային փոշի է:



Իսկության որոշում

• 0.02 գ պատրաստուկի նատրիումական աղը լուծել 2 մլ ջրում, ավելացնել 2 մլ թարմ պատրաստած 0.25%-անոց նինհիդրինի լուծույթ և եռացնել 2-3 րոպե: Առաջանում է բալի գույն (որոշում են α -ամինաթթուն):

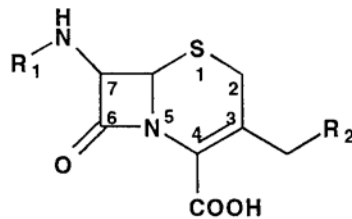
• 0.01գ ամպիցիլինը լուծել 1 մլ ջրում և ավելացնել 2-3 կաթիլ ֆելինգի ազդանյութ. լուծույթն անմիջապես դառնում է մանուշակագույն:

• 0.03 գ պատրաստուկին ավելացնել 0.5 մլ ջուր, 5 մլ ֆորմալդեհիդի լուծույթ և խիտ H_2SO_4 , որից հետո խառնել մի քանի րոպե: Առաջանում է թույլ դեղին գունավորում, որը ջրային բաղնիքի վրա տաքացնելիս դառնում է մուգ դեղին:

Հակաբիոտիկներ Ցեֆալոսպորիններ

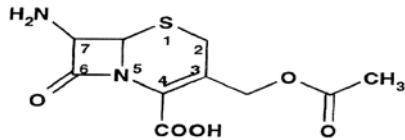
Ներկայումս հայտնաբերված հակաբիոտիկներից ամենաարժեքավորը ցեֆալոսպորիններն են, որոնք քիմիական կառուցվածքով, ֆարմակակինետիկական ու ֆարմակա-դինամիկական տվյալներով նման են պենիցիլիններին:

Ցեֆալոսպորինները լայն ոլորտի մանրէասպան հակաբիոտիկներ են, կայուն են պենիցիլինազա ֆերմենտի նկատմամբ: Ցեֆալոսպորինների ընդհանուր բանաձևն է՝

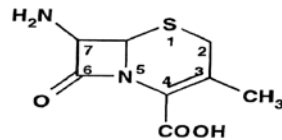


1945թ. Սարդինիայում առաջին անգամ հայտնաբերվեց բորբոսային սունկը (*Cephalosporium aeremonium*), որն արտադրում էր ցեֆալոսպորիններ:

Ցեֆալոսպորիններից ֆերմենտային հիդրոլիզով կողմնային շղթան (α -ամինա-ատիպինաթթու) հեռացնելուց հետո ստացան 7-ամինացեֆալոսպորինաթթուն (7-ԱՑԹ) և 7-ամինադեզացետոքսիցեֆալոսպորինաթթուն (7-ԱԴՑԹ), որոնք կիսասինթետիկ ցեֆալոսպորինների ստացման ելանյութերն են:

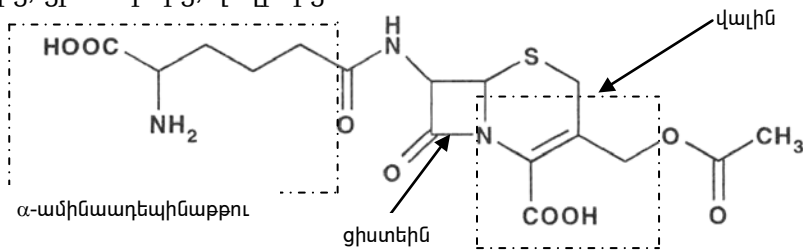


7-ԱՑԹ



7-ԱԴՑԹ

Ցեֆալոսպորին C-ն եռպեպտիդ է՝ կազմված α -ամինաատիպինաթթվից, ցիստեինից, վալինից:

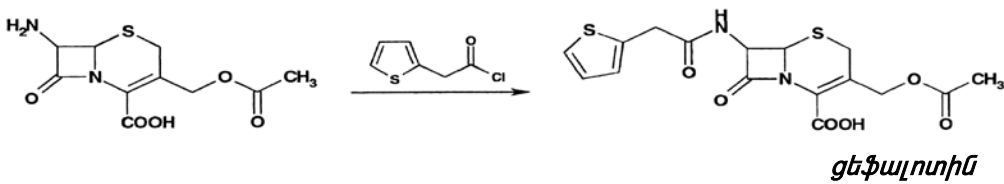


Ցեֆալոսպորին C

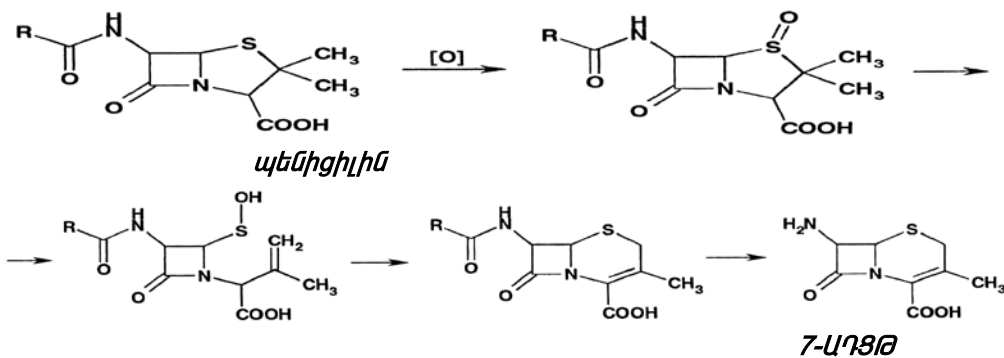
Ցեֆալոսպորինների մոլեկուլը բաղկացած է քառանդամ β -լակտամային և վեցանդամ դիհիդրոթիազինային կոնդենսացված օղակներից:

Քիմիական տեսակետից սրանց առավելությունը պենիցիլինների նկատմամբ այն է, որ ցեֆալոսպորինների ստացման հնարավորությունները ավելի լայն են՝ ի տարբերություն պենիցիլինների: Ցեֆալոսպորինների մոլեկուլում կարելի է փոփոխման ենթարկել երկու տեղակալիչ՝ R-ը և R'-ը առանց մոլեկուլի ակտիվությունը կորցնելու:

• Կիսասինթետիկ ցեֆալոսպորինները, օրինակ՝ ցեֆալոտինը (Cefalotin), ստանում են 7-ամինացեֆալոսպորինաթթվից և թիոֆենիլքացախաթթվի քլորանհիդրիտից:



• 7-ամինադեզացետոսպիցեֆալոսպորինաթթուն (7-ԱԴՑԹ) ստանում են պենիցիլինների ձևափոխությամբ:



Բոլոր ցեֆալոսպորինները սպիտակ կամ համարյա սպիտակ բյուրեղային փոշիներ են, թողարկվում են հիմնականում նատրիումական աղերի տեսքով, հետևաբար, ջրում լավ են լուծվում և նախատեսված են ներարկման համար:

Դրանց թույլ դեղնավուն երանգը պայմանավորված է դիհիդրոթիազինային ծծմբի խմբի մասնակի օքսիդացումամբ: 7-րդ և 8-րդ դիրքերի ածխածինները ասիմետրիկ են, հետևաբար ցեֆալոսպորինները օպտիկապես ակտիվ են (+):

Որակի չափանիշներ են պատրաստուկում լուծույթների թափանցիկությունը, գույնը, pH-ը, տեսակարար պտույտը, խոնավության աստիճանը:

Պատրաստուկում որպես օտար խառնուկ ստուգում են էլանյութերի ու մոլեկուլի քայքայման արգասիքների առկայությունը: Օրինակ՝ ցեֆալեքսիմում ՊԴ-ն պահանջում է ստուգել 2-ֆենիլզիլիցինի և 7-ամինապեպտոպրի-ցեֆալոսպորինաթթվի առկայությունը:

Իսկությունը

➤ Ցեֆալոսպորինները, ի հաշիվ դիհիդրոթիազինային ծծմբի (S²⁻) ատոմի, 80%-անոց ծծմբական և 1%-անոց ազոտական թթուների խառնուրդով հեշտությամբ օքսիդանում են: Ցեֆալեքսինը և ցեֆալոտինը վերածվում են համապատասխանաբար դեղին և շագանակագույն միացությունների, որոնք վերածվելով սուլֆօքսիդների՝ հետզհետե ստանում են կանաչ գույն:

➤ Ցեֆալեքսինը ամպիցիլինի և ամօքսիցիլինի նման α -ֆենիլամինաքացախաթթվի մնացորդի հաշվին փոխազդում է նինհիդրինի ու պղնձի հետ և վերածվում գունավոր բալագույն արգասիքի:

➤ Ցեֆալոսպորինների նատրիումական աղերում բացահայտում են Na⁺ իոնը (ցինկուրանիլացետատով, բոցի դեղին գույնով):

➤ Ջրային լուծույթները ՈւՄ-մարզի 260 նմ-ում ցուցաբերում են բնորոշ կլանման մաքսիմում, որը պայմանավորված է O=C-N-C=C կապերի տատանումով:

➤ Բարձրարդյունավետ հեղուկ քրոմատագրությամբ (ԲԱՀՔ) ստացված լարվածակետերի քանակով համապատասխանաբար որոշում են բաղադրամասերի քանակը, դրանց իսկությունը:

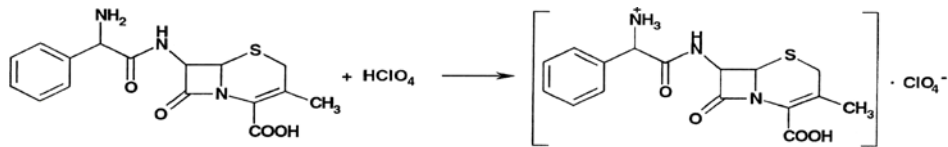
➤ ՈւՄ և ԻԿ-սպեկտրալուսաչափությամբ:

➤ Ցեֆալեքսինում ամինաթթվի մնացորդը որոշում են նաև քացախաթթվի միջավայրում փոխազդելով պղնձի աղի հետ /առաջանում է կոմպլեքսային աղ/: Նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթ ավելացնելուց հետո առաջանում է կանաչ գունավորում:

Քանակական որոշումը իրականացնում են՝

➤ Յոդաչափությամբ պատրաստուկների հիմնային հիդրոլիզից հետո (ինչպես բենզիլպենիցիլինի աղերը) ացետատային բուֆերի (pH=4,7±0,05) կիրառումով:

➤ Ցեֆալեքսինը ցուցաբերում է ամֆոտեր հատկություններ՝ պարունակում է կարբօքսիլ և ալիֆատիկ ամինախմբեր: Ելնելով այդ հատկությունից՝ այն քանակապես որոշում են թթվահիմնային տիտրումով՝ մրջնաթթվի և սառցային քացախաթթվի խառնուրդի անջուր միջավայրում, տիտրանտը՝ քլորական թթու: Համարժեքության կետը որոշում են պոտենցաչափությամբ:



➤ Կիրառում են նաև կենսաբանական եղանակը (ինչպես պենիցիլինների համար):

➤ Եվրոպական դեղագիրքը առաջարկում է ԲԱՀՔ-ի եղանակը (օրինակ՝ ցեֆալոտին նատրիումական աղը):

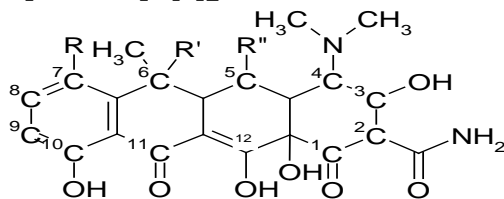
➤ Ցեֆալոսպորինները քանակապես որոշում են լուսազունաչափությամբ (պղնձի (II) ագետատի հետ առաջացնում են կոմպլեքսային աղեր):

➤ Ցեֆալեքսինի քանակը որոշում են սպեկտրալուսաչափությամբ ($\lambda=262$ նմ):

➤ ՀՂՑ-ում ընդգրկված են ցեֆուրօքսիմը, ցեֆատաքսիմը, ցեֆազոլինը, ցեֆալեքսինը:

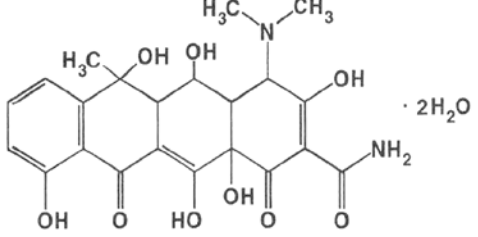
Տետրացիկլիններ

Տետրացիկլինների շարքին են պատկանում տետրացիկլինը ($R=R'=H$, $R''=OH$), քլորտետրացիկլինը ($R=Cl$, $R'=OH$, $R''=H$), օքսիտետրացիկլինը ($R=H$, $R'=R''=OH$) մեթացիկլինը, դօքսիցիկլինը, մինոցիկլինը, դեմեկլոցիկլինը, որոնց քիմիական կառույցի հիմքում ընկած է մասնակի հիդրված նաֆթալենի համակարգը:



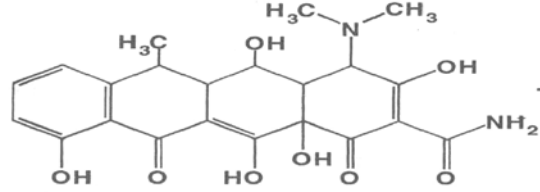
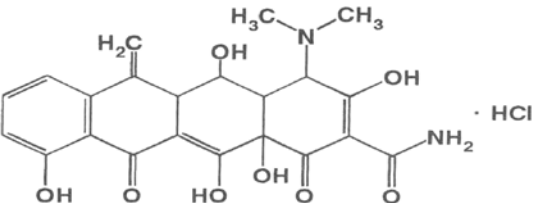
Բնական տետրացիկլինների հատկությունները

Դեղանյութը	Քիմիական կառուցվածքը	Նկարագրությունը
Tetracycline Տետրացիկլին	<p><i>4-դիմեթիլամինա-1,4,4ա,5,5,5ա,6,11,12ա-օկտահիդրո-3,6,10,12,12ա-հեքսաօքսի-6-մեթիլ-1,11-դիկետոնաֆթալեն-2-կարբօքսամիդ</i></p>	Դեղին գույնի, անհոտ բյուրեղային միացություն է: Տեսակարար պտույտը՝ -265-ից մինչև -275° (չոր կշռի հաշվով): 1%-անոց լուծույթ 0,1Մ HCl-ում

<p>Oxytetracycline Օքսիտետրացիկլին</p>	 <p><i>4-դիմեթիլամինո-1,4,4ա,5,5ա,6,11,12ա- օկտահիդրո-3,5,6,10,12,12ա- հեքսաօքսի-6-մեթիլ-1,11- դիկետոնաֆթալեն-2-կարբօքսամիդ դիհիդրատ</i></p>	<p>Բաց դեղին գույնի, անհոտ բյուրեղային միացություն է: Տեսակարար պտույտը՝ -188-ից մինչև -200° (չոր կշռի հաշվով): 1%-անոց լուծույթ 0,1Մ HCl-ում</p>
---	---	---

Առաջին ներկայացուցիչը՝ քլորտետրացիկլինն, անջատվել է *Streptomyces aureofaciens* կուլտուրալ հեղուկից 1948թ.: Ներկայումս քլորտետրացիկլինը հանված է բոլոր երկրների դեղամատյաններից թունավորության պատճառով, բայց կիրառություն են գտել կիսասինթետիկ տետրացիկլինները (վիքրամիցինը, մեթացիկլինը, մինոցիկլինը):

Կիսասինթետիկ տետրացիկլինների հատկությունները

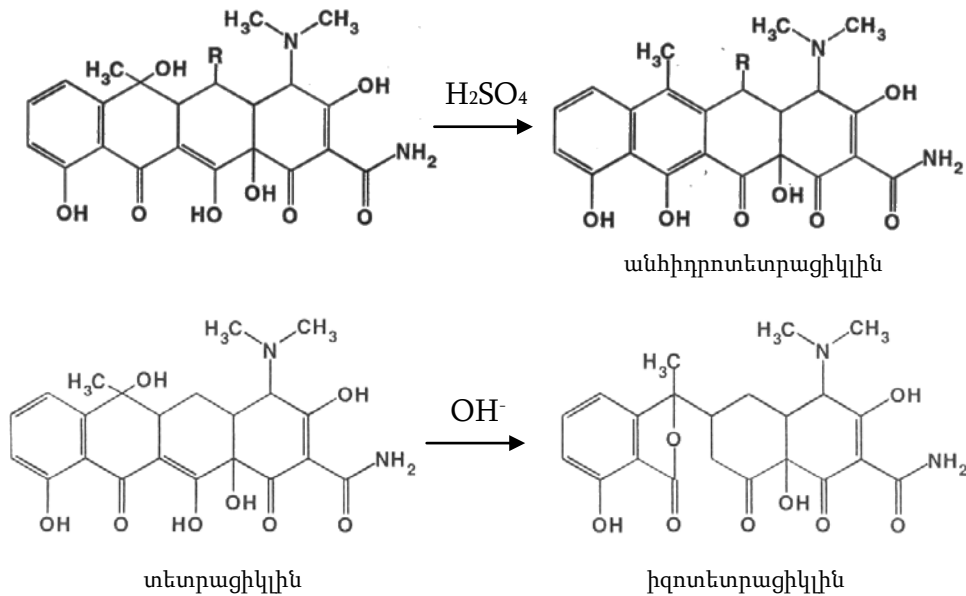
<i>Դեղանյութը</i>	<i>Քիմիական կառուցվածքը</i>	<i>Նկարագրությունը</i>
<p>Doxycycline Hydrochloride Դօքսիցիկլին հիդրոքլորիդ (Վիքրամիցին)</p>	 <p><i>4-դիմեթիլամինա-1,4,4ա,5,5ա,6,11,12ա- օկտահիդրո-3,5,10,12,12ա-պենտաօքսի-6-մեթիլ- 1,11-դիօքսո-2-նաֆթալենկարբօքսամիդ հիդրոքլորիդ հեմիլեթանոյատ հեմիհիդրատ</i></p>	<p>Դեղին գույնի, բյուրեղային միացություն, էթիլ սպիրտի թույլ հոտով</p>
<p>Methacycline Hydrochloride Մեթացիկլին հիդրոքլորիդ</p>	 <p><i>4-դիմեթիլամինա-1,4,4ա,5,5ա,6,11,12ա- օկտահիդրո-3,5,10,12,12ա-պենտաօքսի-6-մեթիլեն- 1,11-դիկետոնաֆթալեն-2-կարբօքսամիդ հիդրոքլորիդ</i></p>	<p>Դեղին գույնի, անհոտ, դառը փոշի</p>

Օքսիտետրացիկլինը *Streptomyces rimosus* մանրէների կենսագործունեության արդյունք է, որը կարելի է ստանալ նաև քլորտետրացիկլինի կատալիտիկ հիդրումով:

Օքսիտետրացիկլինի քիմիական կառույցը վերջնականորեն հաստատվել է մոլեկուլի քայքայումից առաջացած բեկորների կառուցվածքների ուսումնասիրման հիման վրա: Մոլեկուլում կա 5 կամ 6 (կախված R"-ից) ածխածնի ասիմետրիկ ատոմ, բայց կենսաբանական սինթեզով ստացվում է բացառապես 1 իզոմեր:

Կենսաբանական սինթեզն իրականացվում է էնզիմներով, ացետատի 8 մոլեկուլների հաջորդական վերականգնմամբ, օքսիդացմամբ, մեթիլացմամբ, ամինացմամբ և դեհիդրատացմամբ:

Ուժեղ թթվային ու հիմնային միջավայրում տետրացիկլինները ակտիվազրկվում են՝ վերածվելով համապատասխանաբար անհիդրո- և իզոտետրացիկլինների՝



Այս դեպքում նկատվում է գույնի ուժգնացում տեսանելի և ՈւՄ-լույսի տակ, որից կարելի է օգտվել մոլեկուլի որակական կամ քանակական վերլուծման ժամանակ:

Թթվային ջրածնի ու բազմաթթվածին պարունակող ֆունկցիոնալ խմբերի առկայությամբ են պայմանավորված ծանր մետաղների (Cu, Fe, Ca) աղերի հետ տետրացիկլինների առաջացրած կայուն, ջրում անլուծելի կոմպլեքս միացությանները, որոնք ակտիվությունից զուրկ են և ունեն օր-

զանիզմում կուտակվելու (կումուլացվելու) հատկություն: Հետևաբար, տետրացիկլինները չի կարելի համատեղել անտացիդների, երկաթի պատրաստուկների, կատիոններով հարուստ սննդի (կաթնամթերքի) հետ:

Տետրացիկլինների լավագույն զուգակցումները էրիթրոմիցինի ու օլետանդոմիցինի հետ են (օլետետրին, տետրաօլեան, օլետոբֆոցիկլին):

Ելնելով տետրացիկլինի անբարենպաստ ազդեցությունից ոսկրային հյուսվածքի զարգացման վրա՝ այն հակացուցված է նշանակել երեխաներին:

Տետրացիկլինները սովորական դեղաբաժիններով մանրեական, իսկ մեծ դեղաբաժիններով մանրեասպան, հակամանրէային լայն սպեկտրով հակաբիոտիկներ են: Ակտիվ են նաև պենիցիլինոբեզիլատենտ գրամդրական մանրէների նկատմամբ: Տետրացիկլինների կանոնավոր կիրառումը կամ զուգակցումը լայն ազդման սպեկտրով այլ հակաբիոտիկների հետ կարող է հանգեցնել ադիքային միկրոֆլորայի խախտմանը (դիսբակտերիոզ): Հետևաբար, վտանգավոր են նաև զուգակցումները հակամակարդիչների հետ, քանի որ վիտամին K-ն օրգանիզմում սինթեզվում է ադիքային միկրոֆլորայի կողմից: Տետրացիկլինները ազդման մեխանիզմի և հակամանրէային ազդեցության նմանության պատճառով առաջացնում են խաչաձև կայունություն, այսինքն՝ մի տետրացիկլինի նկատմամբ կայունություն ձեռք բերած մանրէները կայուն են ողջ շարքի նկատմամբ, որը բնորոշ է նաև խինոլոններին:

Իսկությունը

➤ Տետրացիկլինների իսկությունը կարելի է հաստատել սպեկտրալուսաչափական եղանակով, պատրաստուկների թթվային ու ալկալիական լուծույթների օպտիկական խտության չափումով:

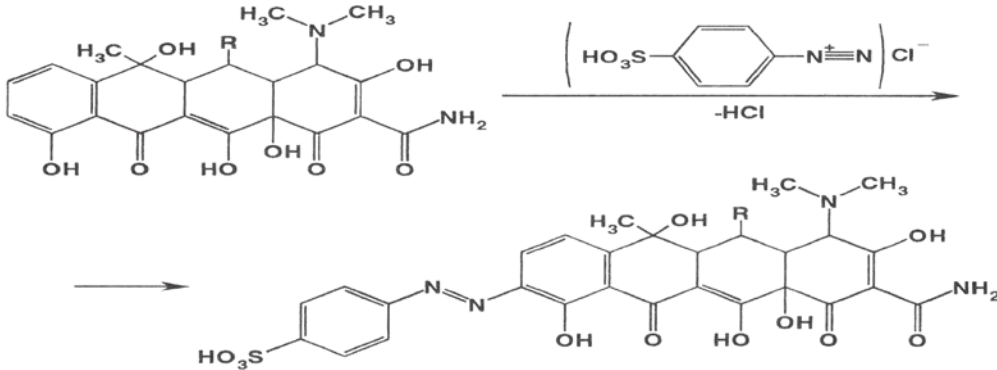
➤ Խիտ ծծմբական թթվից (դեհիդրատացում) տետրացիկլինը դառնում է մանուշակագույն, օքսիտետրացիկլինը՝ կարմիր: Ջրով նոսրացնելիս երկուսն էլ դեղնում են:

➤ Ցինկի քլորիդի (կամ Cu^{2+}) 50%-անոց տաք լուծույթի վրա տետրացիկլինի չնչին քանակի ավելացումից առաջանում է դեղին, իսկ օքսիտետրացիկլինից՝ մանուշակագույն երանգ:

➤ Ֆենոլային հիդրօքսիլ խմբով է պայմանավորված տետրացիկլինների մոլեկուլի փոխազդեցությունը երկաթի (III) քլորիդի լուծույթի հետ: Օրինակ՝ օքսիտետրացիկլինը և անհիդրոտետրացիկլինը դառնում են շագանակագույն:

➤ Ալկալիի միջավայրում տաքացնելիս անջատվում է ամոնիակ (պայմանավորված է ամիդային խմբի առկայությամբ):

➤ Դիազոնիումային աղերի հետ առաջացնում է ազոներկ՝ ֆենոլային հիդրօքսիլի օրթո-դիրքում:



➤ **Նոսր աղաթթվի** առկայությամբ տետրացիկլինների լուծույթները ստանում են դեղին, երբեմն՝ կանաչ երանգ:

➤ Օքսիտետրացիկլինը նոսր աղաթթվում **պ-դիմեթիլամինաբենզալ-դեհիդրի** լուծույթի (եռլիսի ազդանյութ) հետ փոխազդելիս տալիս է երկնագույն-կանաչ նստվածք, իսկ տետրացիկլինը՝ նարնջագույն երանգ՝ առանց նստվածքի: Այս ռեակցիան հազվադեպ է կիրառվում, քանի որ ընթանում է շատ դանդաղ (6-8 ժամ): Դա պայմանավորված է տարածական դժվարություններով:

➤ Գոյություն ունեն նաև այլ գունավոր ռեակցիաներ՝

Նեպերի ազդանյութի,

Նա-ի նիտրո-պրոսիդի հետ:

➤ Տետրացիկլինները օքսիդանում են քլորամինով հիմնային միջավայրում՝ նինհիդրինով (տարբեր լուծիչներում) առաջացնելով գունավոր արգասիքներ: Այս ազդանյութերով տետրացիկլինները հայտնաբերվում են և տարբերվում են իրարից:

➤ Տետրացիկլինները հաստատվում են նաև նրբաշերտ քրոմատագրությամբ:

Քանակական վերլուծություն

➤ Տետրացիկլինների ակտիվությունը որոշում են **թեստ-մանրէի նկատմամբ ազարում դիֆուզիայի եղանակով:**

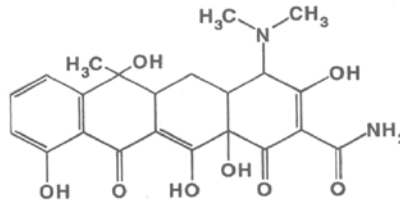
➤ Լուսածորման եղանակ՝ ուժեղ ալկալիի միջավայրում առաջանում է բնորոշ իզոտետրացիկլինի **կապույտ լուսածորում:**

Լաբորատոր աշխատանք

**TETRACYCLINUM HYDROCHLORIDUM
ՏԵՏՐԱՑԻԿԼԻՆԻ ՀԻԴՐՈՔԼՈՐԻԴ**

Նկարագրություն

Դառնահամ, դեղին բյուրեղային փոշի է: Լուծվում է ջրում (1:10) և 95%-անոց սպիրտում (1:100):



Իսկության որոշում

• Դառնահամ, դեղին բյուրեղային փոշի է: 0.05գ պատրաստուկին ավելացնել 5 մլ խիտ ծծմբական թթու: Ստացվում է մանուշակագույն (օքսիտետրացիկլինը՝ բալակարմիր), որի վրա 5 բոպե անց 1 մլ ջուր ավելացնելիս փոխվում է մուգ դեղինի: 1 մլ FeCl₃-ի լուծույթ ավելացնելիս գույնը դառնում է շագանակագույն կամ կարմրաշագանակագույն:

• 0.01 գ պատրաստուկին 2 կաթիլ 3%-անոց FeCl₃-ի լ-թ և 5 մլ ջուր ավելացնելիս առաջանում է գորշ կարմիր գունավորում:

• Պատրաստուկը լուծել 2մլ 10%-անոց NaOH-ի լուծույթում և ավելացնել 1-2 մլ դիագոնիումային աղի լուծույթ (վերջինս պատրաստվել է 0.05գ ստրեպտոցիդը 1 մլ ջրում լուծելով, նույն HCl ավելացնելով, մի քանի բոպե ջրային բաղնիքի վրա տաքացնելով և NaNO₂ լուծույթ ավելացնելուց հետո): Առաջանում է ազոներկ (կարմիր գունավորում):

• 0.05 գ պատրաստուկը լուծել 3 մլ ջրում և լուծույթը հիմնայնացնել 1-2 կաթիլ NaOH-ի լուծույթով: Ստացված լուծույթը բաժանել 3 մասի և թափահարել ծանր մետաղների աղերի՝

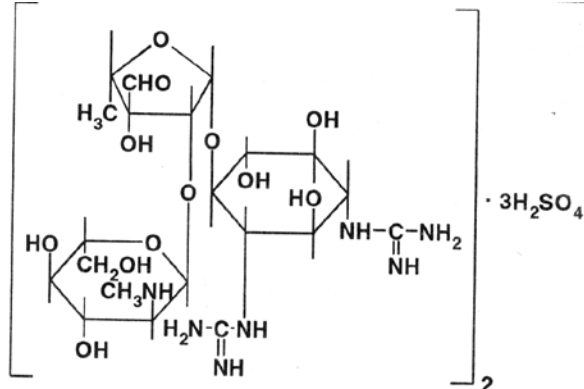
- AgNO₃-ի
- CuSO₄-ի
- CoCl₂-ի

լուծույթների հետ տաքացման պայմաններում:

Դիտարկումները գրանցել:

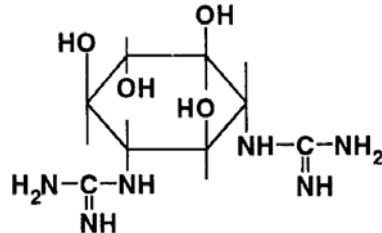
Հակաբիոտիկներ Ամինազլիկոզիդներ

1942թ. Վաքսմանը *Streptomyces griscus* տիպի մանրէների կուլտուրալ հեղուկից անջատեց ստրեպտոմիցինը:

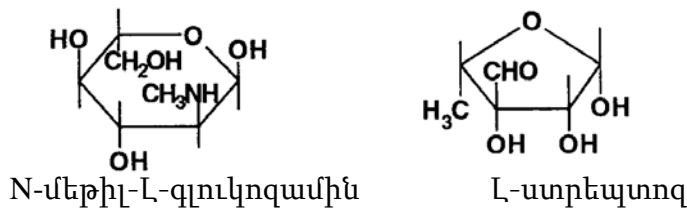


Ըստ քիմիական կառուցվածքի ստրեպտոմիցինը կարելի է դիտել որպես գլիկոզիդ-N-մեթիլ-a-L-գլյուկոզամիդո-β-L-ստրեպտոզիդո-ստրեպտիդին:

Ստրեպտոմիցինի ազլիկոնը՝ ստրեպտիդինն է, որը 1,3-դիգուանիդինո-2,4,5,6-տետրաօքսիցիկոհեքսան կամ ինոզիտ-սպիրտ է, որում երկու օքսի խմբերը տեղակալված են գուանիդինի մնացորդներով:



Ստրեպտոմիցինի շաքարային մասը ստրեպտոբիոզամին էրկշաքարն է, որը կազմված է իրար կապված N-մեթիլ-L-գլյուկոզամինից և L-ստրեպտոզիդից.



Ստրեպտիդինը բարիումի հիդրօքսիդի լուծույթում տաքացնելիս անջատում

է 2 մոլ ամոնիակ և վերածվում է ստրեպտամինի, որը փոխազդում է 2 մոլ բենզալդեհիդի հետ՝ առաջացնելով Շիֆֆի հիմք:

Հակամանրէային հատկությունները պայմանավորված են մոլէկուլում ստրեպտիդինի (ագլիկոն) ու ստրեպտոբիոզի (գլիկոն) միաժամանակյա առկայությամբ, որոնք առանձին-առանձին ակտիվություն չեն ցուցաբերում:

- Ստրեպտիդինային մասում գուանիդինային խմբերը օքսիդացնելիս մոլէկուլի ակտիվությունն անհետանում է:

- Շաքարային մասում ալդեհիդ խումբն օքսիդացնելիս մոլէկուլի ակտիվությունը անհետանում է, հիդրելիս՝ պահպանվում:

- Շաքարային մասում ալդեհիդ խումբը հիդրելիս մոլէկուլի ակտիվությունը պահպանվում է:

Հետագայում հայտնաբերվեցին նաև այդ շարքի մյուս ներկայացուցիչները՝ նեոմիցինը, մոնոմիցինը, կանսամիցինը, գենտամիցինը, տոբրամիցինը, սինթեզվեց կիսասինթետիկ ամիկացինը: Սրանք լայն սպեկտրով հզոր մանրէասպան հակաբիոտիոտիկներ են ակտիվ, հատկապես, գրամբացասական մանրէների նկատմամբ:

Այս շարքի հակաբիոտիկների քիմիական կառուցվածքում ընդհանուր են ամինաշաքարները, որոնք գլիկոզիդային կապով միացած են ագլիկոնի հետ: Սրանք սպիտակուցների սինթեզի ինհիբիտորներ են:

Բոլոր ամինագլիկոզիդներն առաջացնում են վտանգավոր կողմնակի երևույթներ՝ խիստ վտանգավոր է դրանց զուգակցումը միմյանց կամ նման հատկություններով օժտված այլ դեղերի հետ (ցեֆալոտին, ցիսպլատին, ռիստոմիցին, ֆուրոսեմիդ): Ստրեպտոմիցինի նկատմամբ մանրէները հեշտությամբ ձեռք են բերում կայուն ձևեր, այդ պատճառով այն կոմպլեքսային թերապիայում կիրառվում է սայուրիզիդի, ԴԱՍԹ-ի, իզոնիազիդի, ֆտիվազիդի, էթամբուտոլի հետ միասին:

Թերություններով հանդերձ՝ ստրեպտոմիցինը մեծ կիրառում ունի բժշկության մեջ: Այն հզոր միջոց է ժանտախտի, բրուցելոզի և այլնի դեմ:

Ամինագլիկոզիդներն ստացվում են կենսաբանական եղանակով:

Ստրեպտոմիցինի սուլֆատ (Streptomycine sulfate)

Սպիտակ, դառը, անհոտ բյուրեղային փոշի է կամ ծակոտկեն զանգված: Կայուն է օդի և լույսի նկատմամբ: Հեշտ լուծվում է ջրում, գրեթե չի լուծվում սպիրտներում: Ջրային լուծույթի pH = 4,5-7,5:

Ստրեպտոմիցինը թթվային միջավայրում քայքայվում է բաղադրամասերի՝ ստրեպտիդինի և ստրեպտոբիոգամինի: Վերջինիս հիդրոլիզով ստացվել են L-ստրեպտոգա, ինչպես նաև N-մեթիլ-L-գլյուկոգամին:

Գուանիդինային ու ամինախմբերի առկայության շնորհիվ ստրեպտոմիցինը ցուցաբերում է ուժեղ հիմնային հատկություն: Հիմնային ձևի ջրային լուծույթի pH=-12,0: Ուժեղ եռաթթվային հիմք է, հետևաբար, թթուների հետ հեշտությամբ առաջացնում է աղեր:

Պահում են +28° C-ից ցածր ջերմաստիճանում:

Գենտամիցինի սուլֆատ (Gentamycin sulfate)

Micromonospora purpurea մանրէների կենսագործունեության արդյունք է. C₁(40%), C₂(40%), C_{1A} (20%) գենտամիցինների խառնուրդ է:

Սպիտակ կամ մարմնագույն, անհոտ, լույսի ու օդի նկատմամբ կայուն բյուրեղային փոշի է կամ ծակոտկեն զանգված:

Լուծվում է ջրում, չի լուծվում սպիրտում, ացետոնում, խոնավածուծ է, 4%-անոց ջրային լուծույթի pH = 3,5-5,5:

Լայն սպեկտրով հակաբիոտիկ է:

Դեղաձևերն են՝ քուրք (0,1%), ակնակաթիլներ (0,3%), չոր զանգված սրվակներում (0,08 գ), պաստեղներ:

Գրամբացասական ռեզիստենտ մանրէների կողմից հարուցվող ծանր թարախային վարակների հիմնական բուժամիջոցներից է:

Ամիկացինի սուլֆատ (Amicacine sulfat)

Ստացվում է կանամիցին Ա-ից կիսասինթետիկ եղանակով; Կանամիցինից տարբերվում է ազիկոնի կառուցվածքով:

Ամորֆ փոշի է սպիտակ կամ թույլ դեղնավուն երանգով: Հեշտ լուծվում է ջրում: Խոնավածուծ է, 1%-անոց լուծույթի pH = 2,0-4,0:

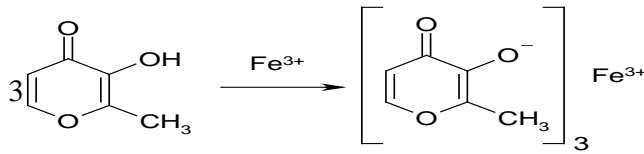
Լայն ոլորտի հակաբիոտիկ է: Ակտիվ է գրամդրական և հատկապես գրամբացասական մանրէների նկատմամբ:

Դեղաձևը՝ դ/փ, ն/հ սրվակներում:

Իսկոթյուն

Ստրեպտոմիցինը, ի տարբերությունը մյուս ամինագլիկոզիդների, քայքայվում է ոչ միայն թթվային, այլև հիմնային միջավայրում: Պատրաստուկի կշռանմուշը նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթի հետ ջրային բաղնիքի վրա տաքացնելիս 4 րոպե անց անջատվում է ամոնիակ, և առաջանում է դեղին

(մալտոլ) լուծույթ, որը հայտնաբերվում է թթվային միջավայրում երկաթի (III) քլորիդի լուծույթով (մանուշակագույն)՝



Մալթոլի առաջացումը ստրեպտոմիցինի համար բնորոշ ռեակցիա է, որը պայմանավորված է վերջինիս իզոմերիզացմամբ և դեհիդրատացումով:

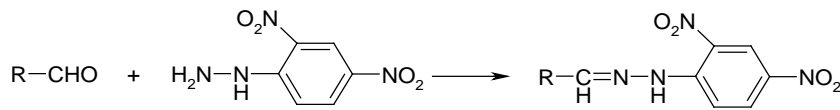
Ստրեպտոմիցինի վերականգնիչ հատկությունը ևս պայմանավորված է ալդեհիդային խմբով, որին բնորոշ են հետևյալ ռեակցիաները նստվածքների առաջացմամբ.

- *Ֆելինգի լուծույթի հետ*՝ կարմիր (Cu_2O),
- *արծաթի նիտրատի ամոնիակային լուծույթի հետ*՝ (արծաթհայելու ռեակցիա) սև $\text{Ag}\downarrow$

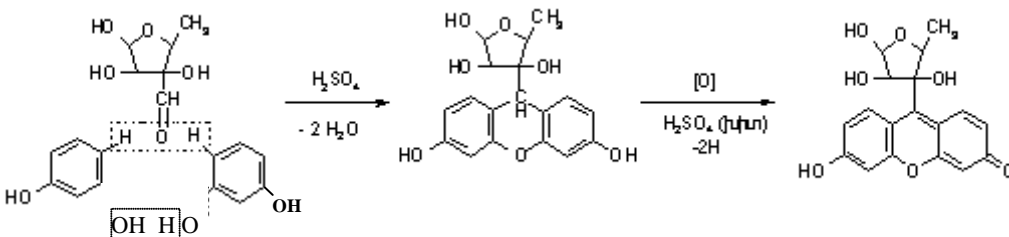


- *Նեսլերի ազոսնյութի հետ*՝ գորշ գույնի $\text{Hg}\downarrow$ նստվածք
- $$\text{RCHO} + \text{K}_2\text{HgI}_4 + 3\text{KOH} \rightarrow \text{RCOOK} + \text{Hg}\downarrow + 4\text{KI} + 2\text{H}_2\text{O}:$$

• Տարբեր ամինների հետ փոխազդելով, որոնցից ստրեպտոմիցինի համար ամենաբնորոշը 2,4-դինիտրոֆենիլիդրազինը, որն առաջացնում է բնորոշ գույնով և հալման ջերմաստիճանով միացություն՝



• *Խիտ ծծմբական թթվի ներկայությամբ* ռեզորցինի (ֆենոլների) հետ առաջացնում է բալակարմիր գույնի աուրինային ներկ:



➤ **Պուանդինային խմբերի հայտնաբերումը**

• Պատրաստուկի կշռանմուշը *պղնձի (II) սուլֆատի և ամոնիակի լուծույթների* հետ տոլուոլ միջավայրում թափահարելիս վերջինիս շերտը դառնում է ալ կարմիր:

• Փորձարկվող լուծույթին *հիմնային միջավայրում օքսիդիչի (Na-ի հիպոքրոմիդ) առկայությամբ -նաֆթոլի, կամ 8-օքսիսինտիկնի կամ 1-նաֆոլ-8-սուլֆոնաթթվի լուծույթ* ավելացնելիս նկատվում է կարմրա մանուշակագույն երանգ (Սակագույնի ռեակցիա):

• Օքսիդացվում է *Վերերի ազդանյութով՝ Na-ի նիտրոպրուսիդ, հիմնային միջավայր, կալիումի հեքսացիանաֆերատ {Na₂[Fe(CN)₅NO] + K₃[Fe(CN)₆] + NaOH}*, և առաջանում է կարմիր գունավորում:

• *Կալիումի հեքսացիան ֆերատ (III)-ի* հետ խառնելիս առաջանում է սպիտակ նստվածք, որը լուծվում է ազոտական թթվում:

• *Ալկալիի հետ* սպիրտայրոցի վրա տաքացնելիս անջատվում է ամոնիակ:

• *Սուլֆատ իոնը հայտնաբերվում է բարիումի քլորիդի լուծույթով, առաջանում է սպիտակ նստվածք:*

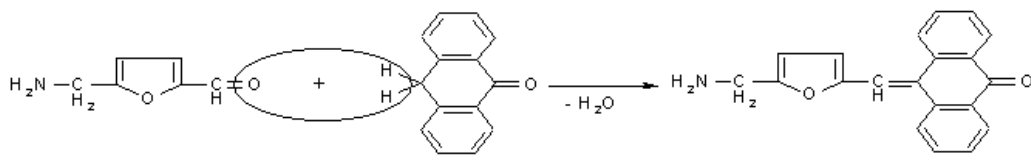
➤ **Կանամիցինը**, ի տարբերություն ստրեպտոմիցինի, կայուն է հիմնային, սակայն անկայուն է թթվային միջավայրում: Թթվային հիդրոլիզից հետո կանամիցինը կորցնում է ակտիվությունը և տալիս է շաքարների բնորոշ ռեակցիաներ հետևյալ ազդանյութերի հետ՝

- արծաթի նիտրատի ամոնիակային լուծույթ,
- Ֆելինգ,
- Նեալեր:

➤ Կանամիցինի 6-գլյուկոզամինը խիտ աղաթթվում տաքացնելիս վերածվում է 5-ամինամերիլֆուրֆուրոլի, որը երկաթի (III) քլորիդի ներկայությամբ բացահայտվում է օրցինի (մեթիլռեզորցին) միջոցով: Առաջանում է կանաչ գույնի աուրինային ներկ (տե՛ս վերևում):

➤ **Ամիկացինը** ևս թթվային հիդրոլիզից հետո առաջացնում է շաքարների բնորոշ ռեակցիաներ:

➤ Ամիկացինը խիտ աղաթթվում տաքացնելիս վերածվում է 5-ամինամերիլֆուրֆուրոլի և բացահայտվում է անտրոնի միջոցով՝



➤ Ի տարբերություն կանամիցինի՝ ամիկացինը ամիդային խմբի պատճառով ծանր մետաղների աղերի հետ առաջացնում է գունավոր կոմպլեքսներ:

➤ Նեոմիցինը, կանամիցինը, պատոմոմիցինը (մոնոմիցին Ա), որպես ամինազաքարներ տաքացնելիս փոխազդում են նինհիդրինի հետ՝ պիրիդինի միջավայրում վերածվելով մանուշակագույնի:

➤ **Գենտամիցինը** խառնուրդ է (C_1 , C_2 , C_{1A}): Դրա և մոնոմիցինի վերլուծությունը կատարում են քրոմատագրական եղանակներով ստանդարտային նմուշների առկայությամբ:

Գենտամիցինի իսկությունը նրբաշերտ քրոմատագրությամբ որոշելիս քրոմատագիրը հայտածում են յոդի, իսկ մոնոմիցինի դեպքում՝ նինհիդրինի լուծույթներով:

➤ Հայտնաբերվում է սուլֆատ-իոնը:

Քանակական որոշում

➤ **Կենսաբանական եղանակն** իրականացվում է դիֆուզիայով՝ ազարում, *Bacillus mycooides* -537 թեստ-մանրէի նկատմամբ:

➤ **Լուսագունաչափական եղանակը** իրականացվում է պատրաստուկի հիմնային հիդրոլիզի արդյունքում ստացված մալթոլի և երկաթի (III) քլորիդի լուծույթի փոխազդեցությունից առաջացած գույնի հիման վրա (մալթոլային եղանակ):

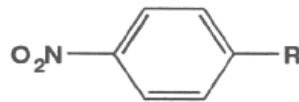
➤ Կանամիցինը, նեոմիցինը, մոնոմիցին A-ն քանակապես որոշում են **լուսագունաչափական եղանակով**, երկաթի (III) քլորիդի ու օրցինի եղանակով լուծույթի հետ առաջացրած գունավորման հիման վրա:

Ստրեպտոմիցինի ու գենտամիցինի ներարկման դեղաձևերը, ինչպես նաև ակնակաթիլները և նեոմիցինի քսուքը ՀՀ հիմնական դեղերի ցուցակում են (ՀԴՑ):

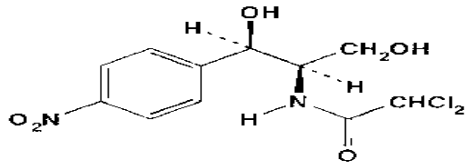
Նիտրոֆենիլակիլամիններ

Նիտրոֆենիլակիլամինների կարևորագույն ներկայացուցիչն է լեոմիցետինը, որը բժշկության մեջ կիրառվում է նաև ադերի՝ ստեարատի և լուծելի սուկցինատի ձևով: Քլորամֆենիկոլը (լեոմիցետին) առաջին անգամ անջատվել է 1947թ. *Streptomyces veneruelae* կուլտուրալ հեղուկից:

1949թ. բացահայտվել է քիմիական կառուցվածքը՝ պ-նիտրոբենզոլի ածանցյալն է՝



Քլորամֆենիկոլի քիմիական կառուցվածքը.



2,2-դիփլոր- N-[2-հիդրոփոսի-1-հիդրոփոսիմեթիլ-2-(4-նիտրոֆենիլ) էթիլ]-ացետամիդ

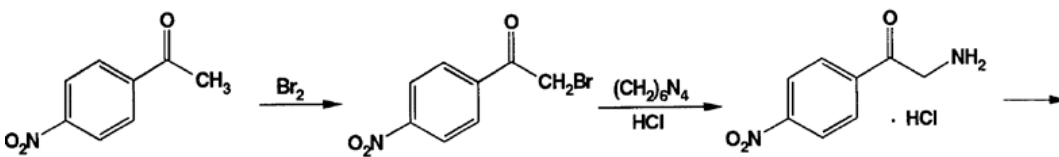
Ներկայումս քլորամֆենիկոլը ստանում են բացառապես սինթետիկ եղանակով:

Լևոմիցետինի սինթեզի ելանյութն է պարա-նիտրոացետոֆենոնը, որը բրոմացնելիս վերածվում է 4-նիտրոբրոմացետոֆենոնի և ուրոտրոպինի հետ առաջացնում է ադ: Վերջինիս աղաթթվային քայքայումից առաջացած ամինակետոնը ացիլացնում են քացախաթթվի անհիդրիդով, արդյունքը օքսիմեթիլացնում են պարաֆորմով և ստանում α -ացետամիդա- β -հիդրոփոսի-4-նիտրոպրոպիոֆենոն: Ի հայտ է գալիս ածխածնի առաջին ասիմետրիկ ատոմը, իսկ կարբոնիլ խումբը այումինի իզոպրոպիլատով վերականգնելիս առաջանում է երկրորդ ասիմետրիկ ատոմը, և ստացվում են թրեո և էրիթրո իզոմերների ռացեմատներ:

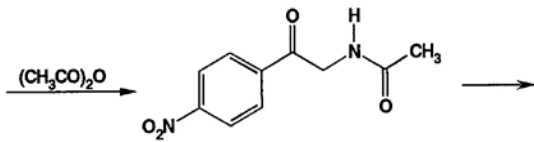
Տարածական իզոմերներից թրեոն բաժանում են էրիթրո թունավոր իզոմերից՝ օգտվելով լուծիչներում դրանց տարբեր լուծելիությունից:

Ացետիլ խմբի հիդրոլիզից հետո թրեո-ռացեմատը փոխազդում են օպտիկապես ակտիվ սուլֆակամֆորային թթվի հետ: Ստացված դիաստերեոմերները միմյանցից բաժանելուց հետո DC-1 իզոմերը փոխազդում են դիփլորքացախաթթվի մեթիլէսթերի հետ և ստանում լևոմիցետին:

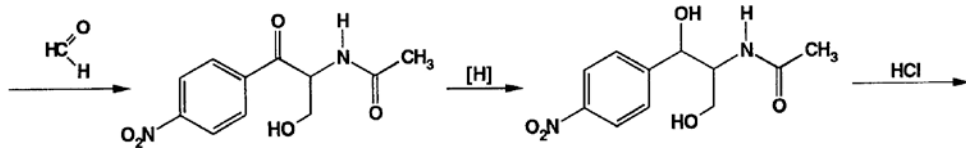
Առանց օպտիկական իզոմերների բաժանման թրեո-ռացեմատի հետ նշված վերջին փուլն իրականացնելիս կստացվի սինտոմիցին (*Syntomycinum*) պատրաստուկը, որն ակտիվությամբ 2 անգամ զիջում է լևոմիցետինին և տարբերվում է դրանից հալման ջերմաստիճանով, բյուրեղների ձևով, պտտման անկյունով:



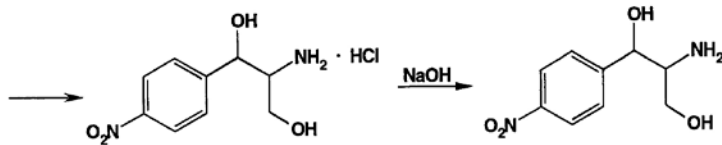
պ-նիտրոացետոֆենոն պ-նիտրո-բրոմացետոֆենոն պ-նիտրո-(α - ամինաացետոֆենոնա հիդրոքլորիդ



պ-նիտրո- α -ացետիլամինաացետոֆենոն



D-(-)-թրեո-1պ-նիտրոֆենիլ-2-ամինապրոպանդիոլ-1,3



քլորամֆենիկոլ

Բժշկության մեջ կիրառվող դեղերն են՝ **Chloramphenicol (Laevomycetinum), Laevomycetini stearas, Laevomycetini succinas solubili:**

Լևոմիցետինը սպիտակ, դեղնականաչ սպիտակ կամ դեղնականաչ, դառը, անհոտ բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանն է 149-153°, սպիրտային լուծույթի (5%-անոց) տեսակարար պտույտը +18° + 21°:

Դառնությունը մեղմելու համար կիրառում են էսթերները՝ ստեարատը, պալմիտատը, սուկցինատը:

Լևոմիցետինի ստեարատը անհոտ, դեղնավուն երանգով սպիտակ բյուրեղային փոշի է: Գործնականորեն անլուծելի է ջրում և դժվար լուծելի՝ սպիրտում:

Լևոմիցետինի նատրիումի սուկցինատը չոր ծակոտկեն, թույլ բնորոշ հոտով, դառը, սպիտակ կամ դեղնավուն երանգով, խոնավածուծ բյուրեղային փոշի է: Շատ հեշտությամբ լուծվում է ջրում, քիչ՝ սպիրտում: Ջրային լուծույթի pH-ը 6,4-7,5 է:

Ստանում են քլորամֆենիկոլի ու համարժեք քանակի սուկցինաթթվի անհիդրիդի փոխազդումամբ: Արդյունքը մաքրում են վերաբյուրեղացմամբ, չեզոքացնելով NaOH-ի լուծույթով:

Վերլուծություն

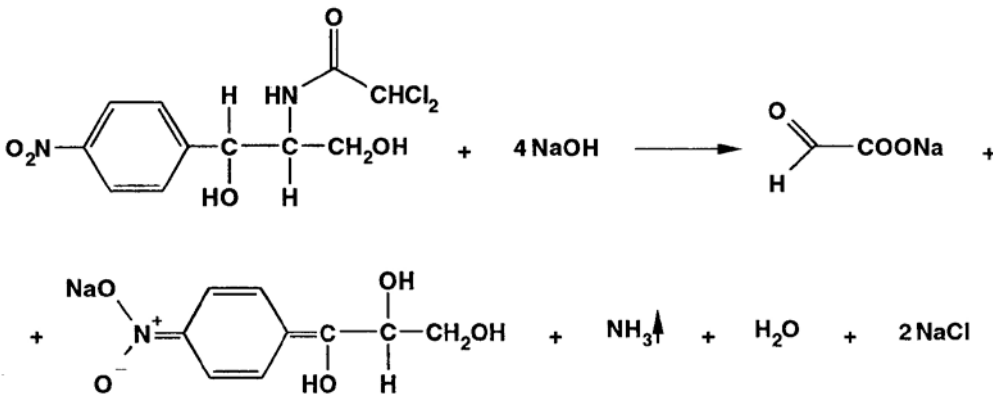
Լևոմիցետինը հեշտությամբ օքսիդանում է հատկապես լույսի, ջերմության, խոնավության, ծանր մետաղների աղերի ներգործությունից:

Իսկությունը: Քլորամֆենիկոլի իսկությունը որոշում են ՈւՄ սպեկտրով 0,002 %-անոց ջրային լուծույթում (λ 220-400 նմ):

➤ Քլորամֆենիկոլը և նրա ածանցյալները **15%-անոց նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթում տաքացնելու պայմաններում** (1-2 րոպե) առաջացնում են դեղին գունավորում, որը հետո փոխվում է կարմրանարջնագույնի:

Քլորամֆենիկոլը (ի տարբերություն քլորամֆենիկոլ ստեարատի). Շաբունակելով տաքացնել հիմնային միջավայրում, առաջացնում է նստվածք՝ պ-նիտրոֆենիլ-պրոպանդիոլ 1,3 (աղյուսակարմիր): Միաժամանակ առաջանում է ամոնիակ, գլիօքսալաթթվի նատրիումական աղը, և որոշվում է քլորիդ իոնը **արծաթի նիտրատի ազդանյութով**՝ ֆիլտրատը ազոտական թթվով թթվեցնելուց հետո:

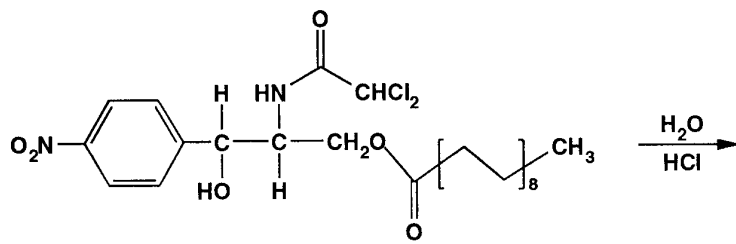
Հիմնային հիդրոլիզով քլորամֆենիկոլի մոլեկուլում որոշվում է նիտրոֆենիլային ռադիկալը, ամինախումբը և կովալենտ կապով կապված քլորի ատոմը:



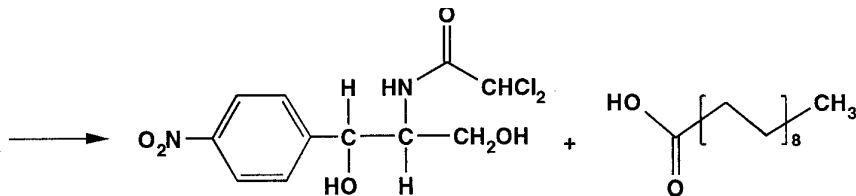
➤ Քլորամֆենիկոլի մոլեկուլում սպիրտային հիդրօքսիլ խումբը և երկրորդային ալիֆատիկ ամինախումբը բացահայտում են ծանր մետաղների աղերով. առաջանում են գունավոր կոմպլեքսային միացություններ:

Օրինակ՝ պղնձի սուլֆատի լուծույթի հետ առաջանում է կապույտ նստվածք, որը լուծվելով ն-բութանոլում՝ դառնում է մանուշակագույն:

➤ Քլորամֆենիկոլի ստեարատը **խիտ աղաթթվի առկայությամբ տաքացնելիս** հիդրոլիզվում է՝ առաջացնելով ստեարինաթթու, որը յուղի կաթիլների տեսքով ելնում է լուծույթի մակերես և սառեցնելիս կարծրանում է:



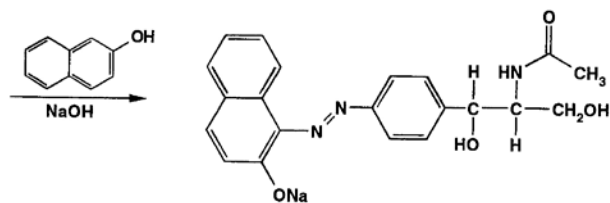
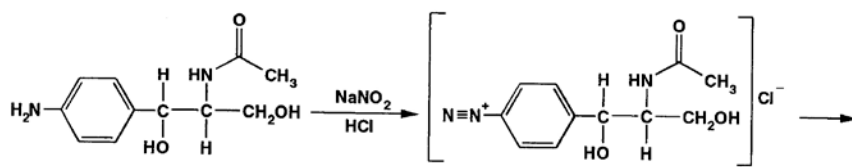
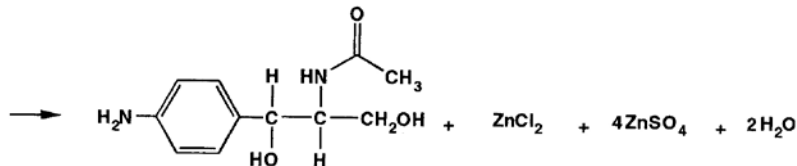
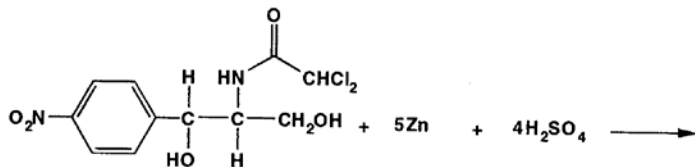
Քլորամֆենիկոլի ստեարատ



Քլորամֆենիկոլի

Ստեարինաթթու

➤ Արոմատիկ նիտրոխումբը քլորամֆենիկոլում վերականգնելուց ($\text{Zn} + \text{H}_2\text{SO}_4$) հետո կարելի է իրականացնել *դիազոտացման և ազոզուգակցման ռեակցիաները* կարմիր գույնի ազոների կի ստացումամբ:

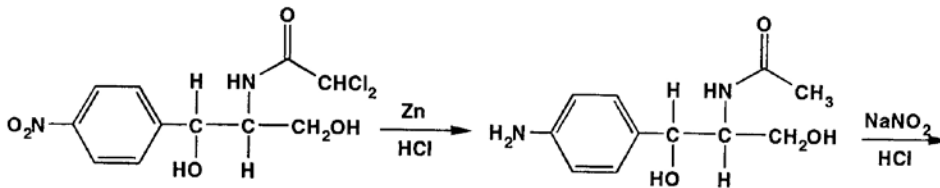


➤ Բոլոր պատրաստուկներում, որոնց մոլեկուլում առկա է նիտրոխումբը, հիդրումից հետո ($Zn + HCl$) ստացված արոմատիկ ամինախումբը բացահայտում են պ-դիմեթիլ-ամինաբենզալդեհիդով, **Շիֆի հիմքի գունավոր աղերի** ստացումամբ:

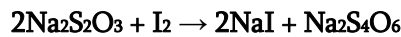
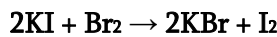
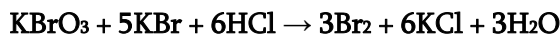
Քլորամֆենիկոլը այս պայմաններում առաջացնում է վառ նարնջագույն գունավորում:

Քանակական որոշումը

➤ Նիտրոխումբը քլորամֆենիկոլի մոլեկուլում վերականգնելուց հետո կիրառում են նիտրիտաչափական եղանակը:



➤ Քլորամֆենիկալը քանակապես որոշում են **բրոմատաչափությամբ** նիտրոխումբը հիդրելուց հետո ($Zn + HCl$).



➤ Կիրառվում է նաև **սպեկտրալուսաչափական եղանակը**:

➤ Քլորամֆենիկոլի քանակը ըստ քլորիդ իոնի որոշվում է արգենտաչափական և մերկուրիչափական եղանակներով, հանքայնացումից հետո (Na_2CO_3 և K_2CO_3 կամ H_2O_2 հիմնային միջավայրում):

Քլորամֆենիկոլի մոլեկուլը կայուն է չեզոք ու թթվային միջավայրում, անկայուն՝ ալկալիների լուծույթներում: pH-ի 10,8-ի սահմաններում կորցնում է ակտիվության 87%-ը: Կայուն է սենյակային ջերմաստիճանում, սակայն լույսի տակ կարող է ենթարկվել ֆոտոօքսիդացման, ֆոտովերականգման, ֆոտոկոնդենսացման:

Քլորամֆենիկոլը ակտիվ է պենիցիլինների, ստրեպտոմիցինի, սուլֆանիլամիդների հանդեպ կայուն մանրէների նկատմամբ: Թթվակայուն մանրէների նկատմամբ ազդեցիկ չէ: Սովորական դեղաբաժիններով մանրէականգ միջոց է: Քլորամֆենիկոլի նկատմամբ մանրէները դժվարությամբ են ձեռք բերում կայուն ձևեր:

Լայն ոլորտի հակաբիոտիկ է, ակտիվ է բազմաթիվ գրամդրական ու գրամբացասական և այլ մանրէների նկատմամբ:

Կիրառվում է որովայնային տիֆի, պարատիֆի, սալմոնելոզի, բրուցելյոզի, մենինգիտի, աչքի վարակիչ հիվանդությունների բուժման ու կանխարգելման նպատակով:

Հատկապես հակաբիոտիկների զուգակցումից պետք է զգուշանալ: Ֆարմացևոտիկ փուլում (մինչև օրգանիզմ ներմուծելը) գենտամիցինի և β-լակտամիդների (պենիցիլինների, ցեֆալոսպորինների) լուծույթները համատեղելիս միմյանց հետ փոխազդման հետևանքով (քիմիական անհամատեղելիություն) երկուսն էլ կորցնում են ակտիվությունը:

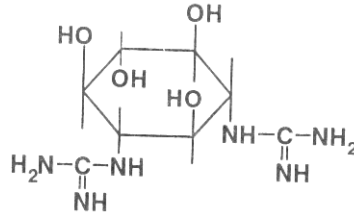
Քլորամֆենիկոլի (լևոմիցետին) դեղաձևերն են՝ դ/հ, դ/պ, ակնակաթիլներ, քսուք, սպիրտային լուծույթներ:

Լևոմիցետինի նատրիումի սուկցինատի դեղաձևն է ներարկման դ/փ:

Լաբորատոր աշխատանք
STREPTOMYCINUM
ՍՏՐԵՊՏՈՄԻՑԻՆ

Նկարագրություն

Սպիտակ, անհոտ, բյուրեղային փոշի է:



Իսկություն

- 10 մգ չոր պատրաստուկին ավելացնել

2 մլ 0.5 ն NaOH-ի լուծույթ, այնուհետև տաքացնել 4 րոպե՝ ջրային բաղնիքի վրա: Լուծույթը դառնում է դեղին, որը վկայում է մալթոլի առաջացման մասին, և զգացվում է ամոնիակին բնորոշ հոտ (կարելի է օգտագործել նաև կարմիր լակմուսի խոնավ թուղթ):

Խտացված լուծույթը սառեցնելուց հետո լցնել 4 մլ HCl-ի լուծույթ և բաժանել 3 մասի ավելացնելով՝

✓ 2 մլ 1%-անոց երկաթամոնիումային շիբի լուծույթ՝ նախօրոք պատրաստված 1ն-ոց H₂SO₄-ում,

✓ 2-3 կաթիլ FeCl₃-ի լուծույթ,

✓ 2-3 կաթիլ կալիումի հեքսացիանոֆերատ (III)-ի լուծույթ:

Դիտարկումները գրանցել:

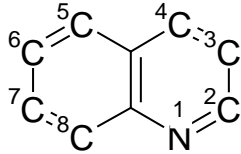
• պատրաստուկի 2 մլ 0.5%-անոց լ-թին ավելացնել 0.4 մլ թարմ պատրաստված 0.5%անոց α-նավթոլի լ-թ (40%-անոց սպիրտում): Որից հետո ավելացնել 0.4մլ 10% -անոց NaOH-ի լուծույթ, և լուծույթը սառեցնել մինչև 15°C: Սառեցնելուց հետո անհրաժեշտ է ավելացնել 5 կաթիլ բրոմաջուր (կամ այլ օքսիդիչ՝ KMnO₄): Սա գուանիդինային խմբի բացահայտման ռեակցիան է:

• Ստրեպտոմիցինի 2 մլ 1%-անոց լուծույթին ավելացնել 2 մլ խիտ ծծմբական թթու, 10 մգ ռեզորցին և տաքացնել: Առաջանում է բալակարմիր գունավորում:

• Պատրաստուկի 2 մլ 1%-անոց լուծույթին ավելացնել 1 մլ AgNO₃ -ի ամոնյակային լուծույթ և տաքացնել. փորձանոթի պատերին առաջանում է արծաթ հայելու պատկեր:

Հակամանրէային դեղեր 8-Օքսիխինոլինի ածանցյալներ

Խինոլինի հետերոցիկլիկ համակարգը (բենզապիրիդինը) կազմված է արոմատիկ բենզոլային միջուկից և պիրիդինային ցիկլից՝



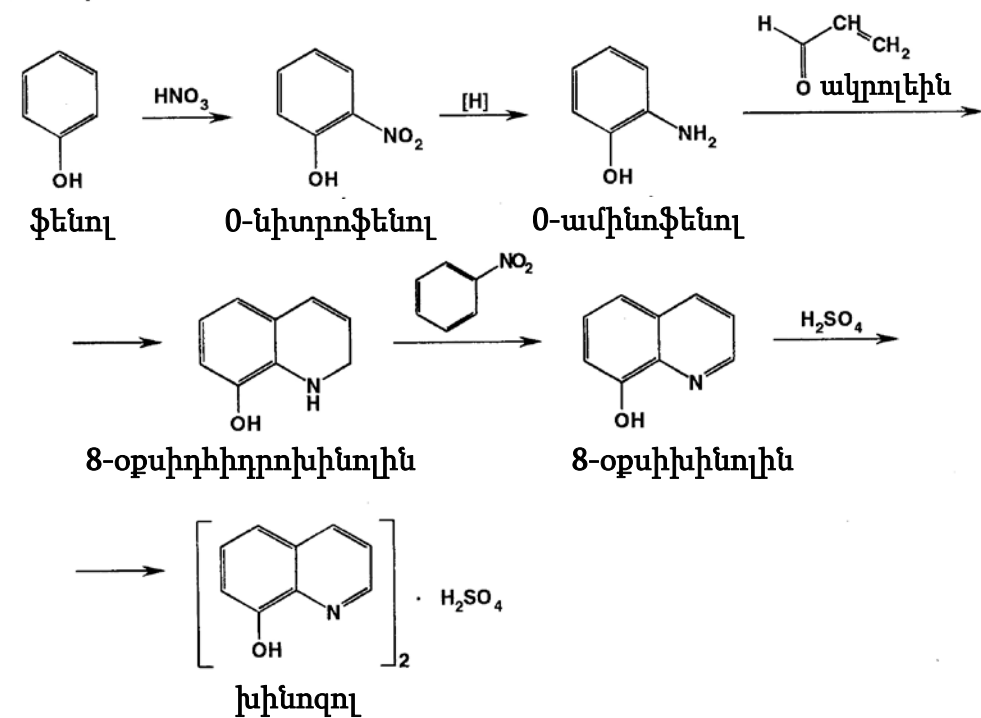
8-Օքսիխինոլինի ածանցյալներն (օրինակ՝ խինոզոլը, նիտրօքսոլինը, քլորխինալոլը) օժտված են հակամանրէային հատկություններով:

Ղեղանյութը	Քիմիական կառուցվածքը	Նկարագրությունը
Chinosolum (խինոզոլ)	<p style="text-align: center;"><i>8-օքսիխինոլինի սուլֆատ</i></p>	Մանր բյուրեղային փոշի՝ կիտրոնադեղին երանգով և բնորոշ հոտով: Հ.ջ՝ 175-177°C
Nitroxoline (նիտրօքսոլին)	<p style="text-align: center;"><i>5-նիտրո-8-օքսիխինոլին</i></p>	Դեղին կամ դեղնագորշավուն գույնով մանր բյուրեղային փոշի: Հ.ջ՝ 178-182°C
Chlorquinaldol (քլորխինալոլ)	<p style="text-align: center;"><i>5,7-դիքլոր-2-մեթիլ-8-օքսիխինոլին</i></p>	Կրեմագույն կամ նարնջակրեմագույն, մանր բյուրեղային փոշի՝ բնորոշ հոտով: Հ.ջ՝ 108-114°C

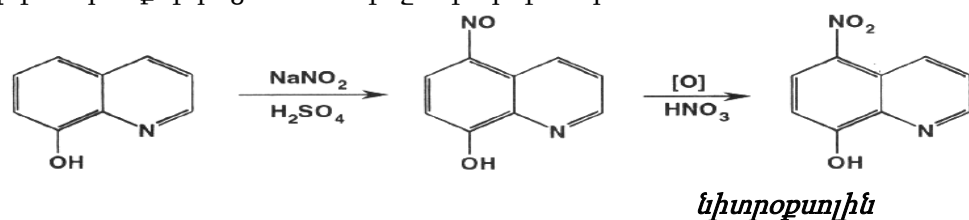
Խինոլինի ածանցյալները ստացվում են Սկրաուպի դասական եղանակով (1980թ.):

Մինթեզի համար ելանյութն է ֆենոլը, որից ստանում են օ-նիտրոֆենոլ, հետո այն վերականգնում են և ստանում օ-ամինաֆենոլ: Ստացված առաջնային արոմատիկ ամինը փոխազդում է ակրոլեինի հետ՝ առաջացնելով 8-օքսիդի-հիդրոխինոլին:

Որպես օքսիդիչ կիրառում են նիտրոբենզոլ, որը վերականգնվելով՝ վերածվում է անիլինի, և առաջանում է 8-օքսիխինոլինի հիմնային ձևը: Ազդելով դրա վրա նոսր ծծմբական թթվով՝ ստանում են խինոզոլ:



Նիտրօքսիլին պատրաստուկը ստանում են 8-օքսիխինոլինից՝ այն վերածելով նիտրոզումիացության, որից հետո ստացված նյութում նիտրոզոխումբն օքսիդացնում են մինչև նիտրոխումբ:



8-Օքսիխինոլինի ածանցյալները տարբերվում են լուծելիությամբ ջրում և օրգանական լուծիչներում: Խինոզոլը հեշտությամբ լուծվում է ջրում, էթանոլում, գործնականում չի լուծվում եթերում և քլորոֆորմում:

Նիտրօքսալինը և քլորիսինալոլը գործնականում չեն լուծվում ջրում, քիչ լուծվում են էթանոլում, եթերում և քլորոֆորմում: Քլորիսինոլոլը քիչ լուծվում է ացետոնում:

Խինոզոլի, նիտրօքսալինի և քլորիսինալոլի **խսկությունը** հաստատելու համար կիրառում են ֆիզիկաքիմիական եղանակներ՝ ԻԿ-, ՈւՄ լուսակներ:

➤ Նշված բոլոր դեղերի մոլեկուլներն իրենց կառուցվածքում ունեն ֆենոլային հիդրօքսիլ խմբեր, հետևաբար դրան կարելի է բացահայտել երկաթի (III) քլորիդի լուծույթով:

➤ Նրանց ջրային, սպիրտային կամ ացետոնային լուծույթներն առաջացնում են կանաչ գույն՝ տարբեր ինտենսիվությամբ:

➤ Խինոզոլը դիագնոստիկային աղերի հետ առաջացնում է ազոներկ՝ պայմանավորված կառուցվածքում ֆենոլային հիդրօքսիլ խմբով:

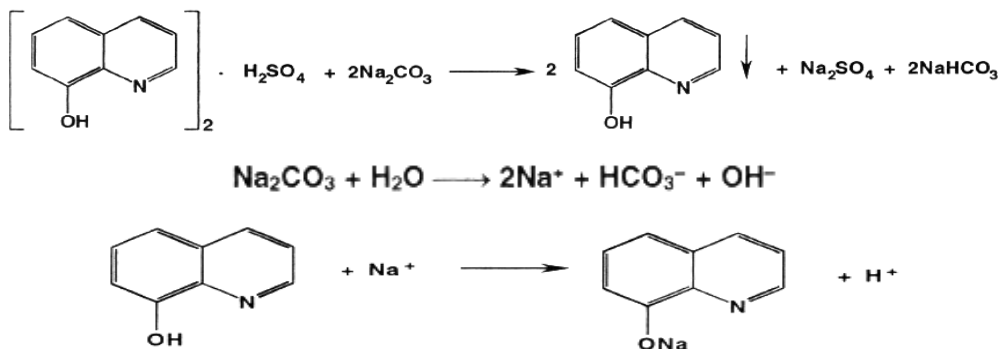
Այս ռեակցիան կիրառում են խինոզոլի դեղաձևերում նրա բացահայտման և քանակական որոշման համար՝ լուսազունաչափության եղանակով:

➤ Եթե խինոզոլը տաքացվի քացախաթթվի անհիդրիդի և կլիտրոնաթթվի լուծույթի հետ, ապա առաջանում է պուրպուր կարմիր գունավորում:

➤ Խինոզոլը քլորոֆորմի և նատրիումի հիդրօքսիդի հետ տաքացնելիս առաջացնում է արագ անհետացող կանաչ գունավորում:

➤ Խինոզոլի իսկությունը կարելի է հաստատել ըստ սուլֆատ իոնի՝ բարիումի քլորիդի լուծույթով:

➤ Խինոզոլը նատրիումի կարբոնատի լուծույթի հետ փոխազդելիս առաջացնում է նստվածք՝ 8-օքսիխինոլին, որը լուծվում է ազոանյութի ավելցուկում՝ առաջացնելով ջրում լուծվող նատրիումի 8-օքսիխինոլինատ:



➤ Երրորդային ազոտի ատոմի առկայության պատճառով խինոզոլը փոխազդում է ալկալոիդային նստեցնող ազոանյութերի՝ Վագների, Մայերի, Դրագենդորֆի, պիկրինաթթվի, կալիումի դիքրոմատի լուծույթի հետ (դեղին գույնի նստվածք)՝ առաջացնելով նստվածքներ:

➤ Նիտրօքսոլինի նիտրոխումբը վերականգնելուց հետո կարելի է իրականացնել դիագնոստիկական և ազոգուգակցման ռեակցիաներ հետևյալ

ազդանյութերով՝ NaNO_2 , HCl , β -նավթոլի հիմնային լուծույթ: Առաջանում է կարմրանարնջագույն գունավորում:

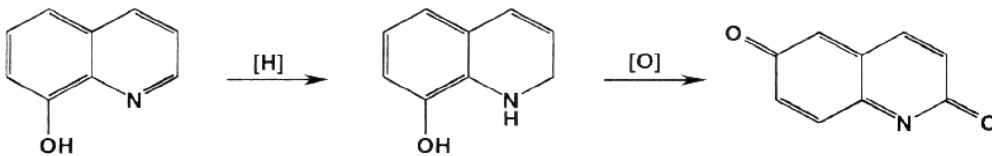
➤ Նիտրոքսուլինում նիտրոխամֆի առկայությունը կարելի է բացահայտել նաև դիֆենիլամինով ծծմբական թթվի առկայությամբ (կապույտ գունավորում):

➤ Նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթի հետ նիտրոքսուլինն առաջացնում է կարմրանարնջագույն աղ:

➤ Խինոզոլը և նիտրոքսուլինը մետաղների կատիոնների (Mg^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Al^{3+}) հետ առաջացնում են կայուն կոմպլեքսներ:

Այդ է պատճառը, որ վիրահատական գործիքները սրանցով ախտահանել չի կարելի:

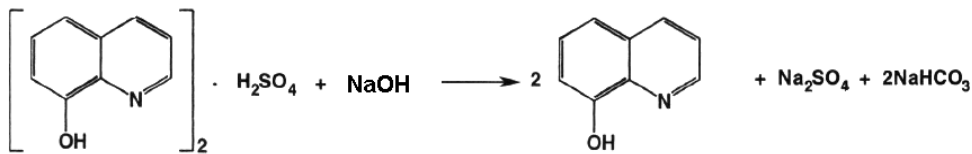
➤ 8-օքսիխինոլինի ածանցյալները նոսր աղաթթվի և ցինկի փոշու առկայությամբ հիդրվում են՝ առաջացնելով դիհիդրոածանցյալներ: Բրոմաջրի կամ պերհիդրոլի ավելացումից առաջանում են խինոլիդային կառուցվածքով կարմրամանուշակագույն միացություններ՝



Պղնձի սուլֆատի լուծույթի ավելացումից (մեկ կաթիլ) ռեակցիան արագանում է:

Քանակական որոշումը

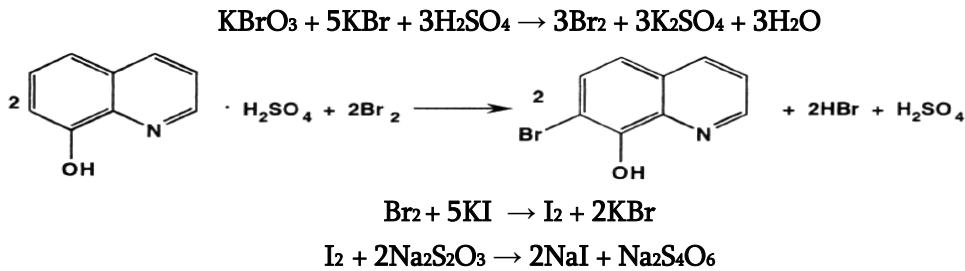
Խինոզոլի քանակը որոշում են *չեզոքացման եղանակով*: Որպես տիտրանտ վերցվում է 0,1 Մ նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթը: Տիտրումը կատարում են քլորոֆորմի առկայությամբ, ինդիկատորը ֆենոլֆտալեինն է:



➤ Խինոզոլը քանակապես որոշում են *կոմպլեքսաչափությամբ*: Խինոզոլ սուլֆատից 0,1 Մ նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով ստանում են խինոզոլի հիմնային ձևը, որը լուծում են էթանոլում (60°C) և նստեցնում են լուծույթից ցինկի սուլֆատի ավելցուկով: Առաջացած նստվածքը լուծում են քլորոֆոր-

մում, ավելացնում են ջուր և ցինկի սուլֆատի ավելցուկը տիտրում 0,1Մ տրիլոն Բ-ի լուծույթով: Որպես ինդիկատոր վերցվում է էրիոքրոմ սև Տ:

➤ Խինոզոլի քանակը որոշում են նաև **հետադարձ բրոմատաչափական եղանակով**: Առաջանում է 7-բրոմաձանցյալ: Կալիումի բրոմատի (0,1 Մ լուծույթ) ավելցուկը կալիումի բրոմիդի առկայությամբ որոշվում է յոդաչափությամբ:



➤ Նիտրոքսոլինը և քլորիսինալոլը քանակապես որոշում են թթվահիմնային տիտրմամբ անջուր միջավայրում:

Քանակական վերլուծությունն իրականացնում են սառցային քացախաթթվում և տիտրում են 0,1 Մ քլորաթթվով:

Նիտրոքսոլինի որոշումը կատարում են մրջնաթթվի առկայությամբ և որպես ինդիկատոր վերցվում է կանաչ մալախիտը, իսկ քլորիսինալոլի համար՝ բյուրեղային մանուշակագույնը:

Խինոզոլը (Chinosolum) կիրառվում է որպես հականեխիչ միջոց:

Դեղաձևը՝ դեղահաբեր՝ 0,1 գ:

Դրա հալոգենաձանցյալը՝ քլորիսինալոլը, ցուցաբերում է հականեխիչ, հակամակարոնձային, հակասնկային բարձր ակտիվություն:

Դեղաձևերը՝ լուծույթներ, ցանափոշի, քսուք, մումիկ:

Նիտրոքսոլին (Nitroxolinum - 5-NOK)

Հակամանրէային միջոց է: Կիրառվում է միզասեռական ուղիների վարակների բուժման և կանխարգելման համար:

Դեղաձևերը՝ դեղահատեր, 0,058 գ:

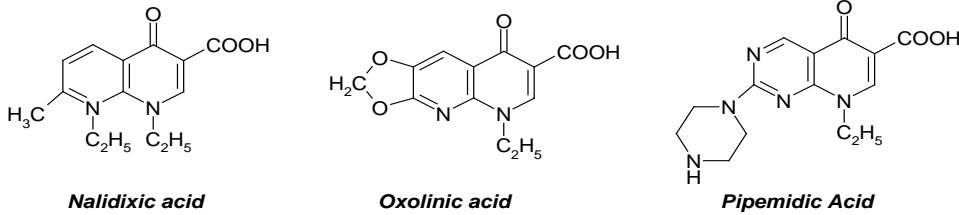
Սակայն հիդրոքսիլինոլինները ունենալով հզոր մանրէասպան հատկություն, դրսևորում են թունավոր հատկություններ և ներկայումս արգելված են բազմաթիվ երկրներում:

Ուրեմն անհրաժեշտ էր ներմուծել թունավոր հատկությունները մեղմող խմբավորումներ (կարբոքսիլ խումբ), հեռացնել կամ համարժեք ֆունկցիոնալ խմբերով փոխարինել հալոգենի ատոմները՝ չդիպչելով մոլեկուլի

այն մասին, որով պայմանավորված է ակտիվությունը և նրա մանրէասպան հատկությունը:

1962թ. ի հայտ եկավ **նալիդիքսաթթուն (nalidixilic acid, negram nevigramon)**, որն ակտիվ է գրամբացասական մանրէների, աղիքային ցուպիկի, որովայնային դիզենտերիայի, տիֆի հարուցիչի նկատմամբ:

Կիրառվում է նաև միզուղիների վարակների ժամանակ: Սակայն այս մոլեկուլը ևս օժտված է կողմնակի ազդեցությամբ, իսկ ամենամեծ թերությունը մանրէների արագ կայուն ձևերի վերածվելն է:



Օքսոլինաթթուն (oxolinic acid, gramurin) in vitro փորձարկումների ժամանակ ակտիվությամբ 2 անգամ գերազանցում է նախորդին:

Պիպեմիդինաթթուն (pipemidic acid, palin) ակտիվ է նաև *pseudomonas* տիպի մանրէների նկատմամբ: Դա, ըստ երևույթին, պայմանավորված է մոլեկուլում պիպերազինային խմբավորման առկայությամբ:

Սակայն ստացված արդյունքները չարդարացրին մեծ սպասումները:

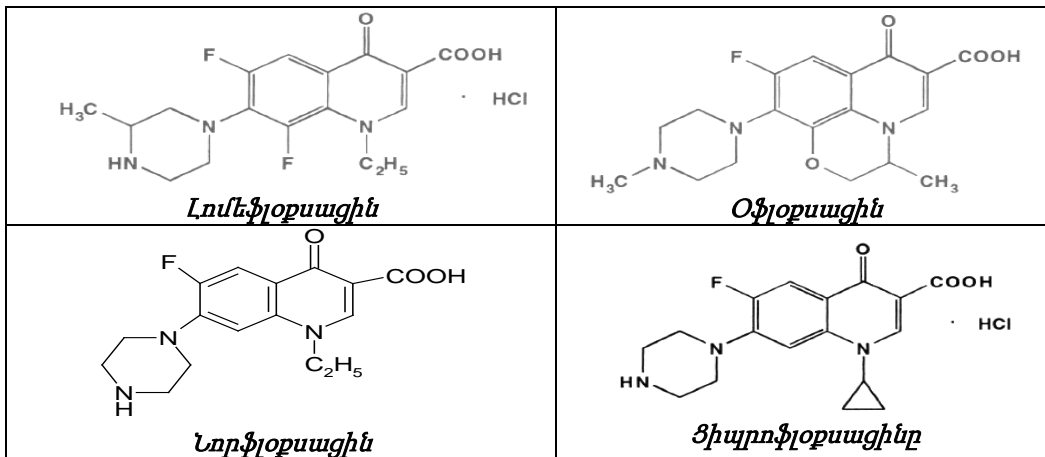
Դեղագետները որոշեցին մոլեկուլ ներմուծել նոր հալոգեն՝ ֆտոր, որով և սկիզբ դրվեց նոր, հակամանրէային լայն ոլորտի լավ ֆարմակակինետիկական բնութագրերով օժտված ֆտորիսինոլոնների, որոնք ԱՀԿ-ի առաջարկով դասվեցին հակաբիոտիկների շարքը:

Ֆտորիսինոլոնները լավ ներծծվում են մարսողական համակարգում, և 1-3 ժամվա ընթացքում արյան մեջ ստեղծվում է առավելագույն խտություն:

Սննդի առկայությունը որոշ չափով դանդաղեցնում է ներծծումը, Mg-ի ու Al-ի հիդրօքսիդներ պարունակող անտացիդները ադսորբում են այդ մոլեկուլներին և 90%-ով իջեցնում են կենսաբանական մատչելիությունը (Oxolinic acid):

Ֆտորիսինոլոնները օրգանիզմից հեռացվում են հիմնականում երիկամների միջոցով:

Ակտիվ են գրեթե բոլոր գրամդրական ու գրամբացասական մանրէների նկատմամբ: Ակտիվությամբ մոտ 20 անգամ գերազանցում են նալիդիքսաթթվին:



Լոմեֆլօքսացինը ստանում են 3-քլոր-2,4-դիֆտորանիլինի ու էթօքսիմեթիլեն մալոնաթթվական դիէթիլ էսթերի կոնդենսմամբ:

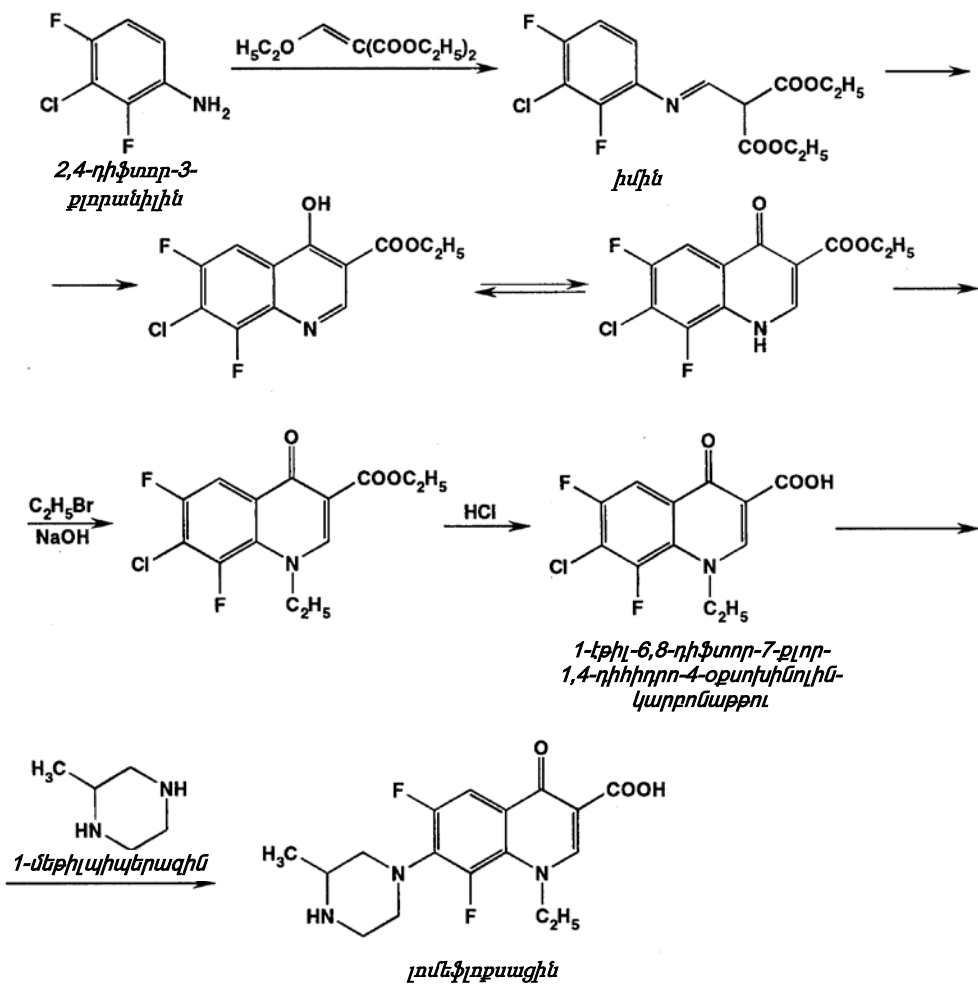
Ստացված 7-քլոր-6,8-դիֆտոր-1,4-դիհիդրո-4-օքսիլիսինոլին-3-կարբոնաթթվի էթիլ-էսթերը էթիլբրոմիդի հետ հիմնային միջավայրում ենթարկվում է N-ալկիլացման, որից հետո հիդրոլիզում են էսթերային խումբը, և 1-մեթիլպիպերազինի հետ փոխազդելով՝ 7-րդ դիրքի քլորը փոխարինվում է մեթիլ պիպերազիլ խմբով:

Ցիպրոֆլօքսացինը ստացվում է նախորդի նման: Ստանալու համար վերցնում են 3-քլոր-ֆտորանիլինը և կատարում են սինթեզի նույն փուլերը՝ միայն էթիլբրոմիդի փոխարեն N-ալկիլացման համար վերցվում է ցիկլոպրոպիլլոդի: Ֆտորիսինոլոնների սինթեզի ընթացքում առաջանում են բազմաթիվ ոչ ակտիվ ու վտանգավոր ածանցյալներ, որոնց գումարային պարունակությունը չպետք է գերազանցի 2%-ը: Ցիպրոֆլօքսացինի դեպքում դրանք հիմնականում հինգն են: Որոշվում են քրոմատագրական եղանակով և չափավորված են:

1989թ. ԱՄՆ-ում ցիպրոֆլօքսացինը 4-րդ ամենակիրառական հակաբիոտիկն էր, որի լայն ճանաչման պատճառներից մեկը հզոր մարկետինգն էր:

1988թ. ԱՄՆ-ի բժշկական հանդեսներում ցիպրոֆլօքսացինը 2-րդ ամենագովազդվող դեղն էր:

1990թ. հակաբիոտիկների վաճառքի համաշխարհային շուկայում ցեֆալոսպորինները կազմում էին 38%, պենիցիլինները՝ 10%, ֆտորիսինոլոնները՝ 15%, մակրոլիդները՝ 5,5%:



Ֆտորիսինոլինների դեղաբանական ազդեցությունը խստորեն կախված է դրանց քիմիական կառուցվածքից: Այսպես, լոմեֆլոքսացինում երկու ատոմ ֆտորի առկայությունը (6, և 8-րդ տեղերում) նպաստում է դեղի ավելի ակտիվ և երկարատև ազդեցությանը:

Լոմեֆլոքսացինը դանդաղ է դուրս գալիս օրգանիզմից և այդ պատճառով բավական է ընդունել օրը մեկ անգամ:

Ցիպրոֆլոքսացինի մոլեկուլում խինոլինային միջուկում 1-ին դիրքում ցիկլոպրոպիլ ռադիկալի առկայությունը մեծացնում է դեղի ակտիվությունը 3-8 անգամ:

Ի տարբերություն մյուս ֆտորիսինոլինների՝ օֆլոքսացինը իր մոլեկուլում ունի մեթիլօքսազինային միջուկ: Այդպիսի քիմիական կառուցվածքը

լայնացրեց նրա հակաբակտերային ազդեցությունը՝ առավելապես գրամբացասական մանէների վրա:

Ֆտորիսինոլոնները ունենալով յուրատեսակ ազդեցության մեխանիզմ, մանրէների բջիջում արգելակում են նրա մեջ պարունակող ֆերմենտը՝ ԴՆԹ-հիդրազան:

Ֆտորիսինոլոններն ակտիվ են գրեթե բոլոր գրամդրական ու գրամբացասական մանէների նկատմամբ:

Կիրառվում են շնչառական ուղիների, մարսողական համակարգի, աչքի, մաշկի, փափուկ հյուսվածքների, ոսկրերի, հոդերի վարակների, պերիտոնիտի, սեպսիսի բուժման նպատակով:

Բետալակտամիդների հետ զուգակցելիս նկատվում է սիներգիզմի երևույթ, լեոմիցետինի, տետրացիկլինների, ռիֆամպիցիլինի հետ՝ ներհակորդություն ու ֆտորիսինոլոնների նկատմամբ մանրէների կայուն ձևերի արագ գոյացում:

Փորձակենդանիների վրա կատարված փորձերը ցույց են տվել, որ ֆտորիսինոլոնները խոչընդոտում են աճառային հյուսվածքի զարգացումը, որի պատճառով այդ պատրաստուկները չեն կարող կիրառվել մանկաբուժության մեջ:

Ենթադրվում է, որ մետաղների երկվալենտ կատիոնների հետ խելատներ առաջացնելով՝ օրգանիզմին զրկում են կատիոններից, որոնք անհրաժեշտ են աճառային հյուսվածքների զարգացման համար:

Ցիպրոքլօքսացինը (Ciprofloxacin) կազմված է թույլ դեղնավուն երանգով սպիտակ բյուրեղներից: Ամֆոտեր է՝ լուծվում է թթվային ու ալկալիական լուծույթներում: Դանդաղ լուծվում է ջրում (1:25):

Պահում են լավ փակվող դեղամաններում, լույսից ապահով տեղում:

Դեղաձևերն են՝ դեղահատեր՝ 0,125; 0,25; 0,5 գ; 0,2%-անոց լուծույթ:

Իսկությունը

Ֆտորիսինոլոնների իսկությունը հաստատում են ֆիզիկաքիմիական եղանակներով՝

- Սպեկտրալուսաչափություն (ԲԿ և ՈւՄ-լուսակներ):
- Քրոմատագրություն:
- Միացության հանքայնացումից հետո ֆտորիդ իոնը բացահայտում են կալցիումի քլորիդի լուծույթից առաջացած սպիտակ նստվածքով (CaF₂):
- Երկաթի (III) աղերի հետ առաջացնում է գունավոր կոմպլեքսներ:

➤ Հիդրոքլորիդների դեպքում (ցիպրոֆլօքսացինի, լումեֆլօքսացինի) բացահայտում են քլորիդ իոնը արծաթի նիտրատի լուծույթով:

Քանակական որոշումը

Օֆլոքսացինի քանակական որոշման համար առաջարկվում է թթվահիմնային տիտրում անջուր միջավայրում (սառցային քացախաթթու):

Համարժեքության կետը որոշում են պոտենցաչափական եղանակով:

Ցիպրոֆլօքսացին հիդրոքլորիդի քանակը որոշում են՝

- ԲԱՀՔ եղանակով,
- հաբերում՝ սպեկտրալուսաչափությամբ:

Հակամանրեային դեղեր Նիտրոֆուրանի ածանցյալներ

Նիտրոֆուրանի ածանցյալներից են նիտրոֆուրալը-ֆուրացիլինը, ֆուրազիդինը-ֆուրազինը, նիտրոֆուրանտոինը-ֆուրադոնինը, ֆուրազոլիդոնը և նիֆուրտիմոքսը:

Նիտրոֆուրանի ածանցյալները հայտնաբերվել են Ստիլմանի կողմից 1943թ., սինթեզվել են Hayes-ի կողմից 1952թ. և հետազոտվել են Mintzer-ի կողմից 1953թ.:

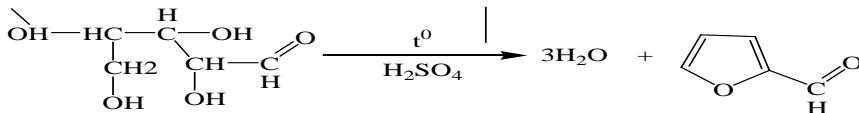
Նիտրոֆուրանի ածանցյալներն ունեն ազդման լայն ոլորտ՝ ակտիվ են և՛ գրամդրական և՛ գրամբացասական, ինչպես նաև այն մանրէների հանդեպ, որոնք կայունություն ունեն հակաբիոտիկների և սուլֆանիլամիդների դեմ: Այս դեղերը հիմնականում օգտագործվում են միզասեռական, որոշ մասը աղիքայինի վարակիչ հիվանդությունների ժամանակ: Ֆուրադոնինը հիմնականում օգտագործում են ցիստիտի, պիելոնեֆրիտի, ուրետրիտի բուժման նպատակով: Այս խմբի ածանցյալները (նիֆուրտիմոքս-լամպիտ, նիտրոֆուրալ-նիտրոֆուրազոն-ամիֆուր-ֆուրացիլին) ցուցաբերում են նաև հակասնկային և հակապրոտոզային՝ հակատրիխոմոնադային ակտիվություններ: Ֆուրացիլինը օգտագործվում է այրվածքների և մաշկի վարակիչ հիվանդությունների ժամանակ 0,02%-անոց ջրային և 0,066%-անոց սպիրտային լուծույթների ու 0,2%-անոց քսուլի ձևով: Ֆուրազիդինը կիրառվում է վերքերի և այրվածքների լվացումների համար 1:13000 նոսրացմամբ, աչքի կաթիլների ձևով:

Ցուցաբերում են բազմաթիվ կողմնակի երևույթներ, որոնցից են ստամոքսաղիքային խանգարումները, գերզգայունությունը, ալերգիկ ռեակցիաներ: Այս պատրաստուկները չի կարելի օգտագործել ալկոհոլի ընդունման դեպքում, քանի որ դրանք օրգանիզմում արգելակում են ալդեհիդ-դեհիդրոզենազա ֆերմենտը: Այդ պատճառով ֆուրազոլիդոնը կիրառվում է նաև ալկոհոլիզմի բուժման նպատակով, երբ անզոր են այլ դեղերը կամ որոշ պատճառներով հակացուցված են:

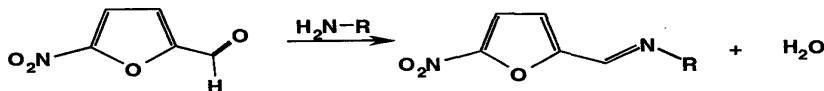
Քիմիական տեսակետից այս միացությունները կարելի է ներկայացնել որպես Շիֆի հիմքեր՝ առաջացած 5-նիտրոֆուրֆուրոլի և համապատասխան ամինումիացության կոնդենսացումից: Ֆուրանը հինգանդամանի օղակ է թթվածնի հետերոատոմով, որը իր հատկություններով նմանվում է արոմատիկ միացություններին:

Ստացումը

5-նիտրոֆուրանի սինթեզի ելանյութը ֆուրֆուրոլն է, որը ստանում են փայտամշակման թեփոնները (պարունակում է պենտոզներ և պենտոզաններ) նոսր ծծմբական թթվով մշակելուց: Ստացված ֆուրֆուրոլի նիտրացումից (քացախանիդրիդի առկայությամբ և թթվային հիդրոլիզից հետո) ստացվում է 5-նիտրոֆուրֆուրոլը, որը հետագայում կոնդենսվում է առաջնային ամինա խումբ պարունակող նյութերի հետ՝ առաջացնելով նիտրոֆուրանի ածանցյալներ:



Ֆուրֆուրոլ դիացետատ-5-նիտրոֆուրֆուրոլ 5-նիտրոֆուրֆուրոլ



5-նիտրոֆուրֆուրոլը կոնդենսացնում են՝

- ֆուրացիլինի դեպքում սեմիկարբազիդի հետ,
- ֆուրադոնինի դեպքում 1-ամինահիդանտոինի հետ,
- ֆուրազոլիդոնի դեպքում 3-ամինա-օքսազոլիդոն-2 հետ:

Ֆիզիկական հատկությունները.

✓ Դեղին կանաչավուն երանգով, առանց հոտի, բյուրեղային փոշիներ են:

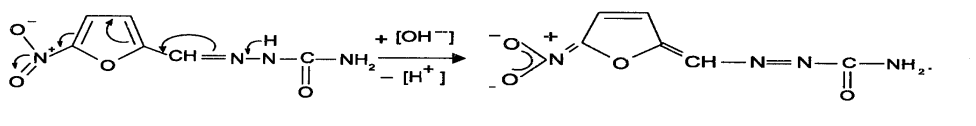
✓ Գրեթե չեն լուծվում ջրում և էթանոլում: Ֆուրացիլինը եռացող ջրում լուծվում է (1:5000 հարաբերությամբ):

✓ Բնորոշ են կլանումները ՈՒՄ և ԻԿ-մարզերում:

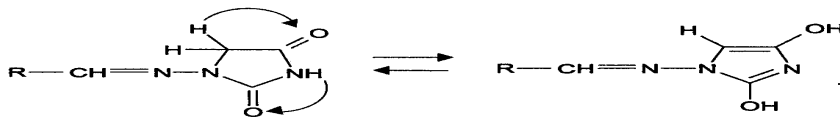
Թթվահիմնային հատկությունները, իսկության որոշման եղանակները

Այս խմբի պատրաստուկները ցուցաբերում են թթվային հատկություններ: Ֆուրացիլինի թթվային հատկությունները պայմանավորված են մոլեկուլում առկա նիտրո խմբի և նաև սեմիկարբազիդի մնացորդի իմիդային խմբի շարժուն ջրածնի ատոմով:

➤ 5-նիտրոֆուրանի ածանցյալները նիտրո խմբի հաշվին հիմնային միջավայրում առաջացնում են ացիադ:



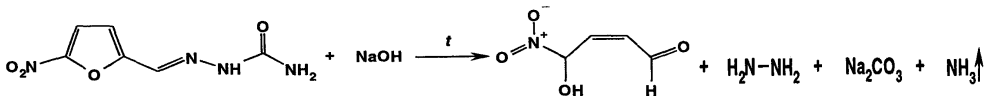
Ֆուրադոնինը ցուցաբերում է թթվային հատկություններ ի հաշիվ կետո-էնոլային և լակտիմ-լակտամային տաուտոմերիաների հիդանտոյինի օղակում:



Ֆուրազինը ցուցաբերում է միայն լակտիմ-լակտամային տաուտոմերիա, իսկ ամենաթույլ թթվային հատկություններով այս խմբում օժտված է ֆուրազոլիդոնը:

Ի հաշիվ թթվային հատկությունների՝ այս պատրաստուկները լուծվում են հիմքերի լուծույթներում:

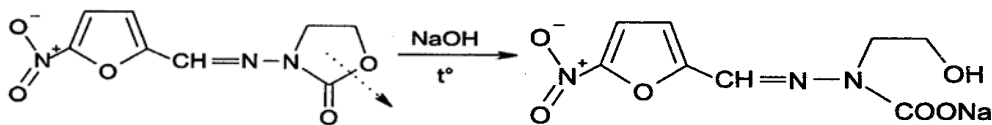
➤ Այս խմբի պատրաստուկների իսկության որոշման խմբակային ազդանյութը NaOH-ի ջրային լուծույթն է: Ընդ որում՝ առաջացող նյութերի կառուցվածքը պայմանավորված է NaOH-ի լուծույթի կոնցենտրացիայից, ռեակցիայի պայմաններից, ջերմաստիճանից: Օրինակ՝ ֆուրազիլինը նոսր հիմնային լուծույթներում առաջացնում է ացիադ, որը ունի մուգ նարնջակարմիր գունավորում: Տաքացման պայմաններում խիտ հիմքի լուծույթում տեղի է ունենում ֆուրանի օղակի ճեղքում, և առաջանում են նատրիումի կարբոնատ, հիդրազին և ամոնիակ. վերջինս որոշում են թրջված լակմուսի թղթի գույնի փոփոխությամբ:



Ֆուրադոնինը նոսր հիմնային լուծույթներում, ի հաշիվ հիդանտոինային օղակի տաուտոմեր փոխարկման, սենյակային ջերմաստիճանում առաջացնում է մուգ շագանակագույն ացիադ:



Ֆուրազոլիդոնը նույն պայմաններում, ի հաշիվ լակտոնային օղակի ճեղքման, միայն տաքացնելիս առաջացնում է գորշ գունավորում:



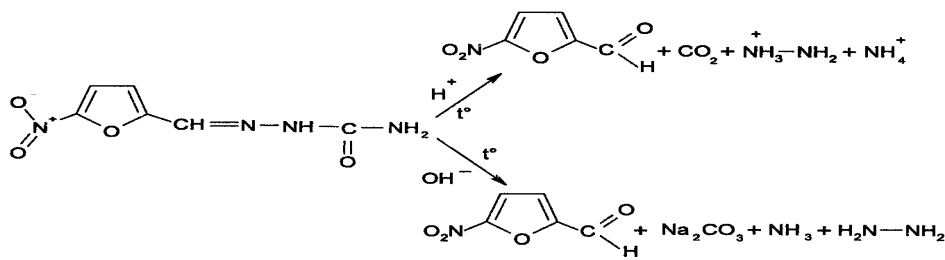
➤ Ֆուրազոլիդոնը և ֆուրադոնինը, փոխազդելով կալիումի հիդրոքսիդի սպիրտային լուծույթի հետ, անջուր պրոտոֆիլ միջավայրում (դիմեթիլֆորմամիդ) առաջացնում են գունավոր արգասիքներ:

➤ Բնորոշ գունային ռեակցիաներ են տալիս նիտրոֆուրանի ածանցյալները KOH-ի սպիրտային լուծույթի հետ ացետոնի միջավայրում՝ ֆուրացիլինը տալիս է մուգ կարմիր գույն, ֆուրադոնինը՝ կանաչադեղնավուն, որը փոխակերպվում է գորշ նստվածքի, ֆուրազոլիդոնը՝ աստիճանաբար առաջացող կարմիր գունավորում, իսկ ֆուրագինը՝ կարմիր գունավորում և կարմիր նստվածք:

➤ Փոխազդում են ծանր մետաղների իոնների հետ (Ag^+ , Co^{2+} , Cu^{2+}) թույլ հիմնային միջավայրում՝ առաջացնելով կոմպլեքս միացություններ:

Հիդրոլիտիկ ճեղքման ռեակցիաները

Հիդրոլիտիկ ճեղքման ռեակցիաները պայմանավորված են այս խմբի միացություններում ազոմեթինային, ամիդային և բարդ եթերային խմբավորումների առկայությամբ: Այս ռեակցիաներն օգտագործվում են ֆուրացիլինի տարբերակման համար: Հիդրոլիզը ընթանում է և՛ թթվային, և՛ հիմնային միջավայրում:

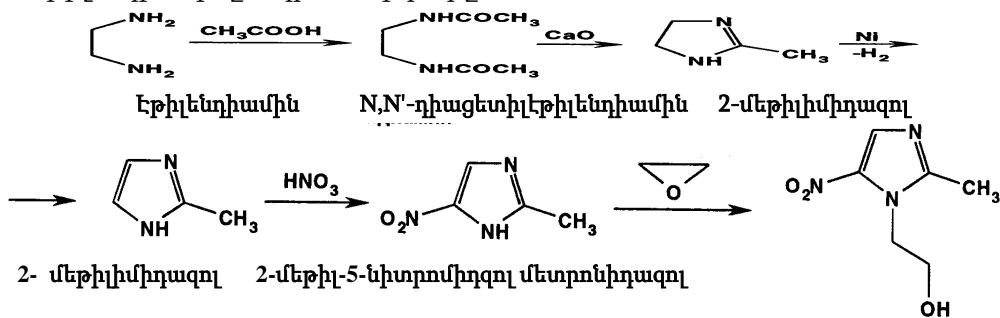


➤ Ֆուրացիլինի, ֆուրադոնինի և ֆուրազոլիդոնի համար ընդհանուր հաստատման ռեակցիա է նրանց լուծույթների եռացնելը դիմեթիլֆորմամիդի միջավայրում 2,4-դինիտրոֆենիլհիդրագինի և 2 Մ քլորաջրածնական թթվի հետ, որի ժամանակ առաջանում է 2,4-դինիտրոֆենիլհիդրագոնի նստվածք (հալման ջերմաստիճանը՝ 273°C):

➤ Ֆուրացիլինի լուծույթին դիմեթիլֆորմամիդում նատրիումի նիտրոպրուսիդի լուծույթ ավելացնելիս հիմնային միջավայրում առաջանում է կարմիր գունավորում, նույն պայմաններում ֆուրադոնինը առաջացնում է դեղին, իսկ ֆուրազոլիդոնը՝ կանաչ գունավորում:

Մտացումը

Մետրոնիդազոլի և իմիդազոլի այլ ածանցյալների սինթեզի էլանյութ են էթիլենդիամինը և դրա ամիդները:



Ֆիզիկական հատկությունները

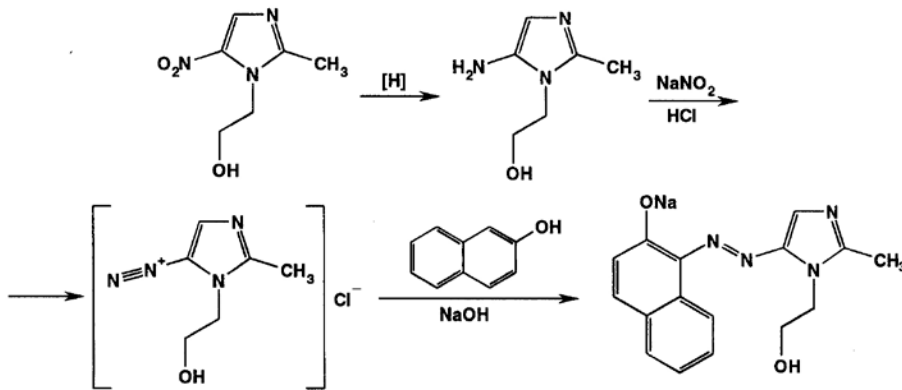
Սպիտակ բյուրեղային փոշիներ են (մետրոնիդազոլը՝ կանաչավուն երանգով), վատ են լուծվում ջրում: Բնորոշ են կլանումները ԻԿ- և ՈւՄ-մարզերում: Մետրոնիդազոլը շատ լուսազգայուն է:

Իսկության որոշման եղանակները

➤ Այս խմբի դեղերը ցուցաբերում են հիմնային հատկություններ: Այդ պատճառով փոխազդում են ալկալոիդային նստեցնող ազդանյութերի հետ՝ առաջացնելով անլուծելի կոմպլեքս միացություններ:

➤ Մետրոնիդազոլի իսկության որոշումը իրականացնում են նաև ԻԿ-սպեկտրալուսաչափությամբ KBr-ի հետ տարբետավորումից հետո:

➤ Մետրոնիդազոլի որոշման բնորոշ եղանակ է նիտրոխմբի վերականգնումից հետո ազոներկի առաջացման ռեակցիան:



Քանակական որոշման եղանակները

➤ Թթվահիմնային տիտրում սառցային քացախաթթվի անջուր միջավայրում, ինդիկատոր՝ բյուրեղային մանուշակագույն և տիտրանտ՝ քլորաթթու:

➤ Ֆիզիկաքիմիական եղանակներ (ՈԻՄ-սպեկտրալուսաչափություն, լուսագունաչափություն):

Պերօքսիդներ

Այս խմբին են պատկանում հետևյալ պատրաստուկները՝

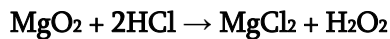
Sol.Hydrogenii peroxydi concentrate՝ ջրածնի պերօքսիդի խիտ լուծույթը՝ պերհիդրոլը (30%-անոց):

Sol.Hydrogenii peroxydi diluta՝ ջրածնի պերօքսիդի նոսր լուծույթը (3%-անոց):

Magnesii peroxidum՝ մագնեզիումի պերօքսիդ՝ մագնեզիումի օքսիդի և պերօքսիդի խառնուրդ (25% MgO₂):

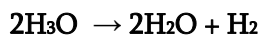
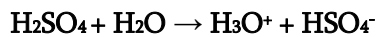
Hydroperitum (հիդրոպերիտ)՝ միզանյութի և ջրածնի պերօքսիդի կոմպլեքսային միացություն (33-35% H₂O₂):

Ջրածնի պերօքսիդը (H₂O₂) անգույն հեղուկ է՝ 152°C եռման ջերմաստիճանով: Ցուցաբերում է թույլ թթվային հատկություններ: Աղերը անկայուն են և թթուների ազդեցությունից քայքայվում են՝ անջատելով ջրածնի պերօքսիդ:



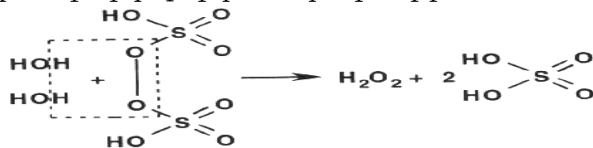
Այս ռեակցիան կատարվում է նաև մարդու ստամոքսում:

Արդյունաբերության մեջ ջրածնի պերօքսիդը ստացվում է էլեկտրոլիզով (5-8°C) 40-68%-անոց ձմբական թթվի էլեկտրոլիզով:



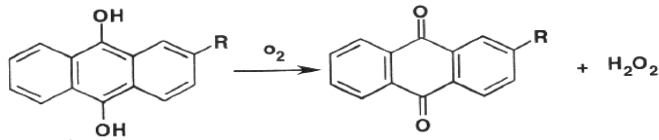
Կատոդ	Անոդ
$2\text{H}_3\text{O}^+ + 2e \rightarrow 2\text{H}_3\text{O}$	$2\text{HSO}_4^- - 2e \rightarrow 2\text{HSO}_4$
$2\text{H}_3\text{O} \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\uparrow$	$2\text{HSO}_4 \rightarrow \text{H}_2\text{S}_2\text{O}_8$

Առաջացած թթուն վակուումում տաքացնելիս (70-75°C) քայքայվում է՝ առաջացնելով ջրածնի պերօքսիդ և ձմբական թթու:



Ստացված պերօքսիդի նոսր լուծույթը վակուումում թորելով՝ խտացնում են և ստանում 30-60%-անոց լուծույթ:

Ներկայումս ջրածնի պերօքսիդը արդյունաբերական եղանակով ստանում են ալկիլանտրահիդրոխինոնից՝ օդում ինքնաօքսիդացման միջոցով:



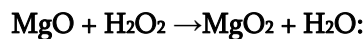
Ջրածնի պերօքսիդը սովորական ջերմաստիճանում կայուն է մաքուր վիճակում և ջրային լուծույթներում:

Լույսը, ծանր մետաղների աղերը, մանգանի դիօքսիդը, ալկալիների հետքերը, օքսիդիչներն ու վերականգնիչները կտրուկ արագացնում են դեղապատրաստուկի քայքայումը: Մեծ խտությամբ լուծույթների դեպքում կարող է տեղի ունենալ պայթյուն:

Ջրածնի պերօքսիդի քայքայմանը նպաստում են նաև ֆերմենտները (կատալազա, պերօքսիդազա), որոնցով հարուստ են արյունը, թուփը և այլ կենսաբանական հեղուկները: Իսկ ֆոսֆորական թթուն, օքսալաթթուն, բարբիտուրաթթուն, միզաթթուն, միզանյութը, բարբիտալը, նատրիումի բենզոյատը, ագետանիլիդը արգելակողներ են (ինհիբիտորներ) և օգտագործվում են ջրածնի պերօքսիդի քայքայումը կանխելու համար: Ջրածնի պերօքսիդի 3%-անոց լուծույթը պարունակում է 0,05%-անոց ագետանիլիդ (ՊԴ):

Ագետալինիդը որոշելու համար այն ենթարկում են հիդրոլիզի և առաջացած անիլինը ենթարկում դիազոտացման (ստացվում է դիազոներկ):

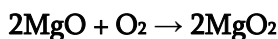
Magnesii peroxydum-ը ստանում են մագնեզումի օքսիդի և ջրածնի պերօքսիդի փոխազդեցությունից (7-8°C).



Ստացված խառնուրդը (25% MgO₂ և 75% MgO) լվանում են սպիրտով և չորացնում վակուումում /45-50°C/:

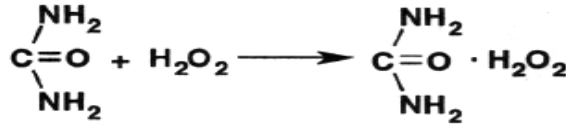
- Մագնեզիումի պերօքսիդը ստանում են նաև մագնեզիումի քլորիդի և ջրածնի պերօքսիդի լուծույթի էլեկտրոլիզից:

- Ստանում են մագնեզիումի օքսիդի օքսիդացումից (500°C):



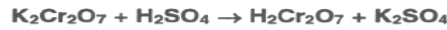
Պատրաստուկը ջրում գործնականորեն չլուծվող սպիտակ բյուրեղային փոշի է:

Hydroperitum պատրաստուկը ջրածնի պերօքսիդի և միզանյութի համամոլյար քանակների փոխազդեցությունից կիրտոնաթթվի առկայությամբ (կոնսերվանտ) ստացված նյութն է (33-35% H₂O₂):



Իսկությունը: Ջրածնի պերօքսիդը ցուցաբերում է օքսիդիչ և վերականգնիչ հատկություններ, որն էլ օգտագործվում է դրա որակական և քանակական վերլուծությունում:

➤ Ջրածնի պերօքսիդի բնորոշ ռեակցիան ծծմբական թթվի առկայությամբ եթերի միջավայրում (որտեղ պերօքսիդները համեմատաբար կայուն են) կալիումի բիքրոմատի հետ փոխազդեցությունն է, որի հետևանքով եթերային շերտը կապտում է (պերօքսիդների խառնուրդ):



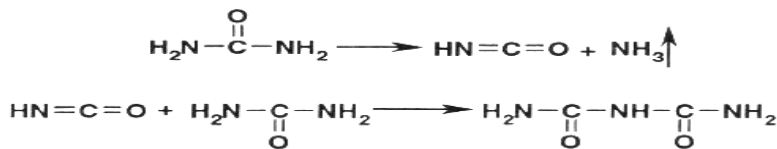
Այս պերօքսիդները խիստ անկայուն են, ջրային միջավայրում արագ քայքայվում են՝ գունափոխվելով կանաչ գույնի եռավալենտ քրոմի միացությունների:

➤ Mg²⁺ իոնի առկայությունը *Magnesii peroxidum*-ում բացահայտվում է հիդրոֆոսֆատի դինատրիումական աղի լուծույթով ամոնիակաջրի միջավայրում՝ ամոնիումի քլորիդի առկայությամբ: Առաջանում է սպիտակ նստվածք՝ ամոնիումի մագնեզիումի ֆոսֆատ:

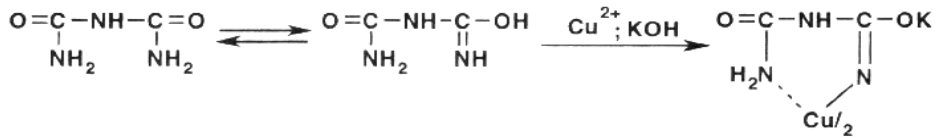


➤ Հիդրոպիրիտի լուծույթում միզանյութը բացահայտում են բիուրետային ռեակցիայով:

Միզանյութը 150-160°C-ում դանդաղ տաքացնելիս առաջացնում է իզոցիանային թթու, որը փոխազդելով միզանյութի հետ՝ առաջացնում է բիուրետ:

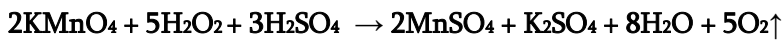


Բիուրետը փոխազդելով հիմնային միջավայրում պղնձի (II) աղերի հետ, առաջացնում է ներկումպլեքսային մանուշակագույն միացություն:



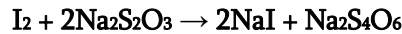
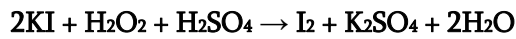
Քանակական որոշումը իրագործվում է ջրածնի պերօքսիդի պինդ կամ հեղուկ դեղապատրաստուկների օքսիդիչ կամ վերականգնիչ հատկությունների հիման վրա.

➤ **Պերմանգանատաչափությամբ** (ՊԴ), թթվային միջավայրում մինչև թույլ վարդագույն գունավորումը:



Պատրաստուկը պարունակում է 2,7-3,3%-անոց ջրածնի պերօքսիդ:

➤ **Յոդաչափությամբ.**



➤ Մագնեզիումի պերօքսիդը քանակապես որոշում են **պերմանգանատաչափությամբ**:

➤ Հիդրոպերիտը քանակապես որոշում են **յոդաչափությամբ**. Դրա 1 հաբը (1,5 գ) պետք է պարունակի 0,48 գ-ից ոչ պակաս ջրածնի պերօքսիդ, որը համարժեք է 15 մլ 3%-անոց ջրածնի պերօքսիդի լուծույթին:

Ջրածնի պերօքսիդի 3%-անոց լուծույթը **պահվում է** հղկված ապակյա խցաններով սրվակներում՝ գով, մութ տեղում:

Պինդ դեղապատրաստուկները պահվում են չոր, մութ տեղում, լավ փակված դեղամաններում, սենյակային ջերմաստիճանում:

Ջրածնի պերօքսիդի լուծույթը հականեխիչ, գունազրկող (պիգմենտազրկող) միջոց է:

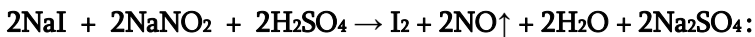
Նշանակվում է լվացումների, ողողումների համար՝ նախապես նոսրացնելով մինչև 0,25%:

Մագնեզիումի պերօքսիդը **կիրառվում է** աղեստամոքսային հիվանդությունների ժամանակ՝ որպես անտացիդ և հականեխիչ միջոց:

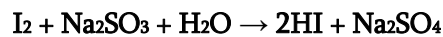
Յոդի դեղապատրաստուկներ

Յոդի ստացման հումք են հանքաջրերը և ծովային ջրիմուռները (վերջիններս պարունակում են 0,5% յոդ), չիլիական բորակը յոդատների տեսքով պարունակում է մինչև 0,3 % յոդ:

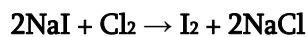
1924-1926թթ. Օ.Յ. Մազիդսոնը առաջարկեց հանքաջրերից յոդի ստացման արդյունաբերական եղանակ: Հանքաջրերը մաքրում են նավթից, նավթենային թթուներից, մեխանիկական խառնուրդներից և յոդիդ իոնը օքսիդացնում են նատրիումի նիտրիտով, ծծմբական թթվի առկայությամբ մինչև ազատ յոդի՝



Ստացված յոդը աղտորբում են ակտիվացրած ածխի վրա (յոդի կոնցենտրացիան ավելանում է 200-300 անգամ), որից հետո դետորբում են նատրիումի հիդրօքսիդով կամ նատրիումի սուլֆիտով:



Յոդիտների օքսիդացումը կատարում են տարբեր օքսիդիչներով՝ շատ անգամ քլորով, էլեկտրոլիզով, որից հետո այն սուբլիմացնում են և ստանում մաքուր յոդ:

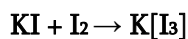


Բժշկության մեջ կիրառում են յոդը և դրա սպիրտային լուծույթները:

Iodium (Յոդ)

Բնորոշ հոտով, մոխրավուն-սև, մետաղական փայլով թերթիկներ կամ բյուրեղներ են:

Ցնդում է, սենյակային ջերմաստիճանում տաքացնելիս անջատվում են մանուշակագույն գոլորշիներ: Շատ քիչ լուծվում է ջրում, ավելի լավ՝ յոդիդների լուծույթներում՝ առաջացնելով կոմպլեքսային պերյոդիտներ:



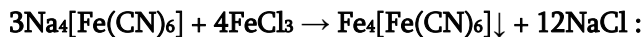
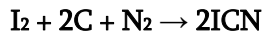
Sol. iodi spirituosa 1, 2, 3, 5, 10% (Յոդի սպիրտային լուծույթ)

Բնորոշ հոտով գորշ-կարմրավուն, թափանցիկ հեղուկներ և արտաքին օգտագործման հականեխիչ միջոցներ են:

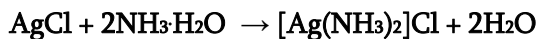
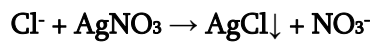
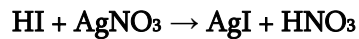
Մոխրացրած ծովային ջրիմուռներից կամ հանքաջրերից ստացված յոդը կարող է աղտոտված լինել շատ վտանգավոր յոդի ցիանիդով, որն ըստ ՊԴ-X-ի՝ հայտնաբերվում է հետևյալ ռեակցիաների օգնությամբ.

➤ Ծծմբային թթվով լուծույթը գունազրկելուց հետո ավելացնում են 1-ական կաթիլ երկաթի (II), (III) սուլֆատների ու 0,5 մլ նատրիումի

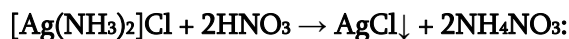
հիդրօքսիդի լուծույթներ և թեթևակի տաքացնում: *Կապույտ գույնի բեռլինյան լազուր* կոլոիդ լուծույթի առաջացումը դեղանյութում ցիանային յոդի առկայության նշան է.



➤ Քլորիդների խառնուրդը հայտնաբերում են յոդի լուծույթը ծծմբային թթվով գունազրկելուց հետո: Այնուհետև ստացված լուծույթին ավելացնում են ավելցուկով ամոնիակաջուր, արծաթի նիտրատի լուծույթով նստեցնում են յոդիդ-իոնը և ֆիլտրում:



Արծաթի քլորիդը լուծվում է ամոնիակաջրում, իսկ յոդիդը՝ ոչ: Ֆիլտրատը ազոտական թթվով թթվեցնելուց ստացված կոմպլեքսը քայքայվում է՝ առաջացնելով թթվային միջավայրում չլուծվող արծաթի քլորիդը.



Քլորիդների պարունակությունը չպետք է գերազանցի 0,02%-ը:

Իսկությունը

➤ Յոդը տարբեր լուծիչներում կարելի է ճանաչել լուծույթների գույնով:

- Թթվածնավոր լուծիչներում (ջուր, եթեր, սպիրտ) յոդի լուծույթները մուգ գորշ գույնի են:

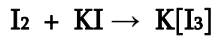
- Անթթվածնավոր լուծիչներում (քլորոֆորմ, քառաքլորածխածին) մանուշակագույն են:

➤ Յոդի և դրա դեղաձևերի իսկությունը հաստատվում է յուրահատուկ ռեակցիայի օգնությամբ՝ *յոդի և օսլայի փոխազդեցությամբ*: Ստացված կապույտ գույնը եռացնելիս անհետանում է, իսկ սառեցնելիս՝ նորից վերականգնվում: Ֆիզիկաքիմիական եղանակներով ապացուցված է, որ կապույտ գույնի օսլայի յոդիդը ներառված միացություն է: Այն առաջանում է օսլայի մոլեկուլի ներքին մղանցքներում յոդի ատոմների ներդրումով (առաջանում

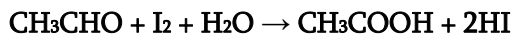
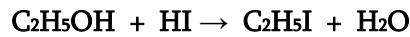
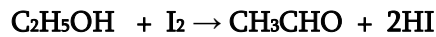
են կլատրասներ), յոդի մոլեկուլի շուրջը առաջանում է պարույր՝ ամեն մի պտույտի վրա 6 գլյուկոզի մնացորդով:

➤ **Յոդի լուծույթը նոսր քլորջրածնական թթվի առկայությամբ և պոլիվինիլային սպիրտի հետ** առաջացնում է կապույտ գունավորում:

Քանակական վերլուծությունը: Յոդի կշռանմուշը նախապես լուծում են կալիումի յոդիդի ջրային լուծույթում, ավելացնում օսլա և տիտրում նատրիումի թիոսուլֆատի ստանդարտ լուծույթով մինչև լուծույթի անգունացումը:



Յոդի 10%-անոց սպիրտային լուծույթը, որը ստանում են բյուրեղային յոդը 95 %-անոց սպիրտում լուծելով, անկայուն է, քանի որ այն փոխազդում է սպիրտի հետ:



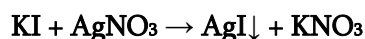
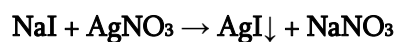
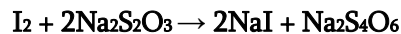
Քայքայման աստիճանը կարելի է որոշել լուծույթում առկա HI-ի քանակությամբ՝ նախապես նատրիումի թիոսուլֆատով գունազրկված լուծույթը նատրիումի հիդրօքսիդի ստանդարտ լուծույթով տիտրելով:

Յոդի 10%-անոց սպիրտային լուծույթի պիտանիության ժամկետը 1 ամիս է:

Յոդի առավել նոսր լուծույթները կայուն են, քանի որ պատրաստվում են նոսրացված սպիրտով (95 %-անոց սպիրտ և ջուր 1:1) և պարունակում են կալիումի յոդիդ, որը յոդի հետ վերածվում է կայուն պերյոդիդի $K[I_3]$ ՝ նվազեցնելով յոդի քիմիական ակտիվությունը:

Այս լուծույթների քանակական վերլուծման ժամանակ որոշում են ինչպես յոդի, այնպես էլ կալիումի յոդիդի պարունակությունը:

Նախ յոդի որոշման համար փորձանմուշը տիտրում են 0,1 Մ-անոց նատրիումի թիոսուլֆատի լուծույթով, այնուհետև յոդիդների գումարը որոշելու համար տիտրում են արծաթի նիտրատի նույն մոլյարանոց լուծույթով (ինդիկատոր՝ նատրիումի էոզինատ):

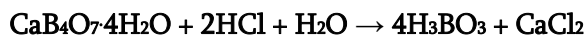
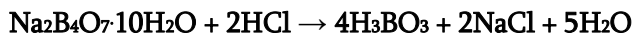


Կալիումի յոդիդի պարունակությունը որոշում են ծախսված արծաթի նիտրատի և նատրիումի թիոսուլֆատի լուծույթների տարբերությամբ:

Բորաթթվի ածանցյալներ

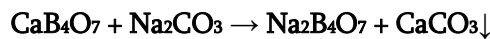
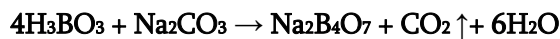
Բժշկության մեջ որպես դեղ կիրառում են բորաթթուն և նատրիումի քառաբորատը: Դրանց համար հումք են բնական հանքերը՝ սասուլինը (H_3BO_3), բորակը ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$), կեռնիտը ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), բորակալցիտը ($\text{CaB}_4\text{O}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), աշարիտը ($\text{B}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{MgO} \cdot \text{H}_2\text{O}$):

Բորաթթուն արդյունաբերական եղանակով ստանում են բորակի կամ բորակալցիտի քայքայմամբ տաք քլորաջրածնական թթվով:



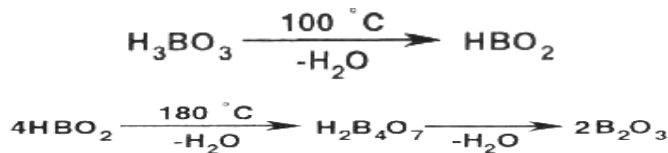
Ֆիլտրատը սառեցնում են և առաջացած բորաթթվի բյուրեղները վերաբյուրեղացնում են ջրից:

Նատրիումի քառաբորատը ստացվում է տաքացման պայմաններում բորակալցիտը կամ բորաթթուն նատրիումի կարբոնատի լուծույթով մշակելիս:

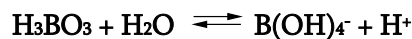


Բորաթթուն (**Ac.boricum, H_3BO_3**) անհոտ, անգույն, փայլուն, շոշափելիս ճարպոտ տպավորություն թողնող թեփուկներ կամ բյուրեղային փոշի է: Լուծվում է ջրում, գլիցերինում, սպիրտում:

Շիկացնելիս բորաթթուն վերածվում է բնորոշ ապակենման զանգվածի (B_2O_3).



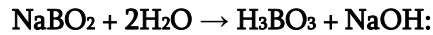
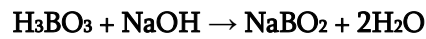
Բորաթթվի ջրային լուծույթներն (1:50) ունեն թույլ թթվային հատկություն ($K=6,4 \cdot 10^{-10}$):



Բորաթթվի թթվային հատկություններն ուժեղանում են գլիցերինի առկայությամբ որն օգտագործում են քանակական վերլուծությունում:

➤ **սլիքոկատեխինային մանուշակագույնի ջրային լուծույթը** (կարմիր գունավորում):

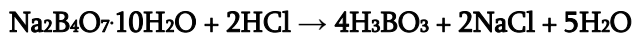
Քանակական որոշումը: Բորաթթվի ջրային լուծույթները թույլ թթվային բնույթի են: Օրթոբորաթթվի աղերը հայտնի չեն: Կծու ալկալիներով չեզոքացնելիս բորաթթուն առաջացնում է հեշտ հիդրոլիզվող աղեր (մետաբորատներ), և ինդիկատորը լուծույթի հիմնային բնույթի մասին տեղեկացնում է ավելի շուտ՝ բորաթթվի տիտրումը դեռ չավարտված.



Բորաթթվի գլիցերինային լուծույթները ջրային լուծույթների համեմատ ունեն լավ արտահայտված թթվային բնույթ: Գլիցերինաբորաթթուն ուժեղ էլեկտրոլիտ է, և այն մեծ ճշտությամբ կարելի է տիտրել ալկալիի լուծույթով, ինդիկատոր՝ ֆենոլֆտալեին (**ալկալիչափություն**):

Քանակական որոշումը իրագործվում է թարմ եռացրած ջրի և ըստ ֆենոլֆտալեինի չեզոքացված գլիցերինի 1:4 հարաբերությամբ խառնուրդում, սենյակային ջերմաստիճանում:

➤ Նատրիումի քառաբորատը որոշվում է չեզոքացման եղանակով, ինդիկատոր՝ մեթիլ նարնջագույն (**ացիդաչափություն**):



Բորի դեղապատրաստուկները **պահվում են** լավ փակված դեղամաններում, լույսից պաշտպանված տեղում:

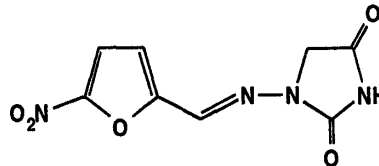
Բորաթթվի ու նատրիումի քառաբորատի 1-4%-անոց ջրային լուծույթներն օժտված են հականեխիչ հատկություններով և արտաքին օգտագործման միջոցներ են:

Լաբորատոր աշխատանք

**Furadonin
Ֆուրադոնին**

Նկարագրությունը

Անհոտ, դառը համով, դեղին կամ նարնջադեղնավուն երանգով մանր բյուրեղային փոշի է:



Բսկություն

• 0.01 գ պատրաստուկը լուծել 5 մլ ջրից և 5 մլ 30%-անոց կծու նատրիումի հիդրօքսիդից պատրաստված լուծույթում: Առաջանում է մուգ կարմիր գունավորում:

• 0.01գ պատրաստուկը լուծել 3 մլ նախօրոք թորված դիմեթիլֆորմամիդում (խտությունը 0.945-ից ոչ ավել): Առաջանում է դեղին գունավորում, որից հետո անհրաժեշտ է ավելացնել 2 կաթիլ 1Ն KOH-ի լուծույթ՝ լուծված 50%-անոց սպիրտում: Դեղին գույնը վերածվում է դեղնաշագանակագույնի:

Քանակական որոշում

Ֆուրադոնինի դեղահատեր (0,05 գ)

• 0.2գ պատրաստուկը տեղավորել 100մլ-անոց չափիչ անոթի մեջ, ավելացնել 50մլ ջուր, լուծույթը թափահարել (10-րոպե) մինչև լուծվելը, որից հետո ավելացնել 2.5մլ 1Ն NaOH-ի լուծույթ, և ջրով ծավալը հասցնել մինչև նիշը: Ստացված լուծույթը թափահարել 5 րոպե և ֆիլտրել չոր անոթի մեջ: Ֆիլտրատի 10 մլ-ն թափել, որից հետո վերցնել ֆիլտրատից 0.6մլ և տեղափոխել 100մլ չափիչ անոթի մեջ, որից հետո ծավալը ջրով հասցնել մինչև նիշը: Այդ լուծույթին 1Ն NaOH-ի լուծույթ ավելացնելուց 20 րոպե անց որոշել ստացված լուծույթի օպտիկական խտությունը ՖԷԿ-ի 1սմ շերտի հաստություն ունեցող կյուվետում, մանուշակագույն լուսաֆիլտրով, 360նմ ալիքի երկարությամբ: Երկրորդ կյուվետում լցնել ջուր: Փորձարկման ժամանակ լուծույթների ջերմաստիճանը պետք է լինի 20±1°C:

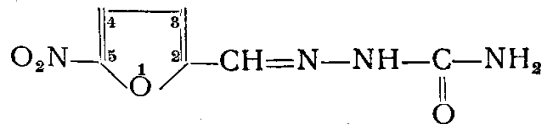
• Ֆուրադոնինի պարունակությունը տոկոսներով (x) հաշվում են հետևյալ բանաձևով՝

$$X = \frac{D \times 100 \times b}{E \times a \times 0.6 \times 0.93}$$

E1%1սմ = նույն պայմաններում որոշված ֆուրադոնինի ստանդարտ լուծույթի տեսակարար կլանման ցուցիչն է և հավասար է 780-ի

a= պատրաստուկի կշիռն է գրամներով
 b= մեկ դեղահատի կշիռն է գրամներով
 D= հետազոտվող լուծույթի օպտիկական խտությունն է
 Ֆուրազոնինի պարունակությունը պետք է լինի 0,045-0,055գ:

Furacilinum
Ֆուրացիլին



Նկարագրությունը

Դեղին կամ կանաչադեղնավուն երանգով, անհոտ, դառնահամ բյուրեղային փոշի է:

Իսկությունը

• 0.5մլ ֆուրացիլինի լուծույթին ավելացնել 2մլ 10%-անոց NaOH-ի լուծույթ: Առաջանում է նարնջակարմիր գունավորում:

• 0.01 գ պատրաստուկին ավելացնել 2 մլ թորած ջուր, 1 մլ HNO₃-ի և 0,1մլ AgNO₃-ի լուծույթներ: Առաջանում է շոռանման նստվածք:

Քանակական որոշումը (ՖԷԿ)

• Պատրաստի ֆուրացիլինի լուծույթին ավելացնել 7.5մլ ջուր, 2մլ 0,1ն NaOH-ի լուծույթ և թափահարել: 20 րոպե հետո ստուգել օպտիկական խտությունը (A₁):

• Որակը ստուգելու համար համեմատել ջրի հետ:

• Զուգընթաց ստուգել 0,5մլ 0.02%-անոց ֆուրացիլինի լուծույթի օպտիկական խտությունը (A_{ստ}):

Հաշվարկը կատարել ըստ բանաձևի՝

$$X = A_1 \times a \times 100 / A_{ստ} \times V,$$

որտեղ՝

A₁-ը հետազոտվող լուծույթի օպտիկական խտությունն է

A_{ստ}-ը ստանդարտ լուծույթի օպտիկական խտությունն է և հավասար է 1-ի (A_{ստ} = 1)

a-ն 0.0001 գ (0,5մլ 0,02%-անոց ֆուրացիլինի զանգվածն է)

V-ն 0,5 (0,02%-անոց ֆուրացիլինի ծավալն է)

Վիտամիններ
Քրոմանի ածանցյալներ
Տոկոֆերոլներ

Տոկոֆերոլ հունարեն նշանակում է *tocos*՝ ծնունդ և *phero*՝ արտադրել: Տոկոֆերոլը կամ վիտամին E-ն համարվում է երեխաձին վիտամին:

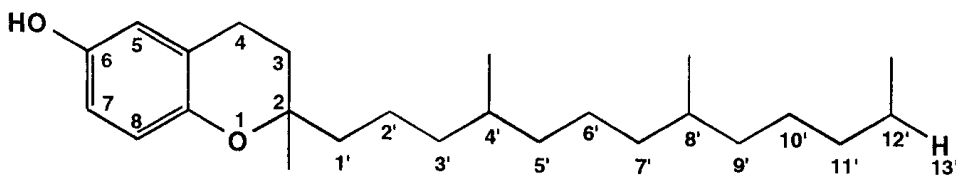
Վիտամին E-ով հարուստ են հատկապես ցորենի, եգիպտացորենի սերմերի յուղը, որոնք հիդրոլիզի ենթարկելուց հետո հիդրոլիզի չենթարկված մասը (մոտ 5%) սպիրտով անջատում են, լուծիչը գոլորշիացնում և 10°C-ում ացետոնից վերաբյուրեղացնում են ստերինները, իսկ տոկոֆերոլների խառնուրդը մաքրում և բաժանում են քրոմատագրական եղանակով:

Կառուցվածքը և ակտիվությունը

Ներկայումս բնությունից անջատված ու սինթետիկ եղանակով ստացվել են վիտամինային ակտիվությամբ մոտ 7 միացություններ, որոնք ըստ իրենց քիմիական կառուցվածքի քրոմանի ածանցյալներ են:

Դրանց կառուցվածքի հիմքում ընկած է տոկոլը՝ 2-մեթիլ-2-(4',8',12'-եռմեթիլ-եռոցիլ) -6-օքսիքրոմանը:

Քրոմանը բենզոլի և հիդրված α -պիրանի կոնդենսումով ստացված հետերոցիկլիկ միացություն է:



Տոկոֆերոլները տարբերվում են իրարից մեթիլ խմբերի քանակով, որոնք գտնվում են 5,7 և 8 տեղերում:

α -տոկոֆերոլ՝ $R' = R'' = R''' = CH_3$ (5,7,8-տրիմեթիլտոկոլ)

β -տոկոֆերոլ՝ $R' = R''' = CH_3$ $R'' = H$

γ -տոկոֆերոլ՝ $R' = H$ $R'' = R''' = CH_3$

Մեթիլ խմբերի քանակն ու դիրքը էական ազդեցություն են թողնում մոլեկուլի կենսաբանական ակտիվության վրա:

Ամենաբարձր E վիտամինային ակտիվությամբ օժտված է α -տոկոֆերոլը: β -տոկոֆերոլն ակտիվությամբ զիջում է դրան, իսկ մնացածները համարյա ակտիվազուրկ են:

• Տոկոֆերոլների կողմնային շղթան փոխելիս՝ կարճացնելիս կամ վերացնելիս, ակտիվությունն անհետանում է:

• Ակտիվության դրսևորման համար խիստ կարևոր է 6-րդ դիրքի հիդրօքսիլ խմբի առկայությունը, որը էսթերի վերածվելիս մոլեկուլը կայունանում է օքսիդիչների նկատմամբ:

Ֆիզիկական հատկությունները

Բոլոր տոկոֆերոլները թափանցիկ, թույլ հոտով, վառ դեղին գույնի յուղանման հեղուկներ են: Ճ արպալույծ վիտամինների նման չեն լուծվում ջրում, լուծվում են օրգանական լուծիչներում: Լավ են լուծվում քլորոֆորմում, եթերում, ավելի քիչ՝ սպիրտում, ացետոնում:

α -Տոկոֆերոլը զգայուն է ՈՒՄ ճառագայթների նկատմամբ (հեշտությամբ օքսիդանում է և գույնը մգանում), սակայն կայուն է ջերմության ($t < 200^\circ\text{C}$) ու թթուների հանդեպ: Բնական ու սինթետիկ տոկոֆերոլները ֆիզիկաքիմիական հաստատուններով չեն տարբերվում, բացի տեսակարար պտույտի անկյան մեծությունից (սինթետիկները ռացեմատ են): Տոկոֆերոլները ֆենոլային խմբի հաշվին առաջացնում են էսթերներ՝ քացախաթթվի, սադաթթվի, ֆոսֆորական, բենզոյական թթուների հետ:

Տոկոֆերոլների սինթետիկ դեղը α -տոկոֆերոլ ացետատն է:

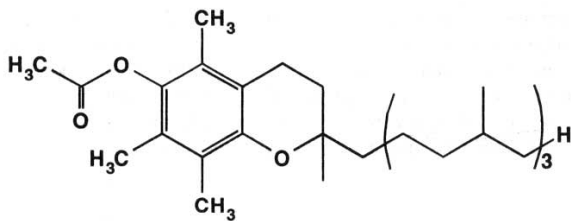
Այն ստանում են երեք փուլով.

I փուլում ստանում են եռմեթիլհիդրոխինոն,

II փուլում՝ ֆիտիլբրոմիդ,

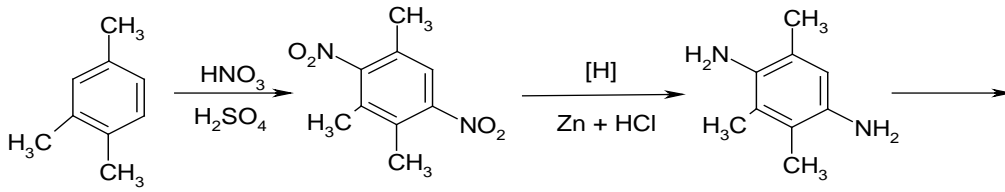
III փուլում կատարում են եռմեթիլհիդրոխինոնի և ֆիտիլբրոմիդի կոնդենսումը և ացետիլացումը:

α -Tocopheroli Acetas

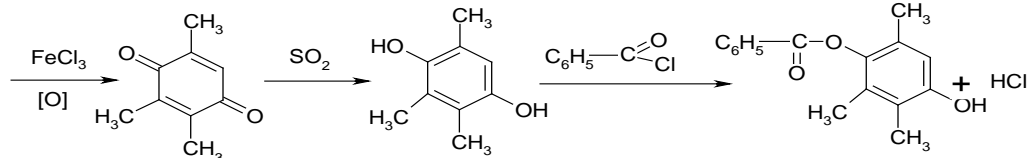


Ստացումը

I փուլ՝ եռմեթիլհիդրոխինոնի ստացումը

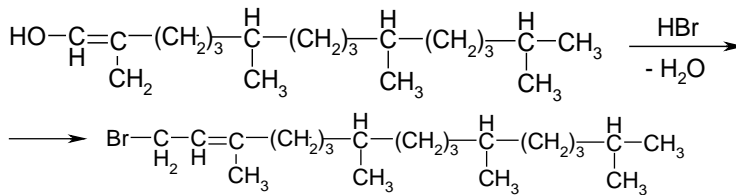


պստոպումով դինիտրոպստոպումով դիամինոպստոպումով



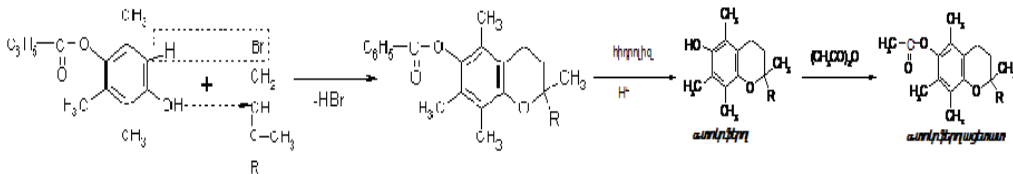
դիկետոպստոպումով դիհիդրոպստոպումով եռմեթիլհիդրոխինոնի մոնոբենզոատ

II փուլ՝ ֆիտիլբրոմիդի ստացումը ֆիտոլ սպիրտից



ֆիտիլբրոմիդ

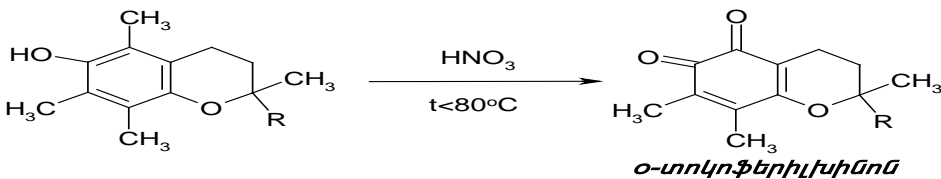
III փուլ՝ եռմեթիլհիդրոխինոնի ու ֆիտիլբրոմիդի կոնդենսում և ացետիլացում:



Վերլուծման եղանակները

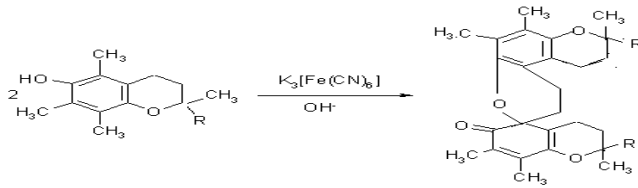
Իսկությունը՝ տոկոֆերոլները հեշտությամբ օքսիդանում են տարբեր օքսիդիչներով՝ առաջացնելով տարբեր գույնի արգասիքներ:

➤ Խիտ ազոտական թթվով տաքացնելիս ($t < 80^\circ\text{C}$) առաջանում է *o*-տոկոֆերիլխինոն (կարմրանարնջագույն):

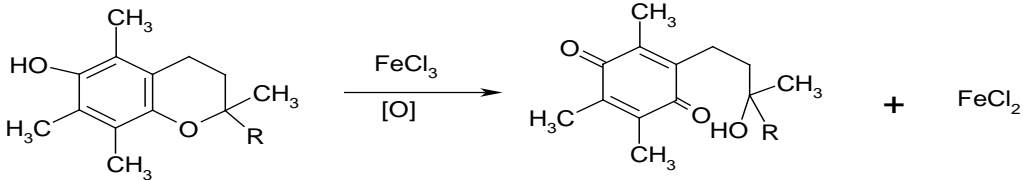


o-տոկոֆերիլխինոն

➤ Հիմնային միջավայրում կալիումի հեքսացիանոֆերատ (III)-ով օքսիդացնելիս առաջանում է գունավոր դի- α -տոկոֆերոլ



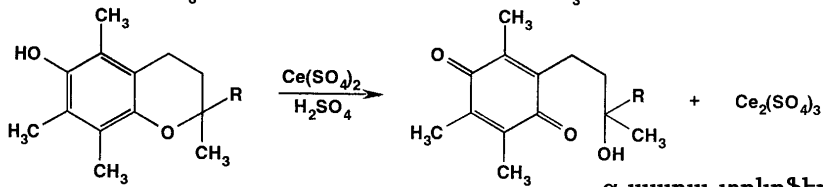
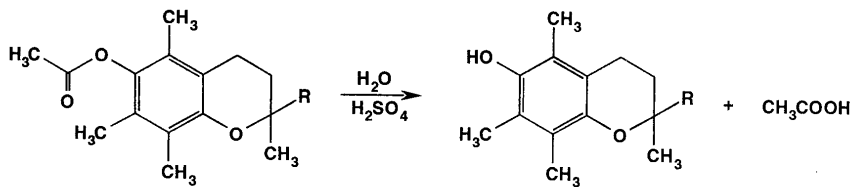
➤ Եռավալենտ երկաթի աղերով օքսիդացնելիս մոլեկուլը վերածվում է դեղին գույնի α -պարա-տոկոֆերիլիսինոնի:



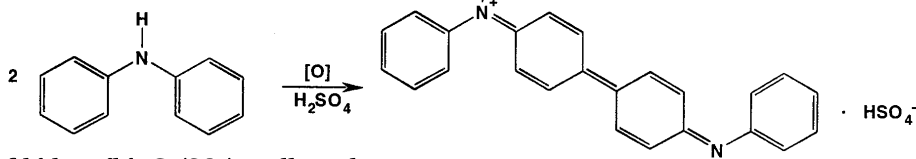
α -պարա-տոկոֆերիլիսինոն

Քանակական որոշումը կատարում են ցերիումաչափությամբ:

Թթվային միջավայրում (H_2SO_4) տոկոֆերոլացետատը հիդրոլիզվում է, և առաջանում է տոկոֆերոլ, որը տիտրում են ցերիումի (IV) սուլֆատով, դիֆենիլամինի առկայությամբ (ինդիկատոր) մինչև կապտամանուշակագույն երանգ:



α -պարա-տոկոֆերիլիսինոն



դիֆենիլամին $Ca(SO_4)_2$ ավելցուկ

դիֆենիլբենզիլին իմոնիային աղ

➤ Կարելի է որոշել օպտիկական խտության հաշվարկով (ՊՖՄՈՒ, 2,57):

➤ Տոկոֆերոլացետատի քանակը և որակը որոշում են նաև ԲԱՀՔ-ի օգնությամբ:

➤ E վիտամինային ակտիվությունը կարելի է որոշել կենսաբանական եղանակով՝ բարձր պտղաբերություն ունեցող առնետներն օգտագործելով որպես ինդիկատոր:

Դեղաբանական հասկությունը. Հակաօքսիդանտ է, մասնակցում է բջջի նյութափոխանակության կարևոր գործընթացներին:

Կիրառվում է մկանային դիստրոֆիայի, աթերոսկլերոզի, դերմատիտների, /մաշկաբորբերի/, պսորիազի, լյարդի հիվանդությունների ժամանակ:

Արտադրվում են 5,10 և 30%-անոց յուղային լուծույթներ /ներքին ընդունման համար/, դեղապատիճների ձևով (0,1; 0,2 մլ 50%-ոց լուծույթ):

5%, 10%, 30%-անոց ներարկման լուծույթներ՝ սրվակներով:

Տոկոֆերոլի ացետատը մտնում է զուգակցված վիտամինային դեղերի բաղադրության մեջ (ունդևիտ, գլուամնիտ):

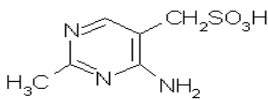
Պահում են լավ փակվող նարնջագույն ապակյա դեղամաններում՝ լույսից պաշտպանված տեղում: Այս վիտամինի նկատմամբ մարդու օրական պահանջը 10-25 մգ է: Բուժիչ նպատակներով օգտագործվում է 1 գ չափաբաժինը:

Պիրիմիդին-թիազոլի ածանցյալներ

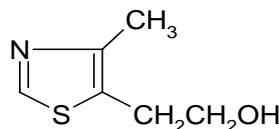
1912թ. Ֆունկը բրնձի թեփուկներից ու ածիկից անջատեց խտանյութեր, որոնք բուժում են <<**բերի-բերի**>> (beri-beri՝ թուլություն) հիվանդությունը:

1936թ. Վիլյամսին հաջողվեց այդ խտանյութը սպիտակ կավի վրա ներծծվելով՝ անջատել ակտիվ մաքուր բյուրեղային վիճակում:

Այդ նյութի ուսումնասիրության հիման վրա սահմանվեց դրա քիմիական կառուցվածքը: Սենյակային ջերմաստիճանում նատրիումի սուլֆիդով մոլեկուլի ճեղքումից առաջացած արգասիքները մեթիլամինապիրիմիդին սուլֆաթթուն ու 4-մեթիլ-5-օքսիթիլթիազոլն են:



2-մեթիլ-6-ամինապիրիմիդին սուլֆաթթու



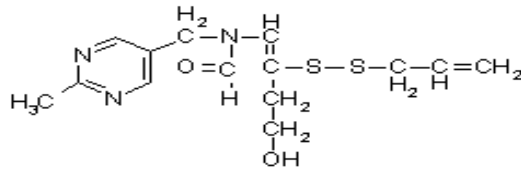
4-մեթիլ-5-β-օքսիէթիլթիազոլ

Այսինքն, մոլեկուլում առկա են 2 հետերոցիկլեր՝ պիրիմիդինային (I) և թիազոլային (II), որոնք միմյանց հետ միացած են մեթիլենային կամրջակով:

Հետագայում կառուցվածքը վերջնականորեն հաստատվեց սինթեզով, որի ժամանակ I և II ցիկլերի կոնդենսումամբ 100-120°C-ում ստացան թիամին (վիտամին B₁):

Թիամինն օրգանիզմի կողմից յուրացվելուց հետո վերափոխվում է կենսաբանորեն անհրաժեշտ կոֆերմենտի՝ թիամին պիրոֆոսֆատի (դիֆոսֆատ), որը կարգավորում է ածխաջրային փոխանակությունը: Մոնոֆոսֆատը ու եոֆոսֆատն ակտիվ չեն:

Մխտորից անջատված թիամինալիլդիսուլֆիդն նույնպես օժտված է B₁-վիտամինային բարձր ակտիվությամբ: Նրա բանաձևն է.



Թիամինի քիմիական կառուցվածքի ու կենսաբանական ակտիվության կապի ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ՝

- Թիագոլի օդակը իմիդազոլով կամ պիրիդինով փոխարինելիս մոլեկուլը ձեռք է բերում B₁-հակավիտամինային ակտիվություն:
- B₁-հակավիտամինային ակտիվություն է ձեռք բերում մոլեկուլը պիրիմիդինային օդակի 2-րդ դիրքի մեթիլ խումբը բութիլով փոխարինելիս:
- Թիամինը, միանալով սպիտակուցներին, օրգանիզմում առաջացնում է կոմպլեքսներ, որոնք ունեն դիսուլֆիդային բնույթ և օժտված են B₁-վիտամինային ակտիվությամբ:

Այդ հատկությունը հաստատեցին ճապոնացի գիտնականները, որոնց հաջողվեց սինթեզել B₁-վիտամինային ակտիվություն ցուցաբերող թիամինպրոպիլդիսուլֆիդ (-S-S-CH₂CH₂CH₃):

Բժշկության մեջ կիրառվում են՝ թիամին քլորիդ, թիամին բրոմիդ, ֆոսֆոթիամին, կոկարբօքսիլազ, բենֆոթիամին, որոնք ունեն B₁ վիտամինային ակտիվություն:

Ֆոսֆոթիամինը և կոկարբօքսիլազը թիամինի ու ֆոսֆորական թթվի էսթերներն են (կոֆերմենտներ): Այս միացությունները խիստ անկայուն են օքսիդիչների, վերականգնիչների և ալկալիների, ջերմաստիճանի, լույսի նկատմամբ:

Պիրիմիդին թիագոլի շարքի դեղերի հատկությունները

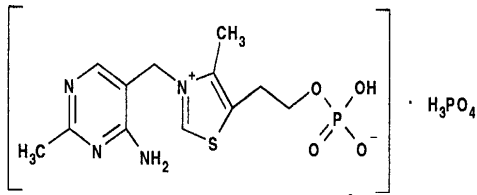
Թիամին քլորիդը սպիտակ, իսկ բրոմիդը բաց դեղնավուն երանգով, թույլ բնորոշ հոտով բյուրեղային փոշիներ են: Քլորիդը բրոմիդի համեմատ

ավելի խոնավածուծ է: Լավ են լուծվում ջրում, դժվար՝ սպիրտում: Ջրային լուծույթների (5-6%) pH-ը 2,7-3,4 է: Թթվային միջավայրում կայուն են:

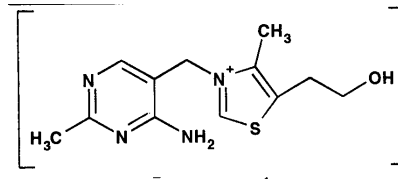
Տոսֆոթիամինը թույլ բնորոշ հոտով, սպիտակ բյուրեղային փոշի է, հեշտությամբ լուծվում է ջրում, գործնականորեն չի լուծվում սպիրտում: Ջրային լուծույթն ունի թթվային բնույթ:

Առկարբոսիլազը որպես դեղ թողարկվում է հիդրոքլորիդի ձևով: Բնորոշ հոտով, սպիտակ գույնի, ծակոտկեն զանգված է, խոնավածուծ է: Հեշտությամբ լուծվում է ջրում: Ջրային լուծույթի (2%) pH-ը 1,2-1,9 է:

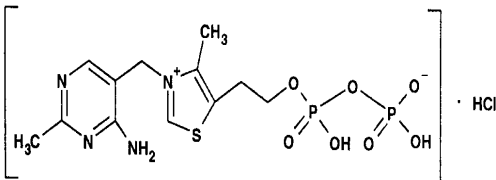
Բենֆոթիամինը թույլ հոտով, սպիտակ բյուրեղային փոշի է: Գործնականորեն չի լուծվում ջրում, սպիրտում:



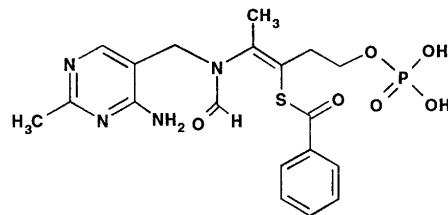
4-մեթիլ-5-β-օքսիէթիլ-N-(2'-մեթիլ-4'-ամինա-5'-մեթիլալիլիմիդիլ թիազոլի ֆոսֆատ)



4-մեթիլ-4-ամինա-5'(1'-ֆոսֆատ-3 բենզոլի թիո-4'-մեթիլ)



4-մեթիլ-5-β-օքսիէթիլ-N-(2'-մեթիլ-4'-ամինա-5'-մեթիլալիլիմիդիլ թիազոլի երկֆոսֆորական էսթերի հիդրոքլորիդ)



4-մեթիլ-5-β-օքսիէթիլ-N-(2'-մեթիլ-4'-ամինա-5'-մեթիլալիլիմիդիլ թիազոլի բրոմիդի հիդրոքլորիդ)

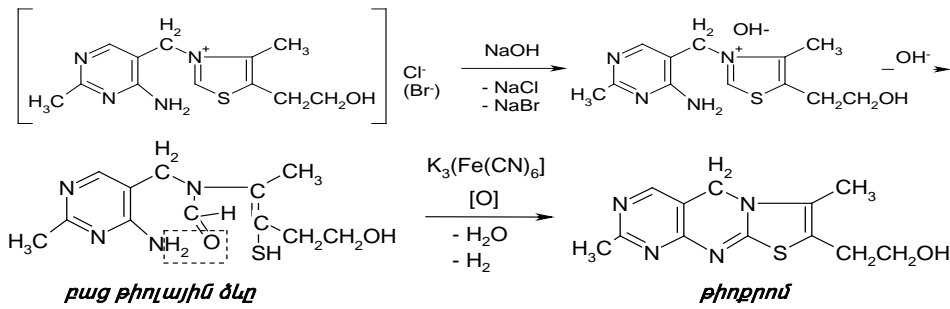
Վերլուծման եղանակները

Իսկությունը

Թիամինը հիմնային միջավայրում վերածվում է բաց թիուլային ձևի, իսկ թթվային միջավայրում նորից վերականգնվում է թիամինի մոլեկուլի կառուցվածքը:

➤ Թիամինը հիմնային միջավայրում **օքսիդացնելիս** $K_3[Fe(CN)_6]$ վերածվում է թիոքրոմի՝ մուգ դեղին գույնի, որի բուրանուլային կորզվածքը ՌՄ լուսակում առաջացնում է երկնագույն լուսածորում: Այն անհետանում է լուծույթը թթվեցնելիս և վերականգնվում՝ ալկալու միջավայրում:

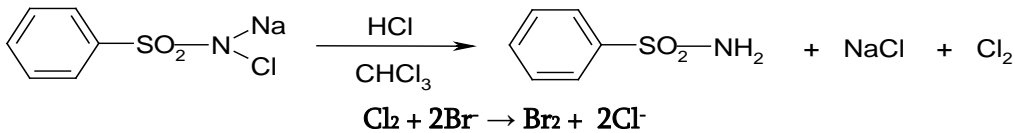
Այս ռեակցիան կիրառելի է նաև դեղահաբերի քանակական վերլուծման համար (լուսածորաչափություն):



➤ Բյուրեղային **ալկալիների հետ** հալելիս թիամինը քայքայվում է, և ծծումբը վերածվում է սուլֆիդի, որը նատրիումի նիտրոպրուսիդի լուծույթի հետ դառնում է կարմրամանուշակագույն:

➤ Քլորիդ կամ բրոմիդ իոնները բացահայտում են **արծաթի նիտրատով**. առաջանում են նստվածքներ որոշակի գունավորմամբ:

➤ Բրոմիդ իոնը կարելի է որոշել նաև քլորամինով՝ աղաթթվի առկայությամբ քլորոֆորմի միջավայրում. առաջանում է մուգ դեղին գունավորում:

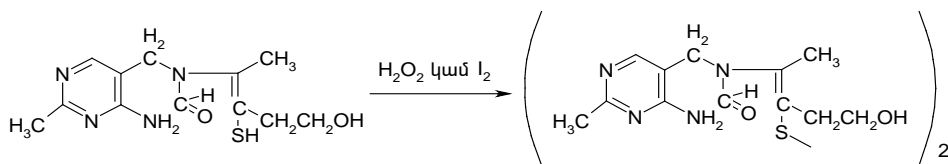


➤ Ֆոսֆատ իոնը որոշում են մագնեզային խառնուրդով: Առաջանում է սպիտակ նստվածք:

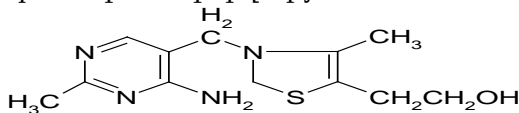


➤ Թիամինը լուծույթներից կարելի է նստեցնել որոշ ալկալոիդային ազդանյութերով՝ /Մայերի, Վագների, Դրագենդորֆի/, պիկրինաթթվով, տանինով և սիլիցիումվոլֆրամական թթվով:

➤ Բաց թիամինի ձևը I₂-ի կամ H₂O₂-ի հետ առաջացնում է թիամինդիսուլֆիդ:

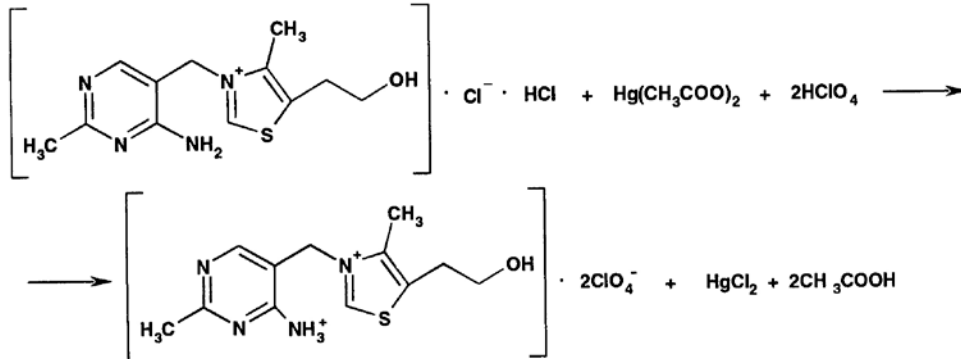


Թիամինի մոլեկուլի վերականգնման ժամանակ լույսի ազդեցության կամ մետաղի հետ շփման ժամանակ առաջանում է դիհիդրոթիամին, որն արդեն չունի կենսաբանական ակտիվություն:

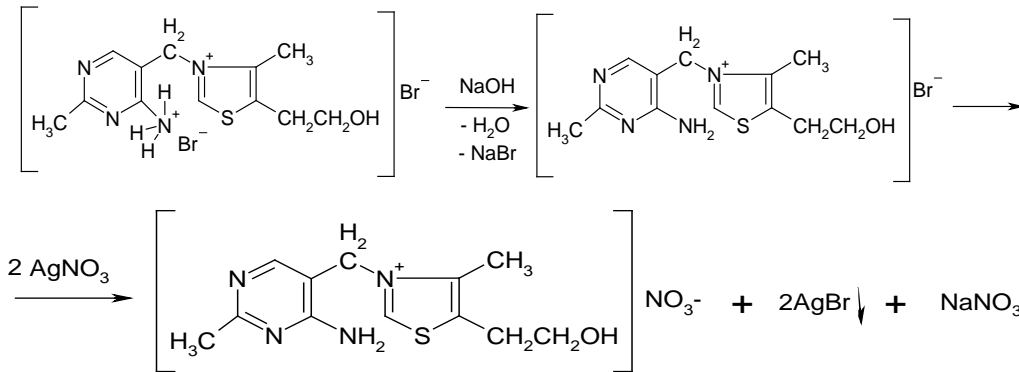


Քանակական որոշումը

Քանակապես թիամին հիդրոքլորիդը և հիդրոբրոմիդը որոշում են անջուր սառցային քացախաթթվի միջավայրում, սնդիկի ագտատի առկայությամբ և տիտրում են 0.1Մ քլորաթթվով:



➤ **Թիամինի հիդրոբրոմիդը** չեզոքացնելուց հետո քանակապես կարելի է որոշել արծաթաչափությամբ:



➤ **Թիոբրոմի ստացման ռեակցիայի հիման վրա** քանակական որոշումը կարելի է իրականացնել լուսածորաչափությամբ (ՊՖ XI, 2, 45):

Պահում են դեղերը հերմետիկ փակվող դեղամաններում՝ լույսից պաշտպանված պայմաններում:

Թիամին քլորիդի դեղաձևը՝ դեղահատեր՝ 0,001, 0,002, 0,005 գ, սրվակներ՝ 1 մլ 2,5-6%-անոց լուծույթ:

Թիամին բրոմիդի դեղաձևը՝

Բենֆոթիամինի դեղաձևը՝ դեղահատեր՝ 0,005գ, 0,025 գ (նարնջագույն ապակյա ամաններում՝ 50 և 100 հատով):

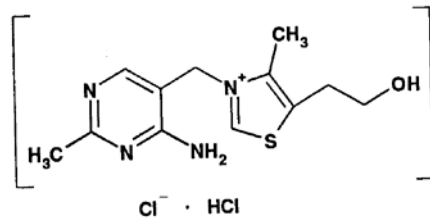
Տոսֆոթիամինի դեղաձևը՝ դեղահատեր՝ 0,01 գ, 0,03 գ:

Կոկարբոսիլազ հիդրոքլորիդ՝ սրվակներ 3մլ ծավալով, 0,05գ (նախքան ներարկելը լուծում են լուծիչում):

Լաբորատոր աշխատանք

Thiaini Chloridum

Թիամին քլորիդ



Նկարագրությունը

Սպիտակ, հիգրոսկոպիկ, թեթևակի թույլ բնորոշ հոտով բյուրեղային փոշի է: Հեշտությամբ լուծվում է ջրում, դժվարությամբ՝ 96%-անոց սպիրտում, չի լուծվում եթերում, ացետոնում, բենզոլում, քլորոֆորմում:

Իսկությունը

• 0.05 գ պատրաստուկը լուծել 25 մլ ջրում: 5 մլ լուծույթին ավելացնել 1-ական մլ կալիումի հեքսացիանոֆերատի (III) և նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթներ, ապա 5մլ բութիլիզոամիլ սպիրտ և լավ թափահարել: Վերևի շերտում ՈՒՄ ճառագայթների ազդեցությամբ նկատվում է կապույտ ֆլուորեսցենցիա, որը վերանում է լուծույթը թթվեցնելիս և վերականգնվում է հիմնայնացնելիս:

• 5մլ թիամին քլորիդի լուծույթին ավելացնել 1մլ քլորամինի լուծույթ և 1մլ քլորոֆորմ, որից հետո թափահարել մի քանի րոպե: Քլորոֆորմային շերտը չպետք է ներկվի գորշ դեղին գույնով:

• 2մլ թիամին քլորիդի լուծույթին ավելացնել նոսր ազոտական թթու և մի քանի կաթիլ AgNO_3 -ի լուծույթ: Առաջանում է սպիտակ շոռանման նստվածք, որը լուծվում է ամոնիումի հիդրօքսիդի լուծույթում:

Քանակական որոշումը

0,1գ ճիշտ կշռված պատրաստուկը թույլ տաքացման պայմաններում լուծել 20 մլ անջուր քացախաթթվում: Լուծույթը սառեցնելուց հետո ավելացնել 5մլ սնդիկի ացետատի լուծույթ և տիտրել 0,1ն քլորաթթվի լուծույթով մինչև զմրուխտ կանաչ գունավորման առաջանալը: Ուրպես ինդիկատոր օգտագործում են բյուրեղային մանուշակագույնը:

Զուգահեռաբար կատարվում է նաև հսկիչ փորձ:

1մլ 0,1ն քլորաթթվին համապատասխանում է 0,01686գ $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{OS} \cdot \text{HCl}$, որը պատրաստուկում պետք է լինի 98%-ից ոչ պակաս:

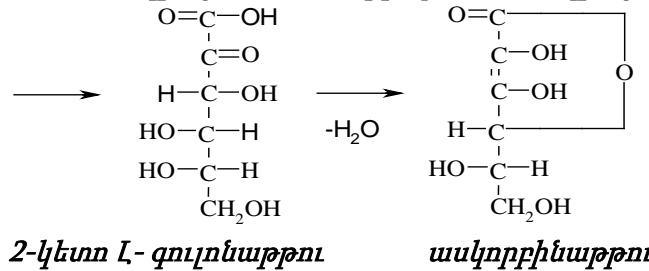
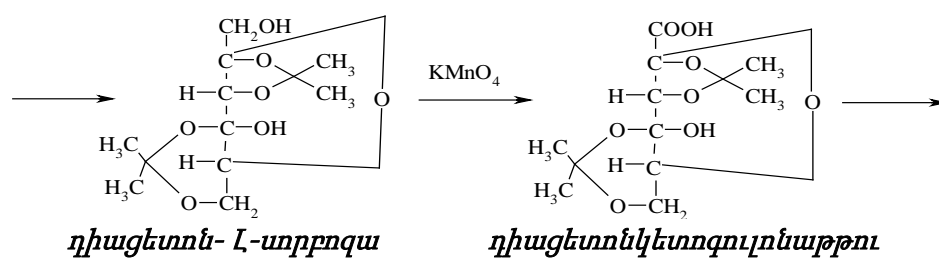
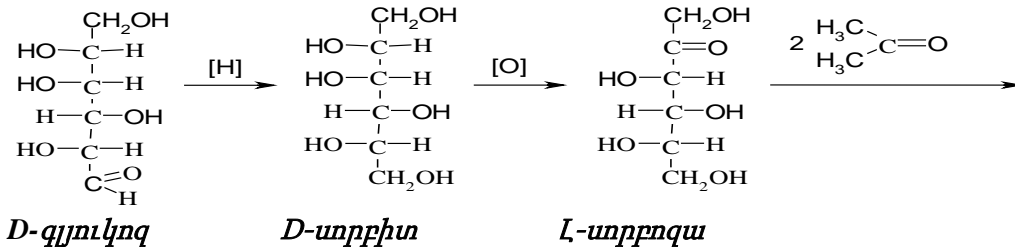
Ասկորբինաթթու (Ascorbic acid)

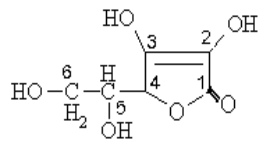
Բնության մեջ ասկորբինաթթուն տարածված է հատկապես բուսական աշխարհում: Դրանով հարուստ են թարմ կաղամբը, ճակնդեղը, կարտոֆիլը, կիտրոնը, նարինջը, խնձորը, սև հաղարջը, մասուրը, եղինջը և այլն:

Օրգանիզմի կողմից C վիտամինի պահանջը մարդը բավարարում է սննդի միջոցով:

C վիտամինի օրական անհրաժեշտ քանակը հասուն մարդու համար 80-100 մգ է, որն անհամեմատ գերազանցում է մյուս վիտամինների պահանջը:

Ստացում: Ասկորբինաթթուն ստանում են D գլյուկոզից, որը կատալիտիկ հիդրումով վերածում են D սորբիտի, խմորումով փոխարկում են L-սորբոզի, ենթարկում ացետոնացման (մյուս հիդրօքսիլ խմբերն օքսիդացումից պաշտպանելու համար): Դրանից հետո կատարում են օքսիդացում, ենթարկում հիդրոլիզի և լակտոնացման:





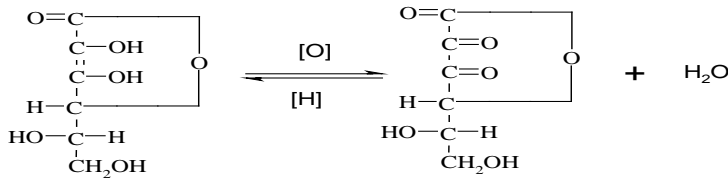
2,3-դեհիդրո-Լ-գուլոնաթթվի - γ-լակտոն

Սպիտակ բյուրեղային փոշի է, անհոտ, թթու համով: Հալման ջերմաստիճանը 190-193°C է: Տեսակարար պտույտը (+22°)-(+124°): Լուծվում է ջրում, սպիրտում, գործնականում չի լուծվում եթերում, բենզոլում և քլորոֆորմում:

Վերլուծման եղանակները

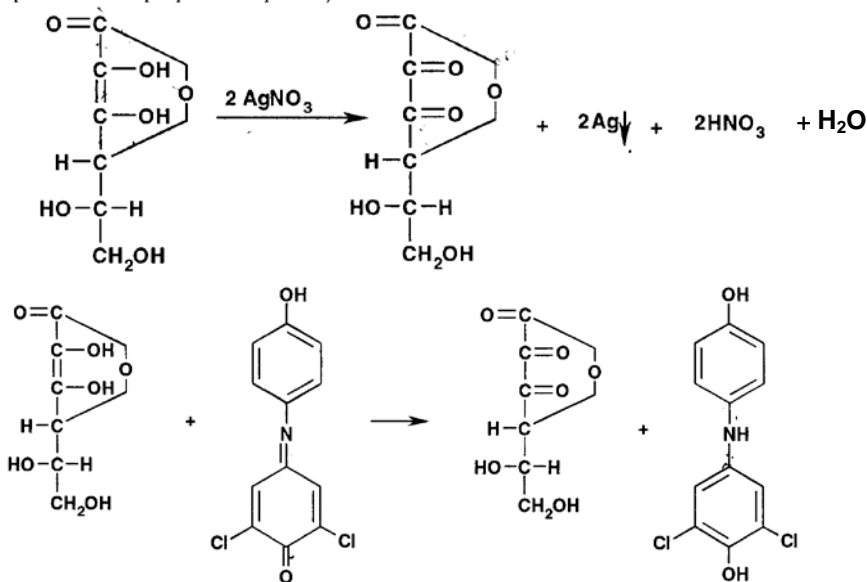
Իսկությունը

Բյուրեղային վիճակում ասկորբինաթթուն կայուն է, իսկ լուծույթներում հեշտությամբ օքսիդանում է՝ անցնելով դեհիդրո ձևին: Նրա վերականգնիչ հատկությունների պատճառը ենդիոլային խմբավորումն է:



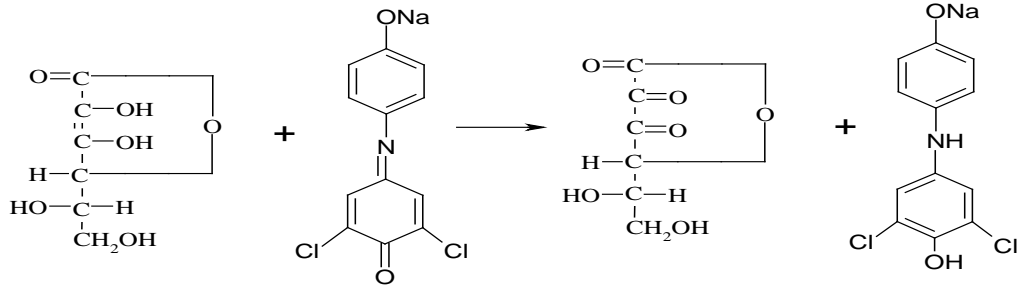
Ասկորբինաթթվի վերականգնիչ հատկությունները հաստատում են՝

➤ Արծաթի նիտրատի ամոնիակային լուծույթի հետ փոխազդելուց առաջանում է վերականգնված արծաթի սև նստվածքը (արծաթհայելու ռեակցիա):



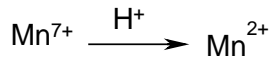
➤ Ֆելինգի ազդանյութի հետ առաջանում է աղյուսակարմիր Cu_2O -ի նստվածք:

➤ 2,6-դիքլորֆենոլինդոֆենոլյատի կապույտ գույնի լուծույթը ասկորբինաթթվով (վերականգնիչ հասկությունը) գունազրկվում է՝ անցնելով լեյկո ձևին:

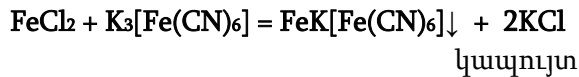
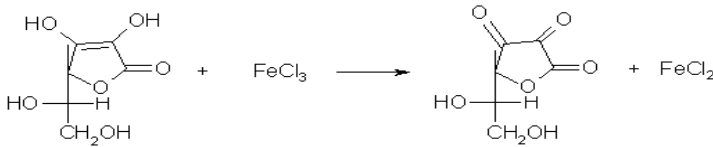


➤ Նույնանման ռեակցիա է առաջացնում ասկորբինաթթուն մեթիլենկապույտի հետ:

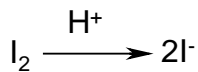
➤ Կալիումի պերմանգանատի լուծույթը թթվային միջավայրում ասկորբինաթթվով գունազրկվում է.



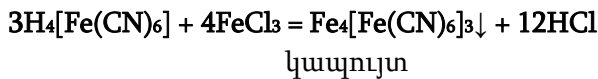
➤ Երկաթի (III) քլորիդը ասկորբինաթթվով վերականգնվում է մինչև երկվալենտ երկաթ, որը հայտնաբերվում է կալիումի *հեքսացիանոֆերատ(III)*-ով առաջացնելով նստվածք՝ տուրնբուլյան կապույտ:



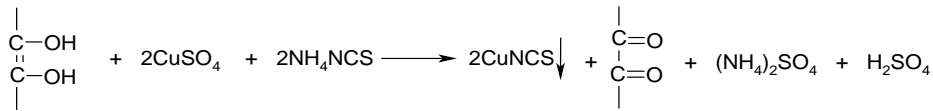
➤ Ասկորբինաթթուն թթվային միջավայրում յոդաջուրը գունազրկում է:



➤ Կալիումի հեքսացիանոֆերատ(III)-ի ($\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) հետ ասկորբինաթթուն օքսիդանում է՝ առաջացնելով $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ և $\text{H}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, որը երկաթի (III) քլորիդի հետ վերածվում է բեռլինյան լազուրի:

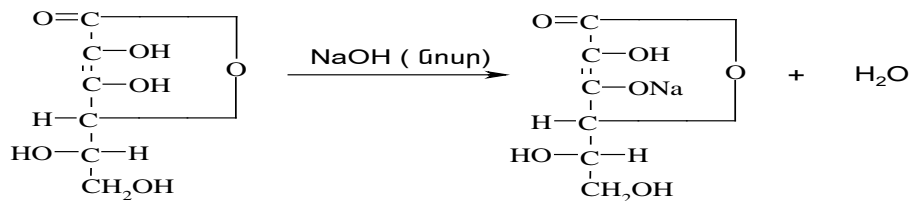


➤ Պղնձի (II) սուլֆատի և ամոնիումի թիոցիանատի հետ առաջացնում է սպիտակ գույնի նստվածք՝ պղնձի (I) թիոցիանատ:

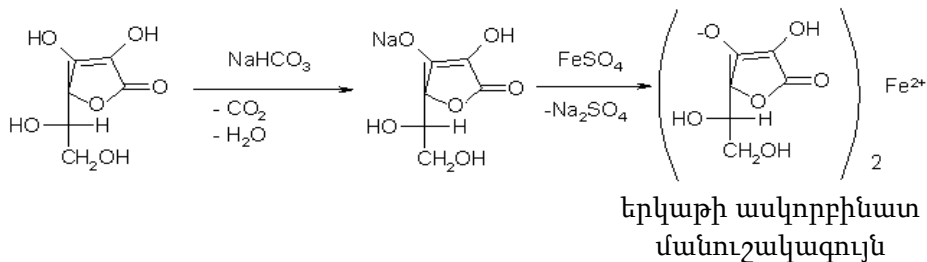


Նիտրատները վերածվում են նիտրիտների, արսենատները՝ արսենիտների: Ճոսֆորամոլիբդենային թթուն նույնպես վերականգնիչ ասկորբինաթթվի հետ առաջացնում է կապույտ գունավորում:

➤ Ալկալիների նոսր լուծույթների հետ փոխազդելիս ասկորբինաթթուն միահիմն թթու է, որը պայմանավորված է ենդիոլային խմբի որևէ հիդրօքսիլի ջրածնով:

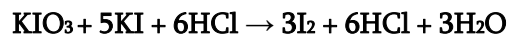


➤ Փոխազդելով նատրիումի հիդրոկարբոնատի կամ կարբոնատի հետ՝ վերածվում է նատրիումի ասկորբինատի և կարող է փոխազդել նաև երկաթի (II) սուլֆատի հետ, առաջացնելով մանուշակագույն երկաթի ասկորբինատ:

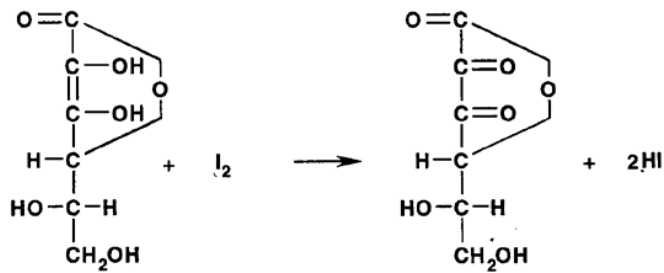


Քանակական որոշումը

Քանակապես ասկորբինաթթուն որոշում են յոդատաչափությամբ, կալիումի յոդիդի առկայությամբ թթվային միջավայրում:



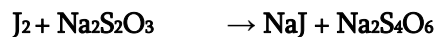
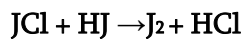
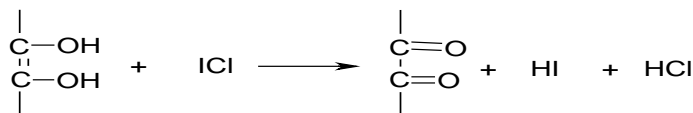
Առաջացած յոդը փոխազդում է ասկորբինաթթվի հետ:



I₂-ի ավելցուկը օսլայի լուծույթի հետ առաջացնում է կապույտ գույն:

➤ Քանակապես ասկորբինաթթուն որոշում են յոդաչափությամբ, տիտրանտը նատրիումի թիոսուլֆատի լուծույթն է, ինդիկատորը՝ օսլայի լուծույթը:

➤ Նաև որոշում են յոդալրաչափությամբ՝ տիտրանտը 0,1 Մ յոդմուխթրոբիդի լուծույթն է: Ինդիկատորը օսլայի լուծույթն է:



➤ Կարելի է կիրառել նաև չեզոքացման եղանակը: Ասկորբինաթթուն տիտրում են նատրիումի հիդրօքսիդի ստանդարտ լուծույթով՝ որպես միահիմն թթու /ինդիկատոր՝ ֆենոլֆտալեին/:

➤ Ասկորբինաթթվի քանակը որոշում են նաև ցերիումաչափությամբ՝ տիտրելով թթվային միջավայրում 0,1 Մ ցերիումի (IV) սուլֆատ լուծույթով:

➤ Որոշում են նաև լուսագունաչափությամբ: Կիրառում են գունավոր ռեակցիաներ՝ 2,6-դիքլորֆենոլինդոֆենոլով, ֆոսֆորամոլիբդենային թթվով:

Ասկորբինաթթուն պահում են թթվածնից ու լույսից պաշտպանված տեղում, լավ փակվող դեղամաններում: Ասկորբինաթթվի լուծույթն արագ օքսիդանում է, որից դեղնում և կորցնում է ակտիվությունը:

Այս պրոցեսն արագանում է թթվային ու հիմնային միջավայրերում, մետաղների կատիոնների հետքերից: Լուծույթների կայունացման համար օգտագործում են վերականգնիչներ (հակաօքսիդանտներ): Այդ նպատակի համար ՊԴ-ն առաջարկում է նատրիումի սուլֆիտ կամ թիոսուլֆատ:

Օքսիդավերականգնման եղանակով քանակական որոշման ժամանակ այս հանգամանքը պետք է հաշվի առնել և հակաօքսիդանտը նախապես չեզոքացնել ֆորմալինով:

Ասկորբինաթթվի դեղաձևերն են՝ դեղափոշի, դեղահատեր դրաժե, ներարկման լուծույթներ:

Նշանակում են օրական 0,05-0,1գ, 3-5 անգամ և 5%-անոց ասկորբինաթթվական նատրիում (ներմկանային և ներերակային):

Ասկորբինաթթուն կիրառում են կանխարգելման և տարբեր հիվանդությունների ժամանակ, արյունահոսությունների, լյարդի և երիկամների հիվանդությունների, ինտոքսիկացիայի, վարակիչ հիվանդությունների, լնդախտի և այլ դեպքերում:

Ֆենիլքրոմանային վիտամիններ
Բիոֆլավանոիդներ (P խմբի վիտամիններ)

1936թ. հունգարացի կենսաքիմիկոս Սենտ-Ֆևորգին հաջողվեց կիտրոնից անջատել նյութ, որը բարելավվում էր մազանոթների թափանցելիությունը, որի պատճառով այն անվանվեց P վիտամին (*permebilus`* լատ. թափանցելիություն բառից):

Բնության մեջ C և P վիտամինները միշտ ուղեկցում են միմյանց: Վիտամին C-ն (ասկորբինաթթու) ուժեղացնում է P վիտամինի ազդեցությունը:

Դրանք գտնվում են հատկապես սև հաղարջի, մասուրի, թեյի կանաչ տերևների, ցիտրուսային պտուղների, խաղողի և այլնի մեջ:

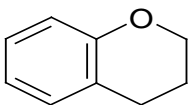
P վիտամինային ակտիվություն են ցուցաբերում ազատ կամ գլիկոզիդների ձևով բնական բազմաթիվ միացություններ, որոնք կոչվում են **ֆլավանոիդներ**:

Բիոֆլավանոիդները, օրգանիզմում ներծծվելով բարակ աղիքներ, վերածվում են ֆենոլային թթուների: Օրգանիզմից բիոֆլավանոիդները արտազատվում են մեզով անփոփոխ կամ մետաբոլիտի ձևով: Դրանք մասնակցում են կոլագենի սինթեզի կարգավորման պրոցեսին, արգելակում են հիպուրոնիդազա ֆերմենտը, որը նպաստում է միջբջջային շարակցական հյուսվածքի կայունացմանը և անոթների պատերի ամրացմանը: Բիոֆլավանոիդները պաշտպանում են ադրենալինը օքսիդացումից, մինչև նույն ժամանակ ունեն հակաթունային հատկություն: Դրանք օրգանիզմում ծանր մետաղների հետ առաջացնում են կոմպլեքսային աղեր:

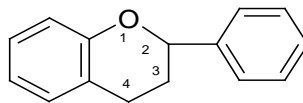
Վիտամին P-ի ավիտամինոզը հանգեցնում է անոթների փխրունությանը, ներմաշկային արյունազեղումների, լնդերի արյունահոսության:

Վիտամին P-ի հիպովիտամինոզը ուղեկցվում է մկանների ցավերով, ընհանուր թուլությամբ և արագ հոգնելիությամբ:

Ֆլավանոիդները 2-ֆենիլքրոմանի ածանցյալներն են՝

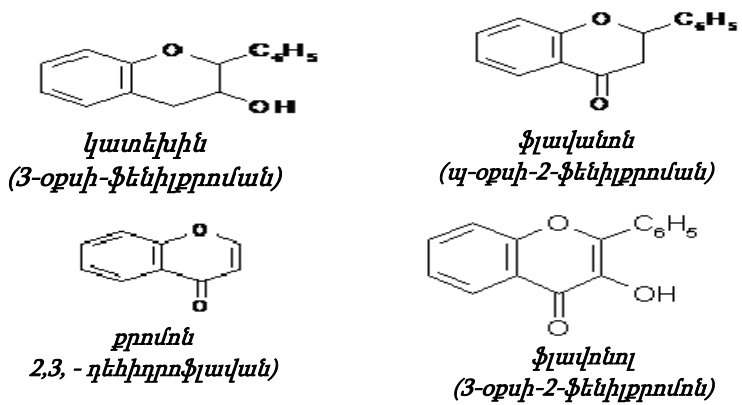


քրոման



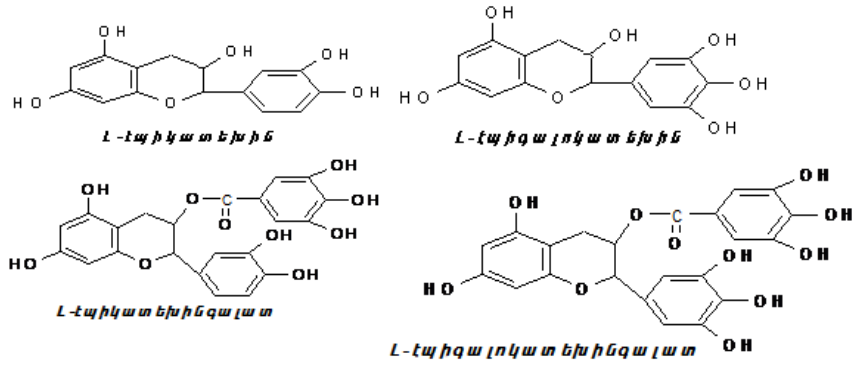
2-ֆենիլքրոման (ֆլավան)

Ֆլավանները քիմիական կառուցվածքով դասակարգվում են հետևյալ խմբերի՝ կատեխիններ, ֆլավանոններ, քրոմոն, ֆլավոնոլ:



P վիտամինային ակտիվություն են ցուցաբերում նաև գալաթթվի, խալկոնի և կումարինի ածանցյալները: Բժշկության մեջ կիրառվող P վիտամինային ակտիվություն ցուցաբերող դեղերը բաժանվում են երկու խմբերի:

Առաջին խմբին պատկանող դեղերն անջատում են թեյի տերևներից, կիտրոնից, որոնք պատկանում են կատեխինների շարքին և դասվում են պոլիֆենոլներին՝ էպիկատեխին, էպիգալոկատեխին:



Առաջին երկու կատեխիններն ազդում են մազանոթների առաձգականության վրա, իսկ երրորդ և չորրորդ կատեխինները ճնշում են վահանագեղձի ակտիվությունը և ապահովում բնականոն նյութափոխանակությունը:

Այս խմբի միացությունների հայտնաբերման համար գոյություն ունեն մի շարք գունավոր ռեակցիաներ: Կատեխինները՝

- երկաթի (III) քլորիդի լուծույթի հետ առաջացնում են կանաչասև գունավորում,
- վանիլինի լուծույթի հետ աղաթթվում՝ մորու գույն,
- խիտ աղաթթվի հետ՝ կարմիր նստվածք,

➤ դիագնոստիկային աղերի հետ փոխազդելիս վերածվում են մոնո- և բիսազոներկերի:

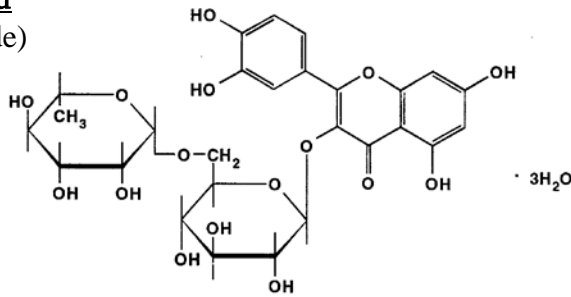
Թողարկվում են փոշու և դեղահաբերի ձևով:

Թեյի տերևներից անջատված կատեխիններին կիրառում են ասկորբիինաթթվի հետ (վիտամին C):

Երկրորդ խմբի մեջ են մտնում բնական աղբյուրներից միևնույն քիմիական բաղադրություն ունեցող նյութեր: Դրանցից են կվերցետինը, ռուտինը և դիհիդրոկվերցետինը:

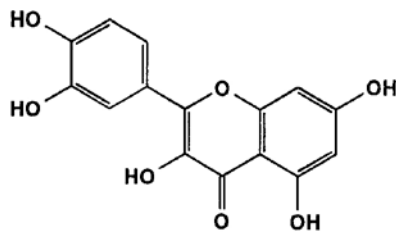
Ռուտին

(Rutoside)



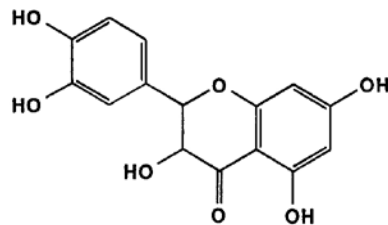
Կվերցետին

(Quercetin)



Դիհիդրոկվերցետին

(Dihydroquercetin)



Ռուտինը պատկանում է գլիկոզիդների շարքին: Դրա մոլեկուլը կազմված է ազյուկոնից, որը կվերցետինն է, և շաքարային մասից՝ ռուտինոզից:

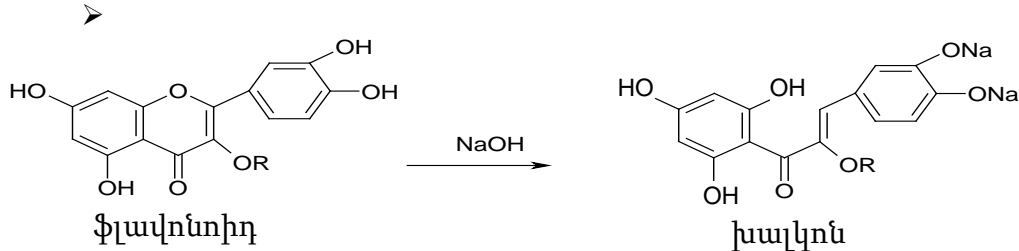
Ռուտինոզը կազմված է D-գլյուկոզից և L-ռամնոզից: Ռուտինը կանաչադեղնավուն, անհոտ, անհամ, մանր բյուրեղային փոշի է: Չի լուծվում ջրում, լուծվում է ալկալիների նոսր լուծույթներում (ֆենոլային խմբերի հաշվին):

Վերլուծման եղանակները

Իսկությունը

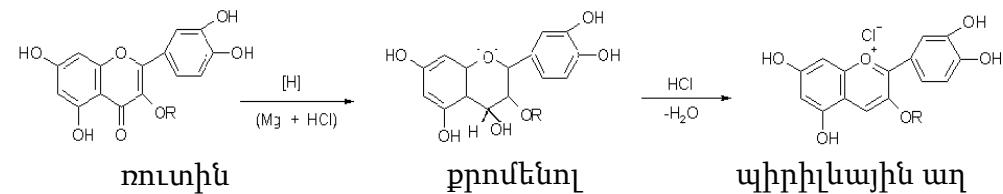
Ռուտինի ճանաչման համար ՊՖ-ն առաջարկում է՝

➤ Նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթի հետ գունավոր ռեակցիա, որը պայմանավորված է ֆլավանոիդում պիրանային ցիկլի քայքայումից առաջացած խալկոնով (դեղնանարնջագույն):

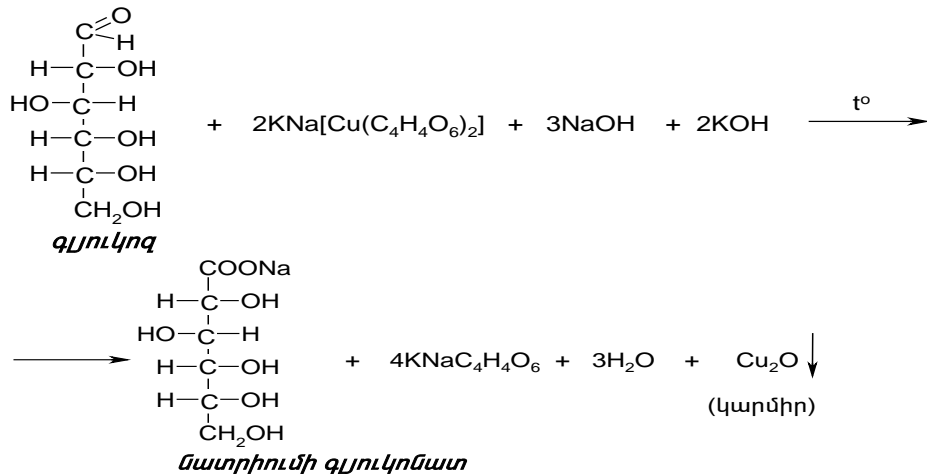


Ֆենոլային խմբերը ռուտինի մոլեկուլում հեշտությամբ որոշվում են երկաթի (III) քլորիդի լուծույթով՝ առաջացնելով կանաչավուն գունավորում:

➤ Սպիրտային միջավայրում ռուտինը խիտ աղաթթվի և մագնեզիումի փոշու հետ առաջացնում է կարմիր գույնի միացություն (ցիանինային ռեակցիա):



➤ Ռուտինը թթվային միջավայրում տաքացնելիս հեշտությամբ հիդրոլիզվում է՝ առաջացնելով կվերցետին, ռամնոզ և գլյուկոզ: Հիդրոլիզից հետո գլյուկոզը հայտնաբերվում է Ֆելինգի լուծույթով՝



Քանակապես ռուտինը որոշում են՝

➤ ՈւՄ սպեկտրալուսաչափությամբ:

➤ Լուսագունաչափությամբ:

➤ Պատրաստուկում կվերցնե՞ն թույլատրելի պարունակությունը որոշում են օպտիկական խտությունների արժեքների հարաբերությամբ 375 և 362,5 նմ տիրույթում:

Թողարկվում են դեղահաբերով՝ ռուտինը՝ 0,02 գ, ասկոռուտինը՝ 0,05գ ռուտին, 0,05 գ ասկորբինաթթու:

Ռուտինը մտնում է պոլիվիտամինային դեղերի բաղադրության մեջ՝ աերովիտ, կոմպլիվիտ, գլուտամինիտ:

Պահում են լավ փակվող դեղամաններում, լույսից պաշտպանված տեղում:

Տրոքսուլազին (Troxeutin, Վենոռութոն)

Ռուտինի կիսասինթետիկ ածանցյալն է (3',4',7-օքսիէթիլ ռուտինոզիդների խառնուրդ):

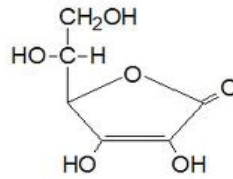
Դեղաբանական ակտիվությամբ նման է ռուտինին: Նվազեցնում է մազանոթների թափանցելիությունը, ցուցաբերում է հակաբորբոքային ազդեցություն:

Կիրառվում է երակների վարիկոզ լայնացման, թրոմբոֆլեբիթների, վարիկոզ խոցերի ժամանակ:

Թողարկում են դեղապատիճների ձևով /0,3 գ/, ներարկման լուծույթների ձևով /5 մլ 10% սրվակներով, դոնորդի ձևով /2%-անոց/ և քսուքի ձևով:

Լարորատոր աշխատանք

Ascorbinic Acid Ասկորբինաթթու



Նկարագրություն

Անգույն կամ սպիտակ, թթու համով բյուրեղային փոշի է: Հեշտ է լուծվում ջրում, լուծվում է սպիրտում, չի լուծվում քլորոֆորմում և եթերում:

Բսկություն

- 0.05 գ պատրաստուկը լուծել 1 մլ ջրում, ավելացնել 0.5 մլ արծաթի նիտրատի լուծույթ. առաջանում է մետաղական արծաթի նստվածք:
- 0.1 գ պատրաստուկը լուծել 3-4 մլ ջրում, կաթիլներով ավելացնել 2,6-դիքլորֆենոլինդոֆենոլի լուծույթ. տեղի է ունենում կապույտ լուծույթի գունազրկում:
- 0.02 գ պատրաստուկը լուծել 1 մլ ջրում, ավելացնել մի քանի կաթիլ $K_3[Fe(CN)_6]$ և մի քանի կաթիլ $FeCl_3$ լուծույթ. առաջանում է կապույտ գունավորում:
- 4-5 կաթիլ ասկորբինաթթվի լուծույթին (0.02 գ պատրաստուկը լուծել 1 մլ ջրում) ավելացնել 1-2 կաթիլ օսլայի լուծույթ և 4-5 կաթիլ 0.02ն J₂-ի լուծույթ. նկատվում է յոդի լուծույթի անգունացում: Գորշ կապույտ գունավորում չի առաջանում:

Քանակական որոշում

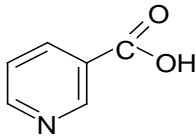
- 0.05 գ ասկորբինաթթվի փոշին լուծել 1-2 մլ ջրում, ավելացնել մի քանի կաթիլ ֆենոլֆտալեին և տիտրել 0.1մ-անոց նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով՝ մինչև վարդագույն գունավորման առաջացումը:
- 1 մլ 0.1մ-անոց նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթին համապատասխանում է 0.0176գ ասկորբինաթթու:

Պիրիդինի ածանցյալները

Նիկոտինաթթուն (վիտամին PP) առաջին անգամ ստացվել է 1867 թ., սակայն նրա վիտամինային ազդեցությունը հայտնաբերվել է 1937-ին:

Նիկոտինաթթուն կամ β-պիրիդինկարբոնաթթուն և նրա ամիդը բուժում են պելագրան (*հոտալ.*՝ կոշտացած մաշկ), ստամոքսի խոցային ու լյարդի հիվանդությունները, բարելավում են ածխաջրային փոխանակությունը, ցուցաբերում են անոթալայնիչ հատկություն:

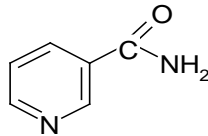
Nicotinic acid



նիկոտինաթթու

(*3-պիրիդինկարբոնաթթու*)

Nicotinamide



նիկոտինամիդ

(*նիացինամիդ*)

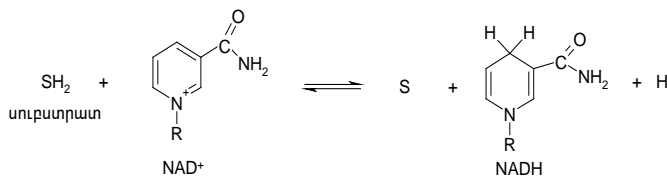
Նիկոտինամիդը ՆԱԴ-ի (նիկոտինամիդադենինդինուկլեոտիդ) և ՆԱԴՖ-ի (նիկոտինամիդադենին դինուկլեոտիդֆոսֆատ) կոֆերմենտների բաղադրամասն է:

Դրանք կարող են հանդես գալ ինչպես օքսիդացված (ՆԱԴ⁺, ՆԱԴՖ⁺), այնպես էլ վերականգնված (ՆԱԴԻ, ՆԱԴՖԻ) ձևերով, որի շնորհիվ կարող են լինել ջրածնի միջանկյալ կրողներ և դառնալ օքսիդավերականգնման ֆերմենտների- դեհիդրոգենազների բաղադրիչ մասերից մեկը՝ մասնակցելով օքսիդավերականգնման պրոցեսներին:

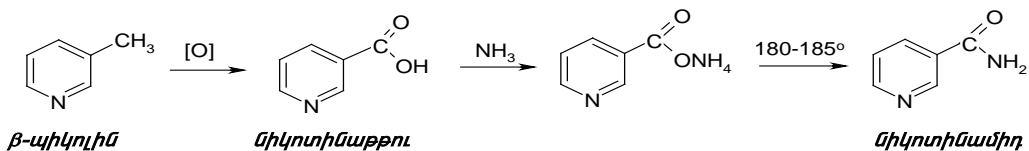
• Սպիրտները օքսիդացնում են մինչև ալդեհիդներ, կետոններ և օրգանական թթուներ:

• Ամինները՝ մինչև իմիններ:

• Կատալիզում են որոշ ածխաջրեր և լիպիդներ:



Ներկայումս արդյունաբերական մասշտաբով նիկոտինաթթու ստանում են քարածխային խեժի β-պիկոլինային թորամասից, որը պարունակում է β, γ պիկոլիններ և 2,6-լուտիդին (2,6-դիմեթիլպիրիդին):



Նիկոտինաթթուն սպիտակ, անհոտ, թույլ թթվային համով բյուրեղային փոշի է: Դժվար է լուծվում ջրում, սպիրտում, լուծվում է տաք ջրում: Հալվում է 234-238°C-ում:

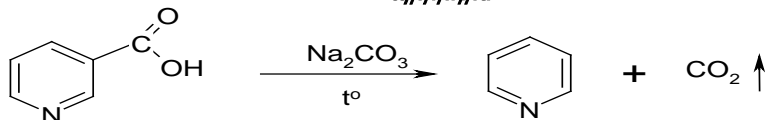
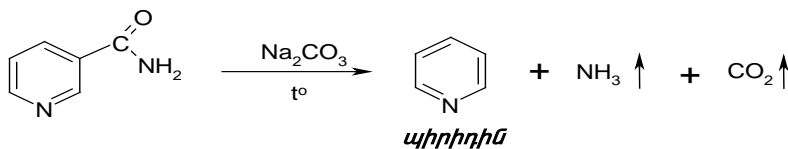
Նիկոտինամիդը թույլ հոտով, դառնահամ, սպիտակ բյուրեղային փոշի է: Հալվում է 128-131°C-ում: Հեշտ լուծվում է ջրում, սպիրտում, լուծվում է գլիցերինում:

Վերլուծման եղանակները

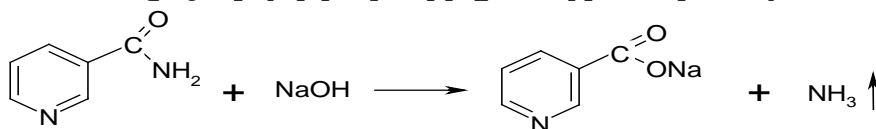
Նիկոտինաթթուն ամֆոտեր միացություն է՝ պիրիդինային ազոտի (հիմնային) և կարբօքսիլ խմբի (թթվային) առկայության պատճառով: Դրա բոլոր մյուս ածանցյալները ցուցաբերում են հիմնային հատկություններ:

Իսկությունը

➤ Նիկոտինաթթուն և նրա ամիդը բյուրեղական նատրիումի կարբոնատի հետ տաքացնելիս քայքայվում են՝ առաջացնելով պիրիդին, որը որոշվում է յուրահատուկ հոտով:

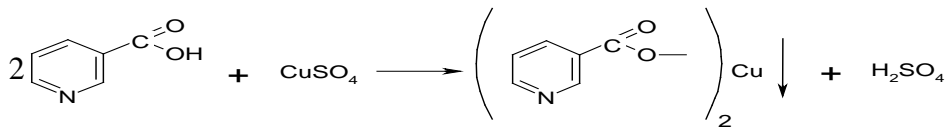


➤ Ալկալու լուծույթներում տաքացնելիս նիկոտինամիդը քայքայվում է՝ առաջացնելով նիկոտինաթթվի նատրիումական աղ և ամոնիակ:



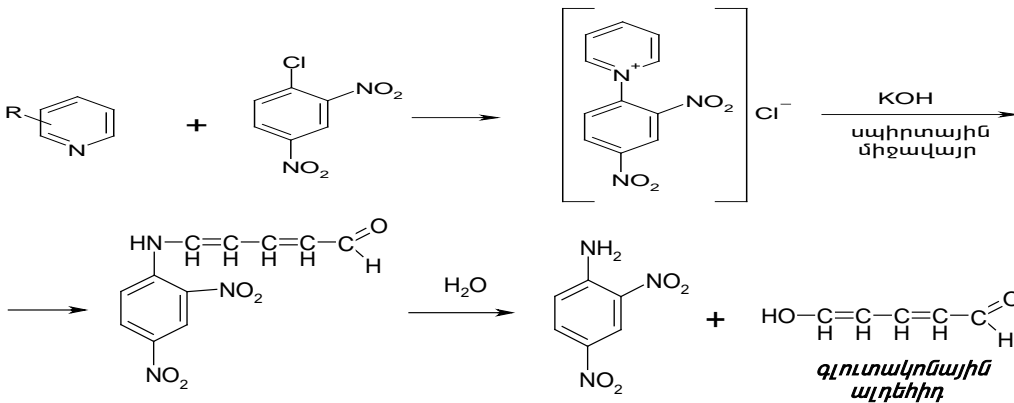
Ամոնիակը որոշում են հոտով կամ խոնավ կարմիր լակմուսի թղթի կապտելով:

➤ Նիկոտինաթթուն պղնձի (II) աղերի հետ առաջացնում է կապույտ նստվածք (պղնձի նիկոտինատ), որը պայմանավորված է մոլեկուլի թթվային հատկություններով: Ամոնիումի ռոդանիդի առկայությամբ առաջանում է կանաչ գույնի կոմպլեքս միացություն:



➤ Պիրիդինը որոշում են 2,4 դինիտրոբլորբենզոլի հետ սպիրտային միջավայրում նատրիումի հիդրօքսիդի առկայությամբ:

Հիմնային միջավայրում նախ առաջանում է պոլիմետինային դեղին անկայուն աղ: Այնուհետև գոյնն աստիճանաբար անհետանում է, քանի որ վերջինիս հիդրոլիզի հետևանքով առաջանում է 2,4-դինիտրոանիլին և դեղին գոյնի գլուտակոնային ալդեհիդ: Հետագայում առաջնային արոմատիկ ամիններ ավելացնելուց (անիլին, պրոկաին, նատրիումի սուլֆացիլ) կատարվում է կոնդենսացման ռեակցիա՝ ստացված գլուտակոնային ալդեհիդի հետ, և առաջանում է Շիֆի հիմք (դեղին, նարնջագույն կամ կարմիր երանգներով):

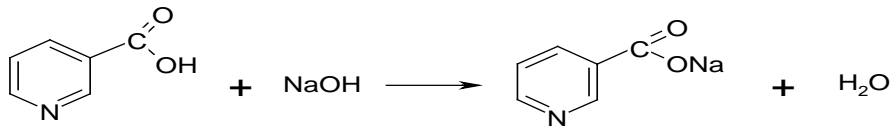


➤ Նմանատիպ ռեակցիաներ պիրիդինի որոշման համար կատարում են քլորոտոդանի և բրոմտոդանի ազդանյութերի հետ, որի ժամանակ նույնպես առաջանում է գլուտակոնային ալդեհիդ:

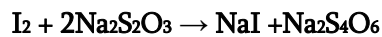
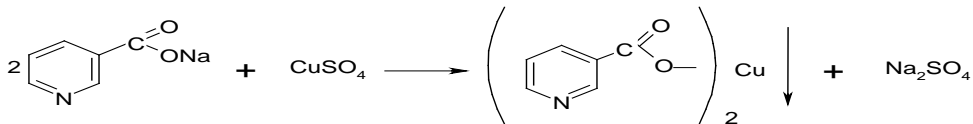
➤ Պիրիդինի ածանցյալների (նաև բոլոր այլ երրորդային ամինների) համար ընդհանուր գունավոր ռեակցիա է փոխազդեցությունը կիտրոնաթթվի և քացախաթթվի անհիդրիդի խառնուրդի հետ տաքացման պայմաններում:

Քանակապես նիկոտինաթթուն որոշում են՝

➤ **Չեզոքացման եղանակով:** Պատրաստուկի կշռանքը լուծում են տաք ջրում ու սառեցնելուց հետո տիտրում են նատրիումի հիդրօքսիդի 0,1N լուծույթով՝ ֆենոլֆտալեինի ներկայությամբ:



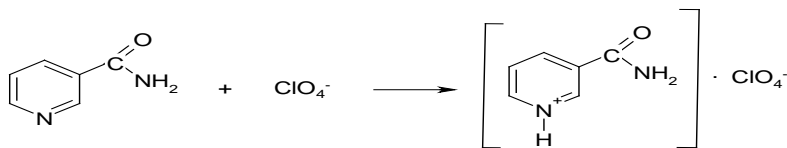
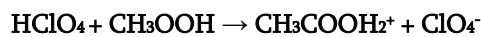
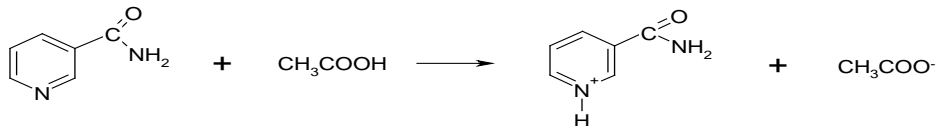
➤ Նիկոտինաթթուն որոշում են յոդաչափությամբ՝ պղնձի նիկոտինատը նստեցնելուց հետո:



➤ Որոշում են նաև օպտիկական խտության հաշվարկով (ՊՖ XI, 2,52):

➤ Նիկոտինամիդի քանակը որոշում են անջուր միջավայրում թթվահիմնային տիտրմամբ (ՊՖ XI,1):

Անջուր քացախաթթվում (դիֆերենցող լուծիչ) ուժեղանում է մոլեկուլի հիմնային հատկությունը, և հնարավոր է դառնում այն տիտրել պերքլորական թթվով՝ բյուրեղային մանուշակագույն ինդիկատորի առկայությամբ:



➤ Նիկոտինամիդը որոշում են նաև Կելդալի և բևեռագրական եղանակներով:

Նիկոտինաթթուն թողարկում են դեղափոշու, դեղահատի (0,05գ), նատրիումի նիկոտինատի ներարկվող լուծույթի (1,7%, pH=5-7) ձևերով:

Օգտագործելիս խորհուրդ է տրվում ընդունել մեթինին պարունակող սնունդ (կաթնաշոռ): Նիկոտինաթթուն մտնում է նիկոլերին, նիկոդյան և այլ զուգակցվող պատրաստուկների բաղադրության մեջ:

Նիկոտինամիդը թողարկում են դեղահատերի (0,015, 0,05 և 0,025); ներարկվող լուծույթների (1%, 2,5%) ձևերով:

Նիկոտինամիդը մտնում է պոլիվիտամինային պատրաստուկների կազմի մեջ (աերովիտ, պենտովիտ և այլն):

Նիկոտինաթթուն և նիկոտինամիդը պահում են լավ փակվող, մուգ գույնի ապակյա դեղամաններում՝ լույսից պաշտպանված տեղում:

Նիկոտինաթթվի ածանցյալներից կիրառվող դեղերից են նաև նիկոդինը և նիկետամիդը (նիկոտինաթթվի դիէթիլամիդը), որոնք ցուցաբերում են դեղաբանական այլ հատկություններ և բժշկության մեջ կիրառվում են տարբեր նպատակներով:

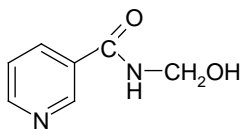
Նիկոդինն ունի բակտերոցիդ և բակտերոստատիկ հատկություններ: Նիկոդինը նաև լեղամուղ է և կիրառվում է խոլեցիստիտների, միզուղիների ու հատկապես աղիքային ցուպիկի կողմից հարուցված վարակիչ հիվանդությունների բուժման համար:

Նիկոտինաթթվի դիէթիլամիդի 25%-անոց ջրային լուծույթը կոչվում է կորդիամին, խթանում է ԿՆՀ-ի գործունեությունը և կիրառվում է արյան շրջանառության սուր ու քրոնիկական խախտումների ժամանակ, գրգռում է շնչառական և անոթաշարժիչ կենտրոնները: Երբեմն կիրառվում է թմրեցուցիչ, քնաբեր և ցավազրկող պատրաստուկներից առաջացած թունավորումների դեպքում:

Պահում են լույսից պաշտպանված տեղում՝ նարնջագույն դեղամաններում:

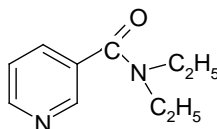
Նիկոդինը պահվում է 20°C-ից ոչ բարձր ջերմաստիճանում, լույսից պաշտպանված տեղում: Այն պ ետք է պաշտպանել նաև խոնավությունից, որովհետև կարող է քայքայվել՝ առաջացնելով մրջնալիդեհիդ, CH₂O:

Nicodinum



Նիկոտինաթթվի օքսիմեթիլամիդ

Nikethamide

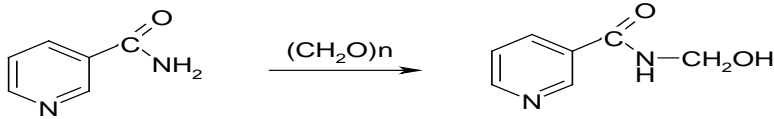


Նիկոտինաթթվի դիէթիլամիդ

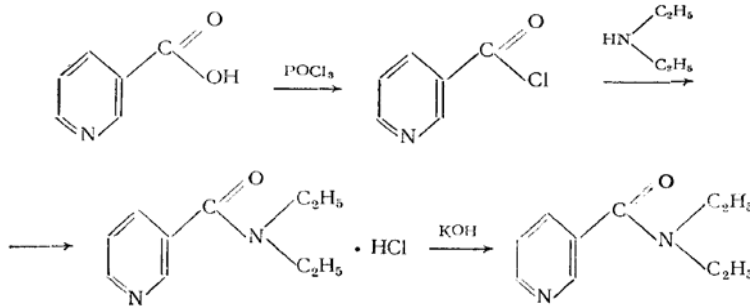
Նիկոդինը սպիտակ բյուրեղային նյութ է առանց հոտի: Ջրում և սպիրտում լուծվում է, եթերում չի լուծվում: Նիկոտինաթթվի դիէթիլամիդը

հեղուկ է և բոլոր հարաբերություններով խառնվում է ջրի, սպիրտի, քլորոֆորմի, էթերի հետ:

Նիկոտինը ստանում են նիկոտինամիդից և պ-ֆորմալդեհիդից՝



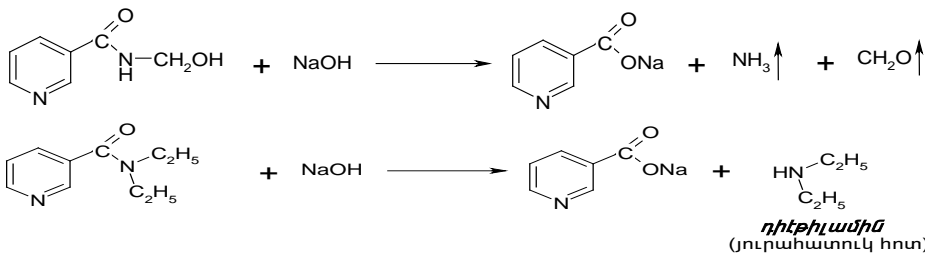
Նիկոտինաթթվի դիէթիլամիդը ստանում են նիկոտինաթթվի քլորանհիդրիդից և դիէթիլամինից:



Վերլուծման եղանակները

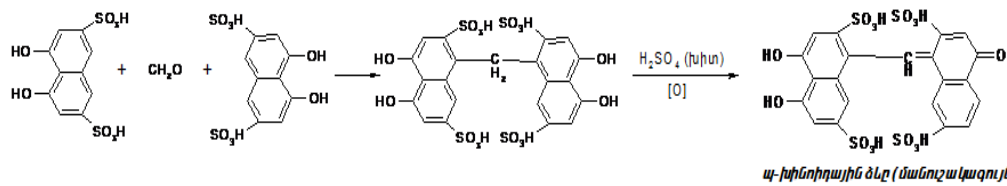
Իսկությունը

Նիկոտինը և նիկոտինաթթվի դիէթիլամիդն ալկալու լուծույթի հետ տաքացնելիս քայքայվում են:



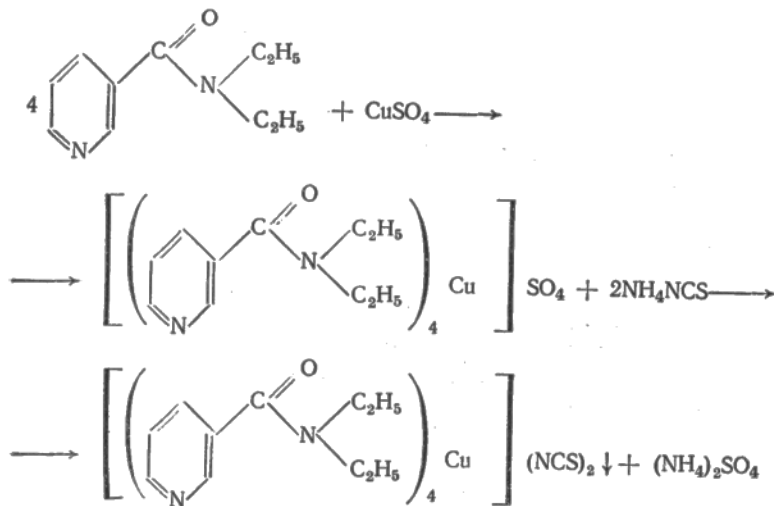
դիէթիլամին
(յուրահատուկ հոտ)

Մրջնալդեհիդը որոշում են սալիցիլաթթվով կամ քրոմատրոպային թթվով (խիտ ծծմբական թթվի առկայությամբ):



պ-խինոլիդային ձևը (մանուշակագույն)

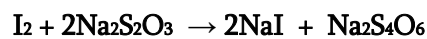
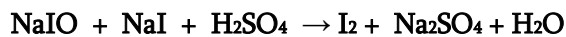
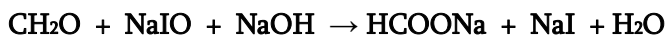
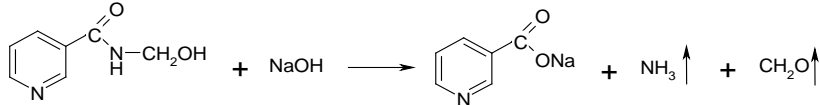
Նիկոտինաթթվի դիէթիլամիդը պղնձի (II) աղերի հետ ամոնիումի ռոդանիդի առկայությամբ առաջացնում է կանաչ գույնի կոմպլեքս միացություն:



Պիրիդինը որոշում 2,4-դինիտրոբյուրբենզոլով:

➤ Նիկոդինում և նիկետամիդում պիրիդինը որոշում են վերանշված նրան բնորոշ բոլոր ազդանյութերով:

Քանակապես նիկոդինը որոշում են յոդաչափությամբ: Հիմնային միջավայրում նիկոդինը քայքայվում է՝ առաջացնելով մրջնալիտի (CH₂O), որն օքսիդանում է հիպոյոդիտի ազդեցությամբ մինչև մրջնաթթվի նատրիումական աղը: Դրանից հետո ավելացնում են ծծմբական թթու և տիտրում են անջատված յոդը:



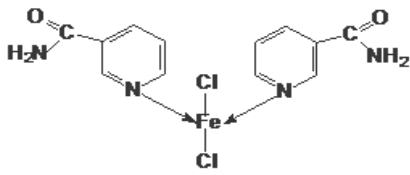
Նիկոտինաթթվի դիեթիլամիդի քանակը որոշում են Կելդալի եղանակով:

Նիկոդինը բաց է թողնվում դեղահատերով՝ 0,5գ:

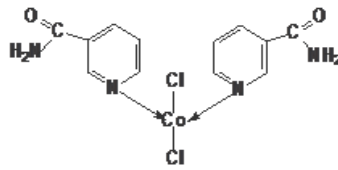
Նիկոդինը զուգակցում են հակաբիոտիկների, սպազմոլիտիկների, անալգետիկների հետ (պրոմեդոլ):

Կորդիամինը թողարկում են սրվակներով (12 մլ ն/լ):

Ferramidum



Coamidum



Երկաթի դիքլորնիկոտինամիդ

Բաց դեղնավուն բյուրեղային փոշի է մետաղական համով: Ջրում լավ է լուծվում, սպիրտում՝ ոչ:

Միմյանց են խառնում երկաթի (II) քլորիդի և նիկոտինամիդի լուծույթները, որից հետո լուծիչը գոլորշիացնում են և ստանում պատրաստուկը:

Կոբալտի դիքլորնիկոտինամիդ

Բաց մանուշակագույն, դառը համով փոշի է: Ջրում լավ է լուծվում: 1%-անոց ջրային լուծույթի pH-ի արժեքը՝ 5,7-7 է:

Խառնում են կոբալտի քլորիդի և նիկոտինամիդի լուծույթները, որից հետո լուծիչը գոլորշիացնում են և ստանում պատրաստուկը:

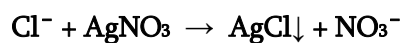
Վերլուծման եղանակները

Իսկությունը

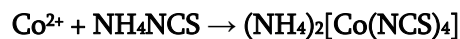
Կոամիդում և ֆերամիդում որոշվում է ամիդային խումբը՝ 30%-անոց նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով, տաքացման պայմաններում: Առաջանում է ամոնիակ, որը որոշվում է հոտով կամ կարմիր լակմուսի խոնավ թղթի կապտելով:

➤ Պատրաստուկների նախնական հանքայնացումից հետո որոշում են՝

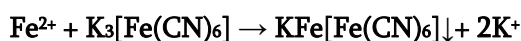
ա. քլորիդ իոնն արծաթի լուծույթով. առաջանում է սպիտակ լոռանման նստվածք՝ արծաթի քլորիդ,



բ. կոբալտի իոնը (Co²⁺)՝ ամոնիումի թոդանիդի լուծույթով. առաջանում է մանուշակագույն վերջնանյութ,



գ. Fe²⁺ իոնը որոշում են **հեքսացիանոֆերրատ (III) կալիումի հետ**՝ առաջանում է կապույտ գույնի նստվածք:



➤ պիրիդինը՝ նրան բնորոշ բոլոր ազդանյութերով:

Քանակական որոշումը երկու դեղերի համար կարելի է կատարել Կելդալի և սպեկտրաֆունաչափական եղանակներով:

Երկու դեղերի լավորակությունը ստուգելու համար որոշում են նիկոտինամիդը:

Կոամիդը **թողարկում են** փոշու ձևով (0,1գ) և սրվակներով ամպուլների (1մլ 1%-անոց լուծույթ), իսկ ֆերրամիդը՝ փոշու ձևով (0,02 և 0,1 գ):

Երկու դեղերն էլ պահում են չոր տեղում: Կոբալտը խթանիչ է, նպաստում է արյունաստեղծման օրգանիզմի կողմից Fe-ի յուրացմանը: Այն կանոնավորում է էրիթրոպոեզի ակտիվությունը, որով արգելակվում է անեմիաների զարգացումը:

Կոամիդը զուգակցվում է երկաթ պարունակող դեղերի հետ, օրինակ՝ ֆերամիդի:

Կոամիդը և ֆերամիդը կիրառվում են տարբեր պատճառներից առաջացած անեմիաների բուժման ժամանակ:

Օքսիմեթիլպիրիդինի ածանցյալները

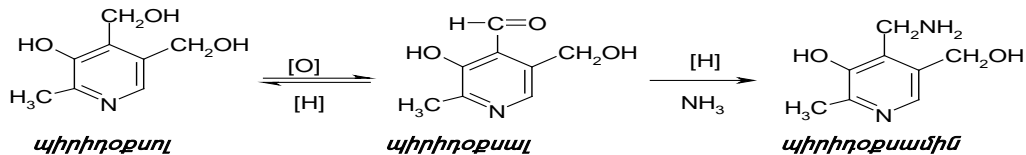
Պիրիդոքսին (վիտամին B6)

1937թ. ածիկից առաջին անգամ բյուրեղային մաքուր վիճակում անջատվեց մեկ ակտիվ նյութ, որն անվանեցին վիտամին B6:

Նման ակտիվություն ցուցաբերող նյութերը տարածված են բուսական ու կենդանական աշխարհում, հատկապես բանջարեղենում, ածիկում, մսի, ձկան, կաթի, ձվի դեղնուցի մեջ, խոշոր եղջերավոր անասունների ու ձկների լյարդում:

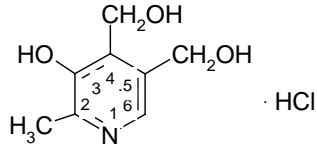
1939թ. բացահայտվեց այդ նյութի մոլեկուլի կառուցվածքը, որը վերջնականորեն հաստատվեց սինթեզով:

Քիմիական տեսակետից այդ նյութը 2-մեթիլ-3-օքսի-4,5-դիօքսիմեթիլպիրիդինն է (պիրիդոքսոլ) և իր ածանցյալները՝ պիրիդոքսալն ու պիրիդոքսամինը, որոնք օրգանիզմում փոխարկվում են մեկը մյուսին և ցուցաբերում նույնանման կենսաբանական ակտիվություն:



Ֆարմակոպեական դեղը պիրիդոքսինի հիդրոքլորիդն է: Պիրիդոքսինն օրգանիզմում ֆոսֆորիլացվում է՝ վերածվելով պիրիդոքսալ-5-ֆոսֆատի և

մտնում է ամինաթթուները դեկարբոքսիլացնող ու վերաամինացնող ֆերմենտների բաղադրության մեջ: Ակտիվորեն մասնակցում է տրիպտոֆանի, մեթիոնինի, ցիստեինի, գլուտամինաթթվի փոխանակության պրոցեսներին:

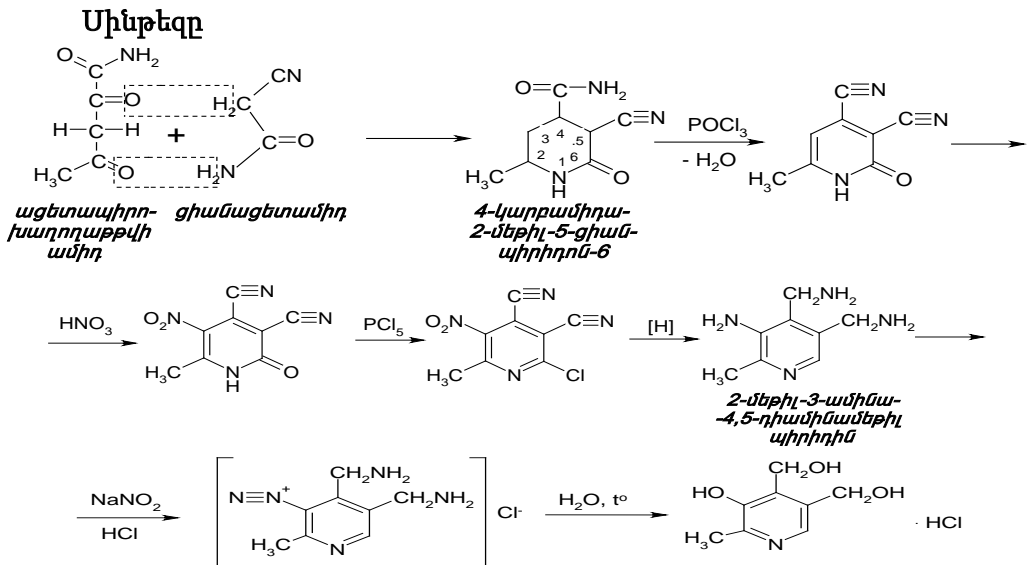


2-մեթիլ-3օքսի-4,5-դի (օքսիմեթիլ)-պիրիդինի հիդրոքլորիդ

Սպիտակ, դառը թթվային համով, անհոտ, մանր բյուրեղային փոշի է: Սուբլիմվում է: Հալվում է 203-206°C-ում (քայքայմամբ):

Դեղի կայունությունը հնարավորություն է տալիս այն վարակազերծելու 100°C-ում, 30 րոպեի ընթացքում:

Պիրիդոքսին հիդրոքլորիդի սինթեզի ելանյութերն են ացետապիրոլիսադոլաթթվի ամիդը և ցիանացետամիդը:

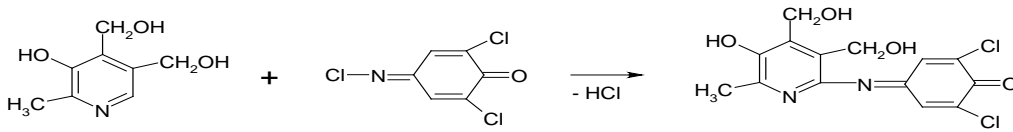


Վերլուծման եղանակները

Իսկությունը

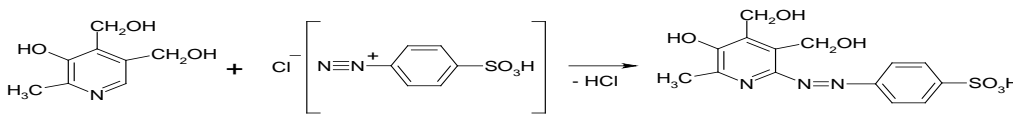
➤ Մոլեկուլում ֆենոլային հիդրօքսիլ խումբը բացահայտում են **երկաթի (III) քլորիդի լուծույթով**: Առաջանում է կարմիր գույն, որն անհետանում է նոսր ձմբական թթվից:

➤ **2,6-դիքլորիհնտրոբիսֆոլի** հետ փոխազդելիս առաջանում է երկնագույն ինդոֆենոլային ներկ, որը կարելի է խառնուրդից անջատել բութանոլով:



Այս ռեակցիան կիրառում են դեղահատերում պիրիդոքսինի քանակական պարունակությունը որոշելու նպատակով (լուսագունաչափությամբ):

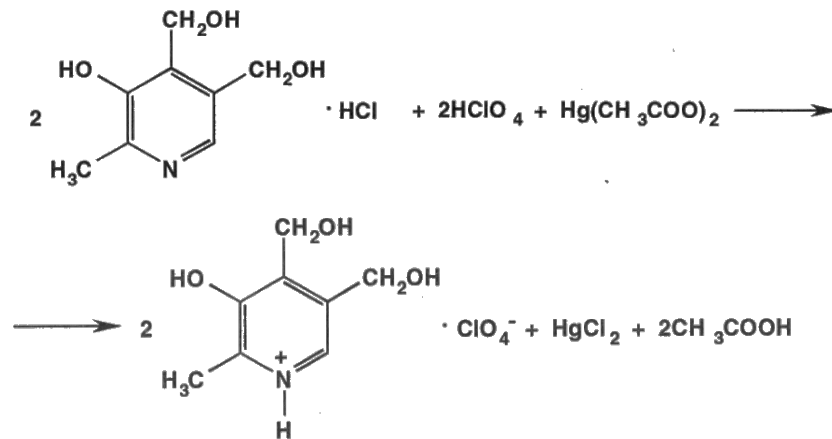
➤ Պիրիդոքսինը, ունենալով ֆենոլային հիդրօքսիլ խումբ, պարադիքլորում կարող է փոխազդել **դիազոնիումային աղի** հետ՝ առաջացնելով ազոներկ;



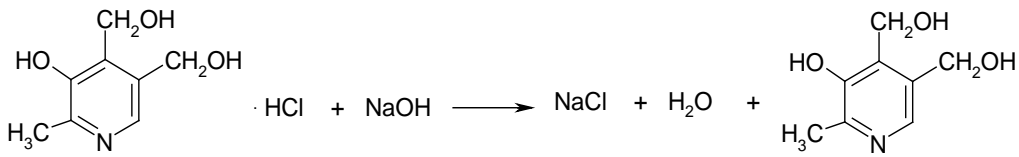
Այս ռեակցիան ևս կարելի է կիրառել լուսագունաչափությամբ քանակական պարունակությունը որոշելու համար, նախապես ցինկի քլորիդի միջոցով կայուն գունավոր կոմպլեքս ստանալուց հետո:

- Որոշվում է նաև ալկալոիդային նստեցնող ազդանյութերով:
- Քլորիդ իոնը որոշվում է արծաթի նիտրատի ազդանյութով:
- Տալիս է պիրիդինի ցիկլին բնորոշ ռեակցիաներ:

Քանակապես որոշում են անջուր սառցային քացախաթթվի միջավայրում, 0.1Մ քլորաթթվի տիտրմամբ, սնդիկի ացետատի առկայությամբ, ինդիկատոր՝ բյուրեղային մանուշակագույն: 471-472



➤ **Չեզոքացման էղանակով** (ալկալիչափություն): Տիտրանտ՝ 0,1Ն NaOH-ի լուծույթ, ինդիկատոր՝ բրոմթիմոլային կապույտ:



➤ **Օպտիկական խտության** հաշվարկով:

Կիրառվում է հղի կանանց տոքսիկոզի, անեմիաների, ռադիկուլիտի, նյարդային համակարգի, պելագրայի (յարդի, դերմատիտների) հիվանդությունների ժամանակ:

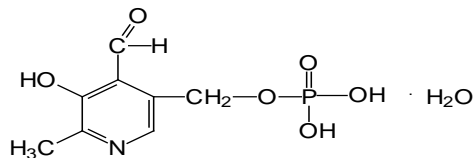
Թողարկվում են դեղահատերի (0,002, 0,005 և 0,01գ), ներարկվող լուծույթի (1 և 5%-անոց 1 մլ) ձևով:

Մտնում է պոլիվիտամինային պատրաստուկների բաղադրության մեջ (պենտավիտ, հեպտավիտ և այլն):

Պահում են լավ փակվող, գորշ գույնի ապակյա դեղամաններում, զով, մութ տեղում:

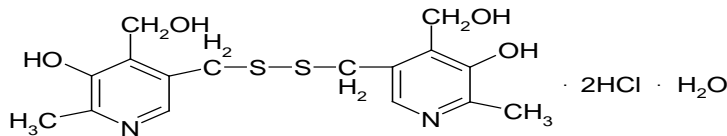
Բժշկության մեջ կիրառվում է նաև պիրիդոքսալ ֆոսֆատը, որը B₆ կոֆերմենտի ձևն է:

Pyridoxal Phospate



Պիրիդինի ածանցյալներից բժշկության մեջ կիրառվում են նաև պիրիդիտոլը, պարմիդինը:

Pyriditolum

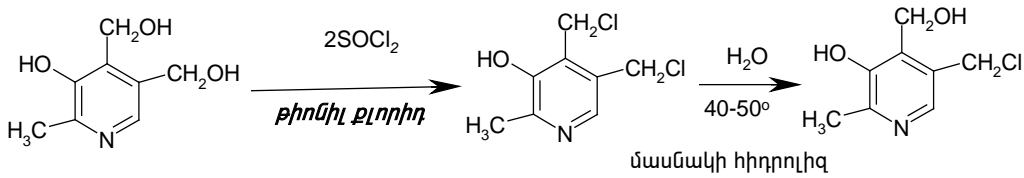


բիս(2-մեթիլ-3օքսի-4օքսիմեթիլպիրիդին 5-մեթիլ)

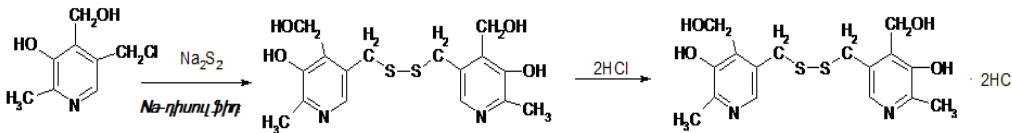
դիսուլֆիդի դիհիդրոքլորիդի մոնոհիդրատ

Սպիտակ, դեղնավուն երանգով փոշի է, վատ է լուծվում ջրում, լավ է լուծվում քլորոֆորմում:

Պիրիդիտոլի սինթեզի ելանյութերն են պիրիդոքսինը և թիոնիլ քլորիդը:



γ-դիրքն ավելի հեշտ է հիդրոլիզվում, քան β-դիրքը:



Վերլուծման եղանակները (իսկությունը, քանակական որոշումը) նման են պիրիդոքսին հիդրոքլորիդի վերլուծմանը:

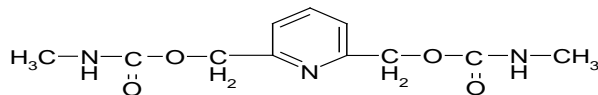
Պիրիդիտում որոշում են նաև ծծմբի ատոմը, որը հանքայնացումից հետո դառնում է սուլֆատ իոն և բացահայտվում է բարիումի քլորիդի լուծույթով:

Պիրիդիտոլը նյարդային հյուսվածքում իջեցնում է γ-ամինա-կարագաթթվի մակարդակն՝ առանց փոխելու գլուտամինաթթվի քանակը, և դրա համար էլ կիրառվում է շիզոֆրենիայի, դեպրեսիաների բուժման ժամանակ:

Թողարկվում է դեղահաբերի ձևով (0,05գ):

Պահում են լավ փակվող ապակյա դեղամաններում՝ զով, մութ տեղում:

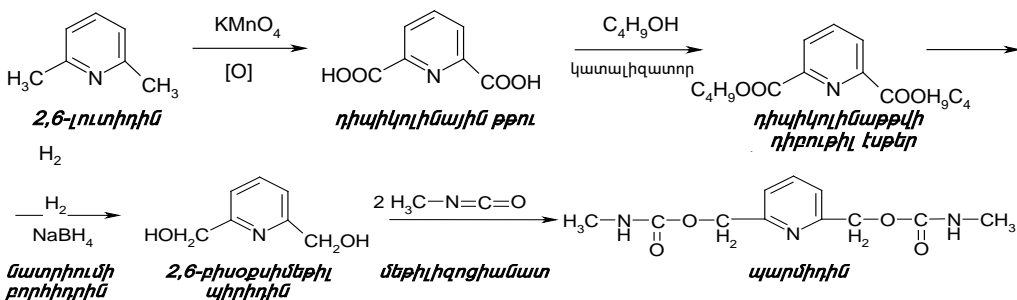
Parmidinum կամ Pyricarbate



2,6-բիս-օքսիմեթիլպիրիդինի բիս-N-մեթիլկարբամիդաթթվական էսթեր

Պարմիդինի սինթեզի ելանյութն է 2,6- լուտիդինը:

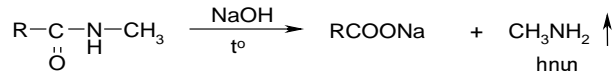
Մինթեզը



Իսկությունը

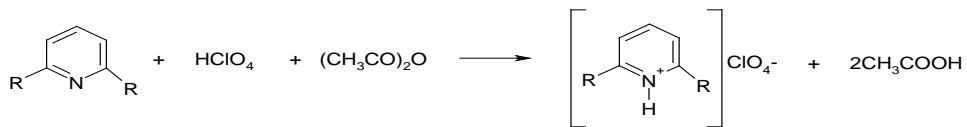
Պարմիդինը քիմիական հատկություններով նման է ուրետաններին:

- Տալիս է պիրիդինային ցիկլին բնորոշ ռեակցիաներ:
- Հիմնային միջավայրում տաքացնելիս անջատվում է մեթիլամին, որը հայտնաբերում են ամոնիակի նման:



- Ալկալիդային նստեցվող ազդանյութերով:

Քանակական որոշումը կատարում են անջուր քացախանիդրիդի միջավայրում, քլորաթթվի տիտրամամբ, ինդիկատոր՝ բյուրեղային մանուշակագույն:



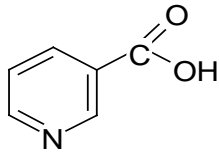
Պարմիդինը (Anginin, Prodictin) կիրառվում է աթերոսկլերոզի բուժման համար:

Թողարկվում է դեղահատերի 0,25 գ և 5%-անոց քսուքի ձևով:

Լաբորատոր աշխատանք

Nicotinic acid

Նիկոտինաթթու



Նկարագրություն

Սպիտակ, առանց հոտի, թույլ թթվային համով բյուրեղային փոշի է: Դժվար է լուծվում ջրում և 95%-անոց սպիրտում, լուծվում է տաք ջրում, շատ քիչ է լուծվում եթերում:

Իսկություն

- 0.1գ պատրաստուկը տաքացնել 1մլ նատրիումի կարբոնատի լուծույթի հետ: Զգացվում է պիրիդինի տհաճ հոտը:
- Պատրաստուկի տաք լուծույթին (1:100) ավելացնել 1մլ CuSO_4 -ի լուծույթ. առաջանում է կապույտ նստվածք:

Քանակական որոշում

- 0.3 գ պատրաստուկը տեղավորել չափիչ փորձանոթում և լուծել 25 մլ թարմ եռացրած տաք ջրում: Ավելացնել մի քանի կաթիլ ֆենոլֆտալեին և տիտրել 1Ն NaOH -ի լուծույթով մինչև կայուն վարդագույն գունավորման առաջանալը (գույնը պետք է պահպանվի 1-2 րոպե):
- 1 մլ 0.1ն NaOH -ին համապատասխանում է 0.01231 գ $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$, որը պատրաստուկում պետք է լինի 99.5%-ից ոչ պակաս:

**Իգոալօքսազիւնային ածանցյալներ
Ռիբոֆլավին (B2 խմբի վիտամիններ)**

Վիտամին B2-ն առաջին անգամ Կունի կողմից /1933 թ./ անջատվել է կաթից, ստացվել է բյուրեղային վիճակում և բացահայտվել է նրա քիմիական կառուցվածքը: Կենդանի օրգանիզմը ունակ չէ սինթեզելու ռիբոֆլավին, և այն ստանում են կամ սննդի միջոցով, կամ էլ աղիքային միկրոֆլորայի սինթեզի հետևանքով: Ռիբոֆլավինը զգալի քանակությամբ գտնվում է լյարդում, կաթի, ձվի, խմորիչի, հացահատիկների մեջ: Ազատ վիճակում ռիբոֆլավինը գտնվում է հիմնականում կաթի մեջ, մանրէային բջիջներում՝ ֆլավինոնոնուկլեոտիդի տեսքով /ՖՄՆ/, իսկ կենդանական բջիջներում՝ ֆլավինադենինիմուկլեոտիդի ձևով /ՖԱԴ/:

Մարդու ֆիզիոլոգիական պահանջը այս վիտամինի հանդեպ օրական 2-2.5 մգ է: Վիտամին B2-ը և նրա ակտիվ ձևերը՝ ՖՄՆ-ն և ՖԱԴ-ը, աճի գործոններ են:

ՖՄՆ-ն և ՖԱԴ-ը մոտ 30 ֆերմենտների կոֆերմենտներ են, որոնք իրականացնում են ջրածնի տեղափոխումը այլ հիմնանյութերի վրա:

Կան մի քանի տեսակի այդպիսի ռեակցիաներ՝

- Դեհիդրոգենազներ, որոնք տեղափոխում են էլեկտրոնները ցիտոքրոմային համակարգի վրա:

- Դեհիդրոգենազներ, որոնք վերականգնում են նիկոտինային կոֆերմենտները:

- Ամինաթթուների օքսիդազներ, որոնք օքսիդացնում են մոլեկուլային թթվածնի միջոցով:

Այս ֆերմենտները կարևոր նշանակություն ունեն հյուսվածքային շնչառության պրոցեսներում, էլեկտրոնների և պրոտոնների տեղափոխման մեջ:

Վիտամին B2-ը մասնակցում է տեսողության մեխանիզմներին՝ դառնալով յուրատիպ սենսիբիլիզատոր:

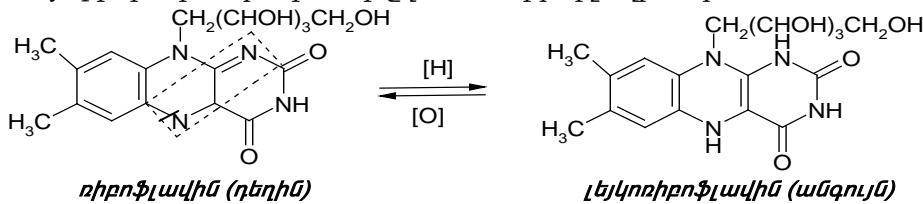
Վիտամին B2-ի *անբավարարությունը հանգեցնում է* օրգանիզմների աճի կանգին, մկանային թուլության, լորձաթաղանթների բորբոքմանը, մաշկային հիվանդությունների առաջացմանը մաշկի էպիթելի խանգարմանը, սերոռեային դերմատիտի: Հաճախ նկատվում են աչքի հիվանդություններ, որոնք արտահայտվում են եղջերաթաղանթի բորբոքմամբ, կերատիտների ձևով: B2 վիտամինաքաղցը կատարակտի և ոսպնյակի մթազնման պատճառ է:

Բժշկական պրակտիկայում կիրառում են ինչպես վիտամին B₂, այնպես էլ նրա կոֆերմենտային ձևերը:

Ռիբոֆլավինը ցուցված է B₂ հիպո- և ավիտամինոզների, կոնյուկտիվիտների դեպքում:

Ռիբոֆլավինի մոլեկուլի քիմիական կառուցվածքի հիմքում ընկած է պիրազինի, պիրիմիդինի ու բենզոլի օղակների կոնդենսացված հետերոցիկլիկ համակարգը, որը կոչվում է իզոալօքսազին, իսկ շաքարային բաղադրամասը՝ ռիբոզի մնացորդն է:

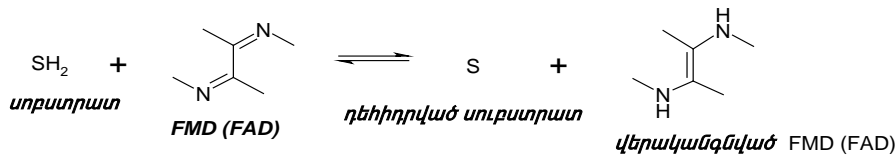
Կաթից, ձվի սպիտակուցից ու կիտրոնից անջատված համապատասխանորեն լակտոլավինը, օվոֆլավինն ու ցիտոֆլավինը պատկանում են միևնույն քիմիական դասին և կոչվում են ռիբոֆլավիններ:



Մոլեկուլի քիմիական կառուցվածքի աննշան փոփոխություններն ակտիվազրկում են այն կամ վերածում համապատասխան հակավիտամինի: Ռիբոֆլավինը մտնում է ֆլավինմոնոնուկլեոտիդի (FMN) և ֆլավինադենինդինուկլեոտիդի (FAD) կոֆերմենտների բաղադրության մեջ:

Այս նյութերի վառ դեղին գույնը և վիտամինային ակտիվությունը պայմանավորված է մոլեկուլի իզոալօքսազինային մասում խիստ անկայուն երկու գուգորդված կրկնակի կապերի համակարգով:

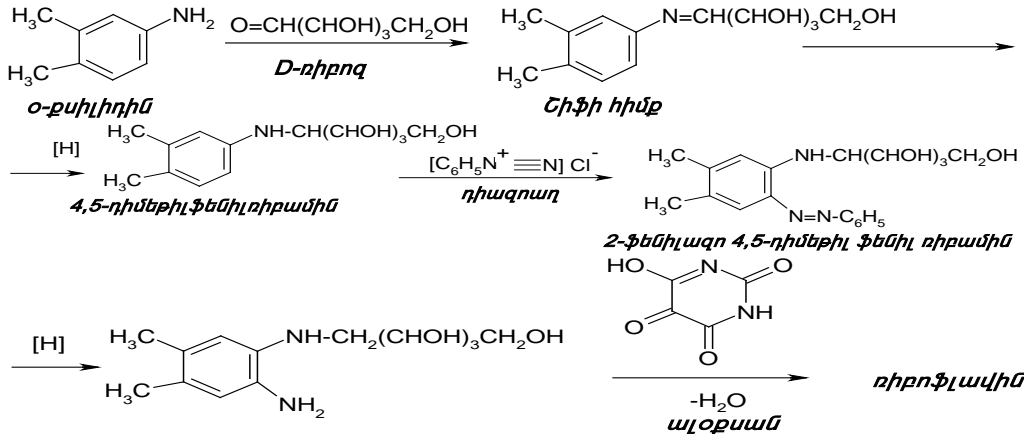
Այդ համակարգի շնորհիվ ֆլավինային նուկլեոտիդները ռեակցիայի ընթացքում հիմնանյութի մոլեկուլից անջատված ջրածնի ատոմների տեղափոխման միջանկյալ կրողներ են:



Ռիբոֆլավինը վերականգնելիս գունաթափվում է՝ վերածվելով լեյկոռիբոֆլավինի:

Բնական աղբյուրներից (բուսական և կենդանական) ռիբոֆլավինի անջատումը բավականին աշխատատար ու բարդ գործընթաց է: Ներկայումս ռիբոֆլավին ստանում են բացառապես սինթեզով՝ օ-քսիլիդինից, D-ռիբոզից և ալօքսանից:

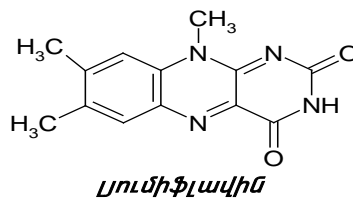
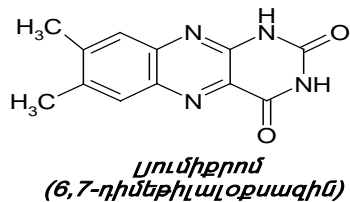
Մոլեկուլը խիստ զգայուն է լույսի նկատմամբ, որի ազդեցությամբ չեզոք կամ թույլ թթվային միջավայրում ռիբոզը մասնակիորեն կամ լրիվ անջատվում է մոլեկուլից: Ստացվում է լյումիքրոմ, որը պահպանում է դեղին գույնը, սակայն անհետանում է լուսածորումը:



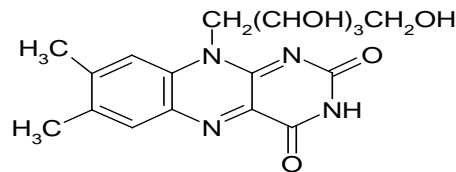
Հիմնային միջավայրում լույսի տակ մոլեկուլը վերածվում է լյումիֆլավինի, որն ի տարբերություն ռիբոֆլավինի՝ լուծվում է քլորոֆորմում:

Այս հատկության շնորհիվ լյումիֆլավին կարելի է հայտնաբերել ռիբոֆլավինում:

Պատրաստուկում լյումիքրոմն ու լյումիֆլավինը անցանկալի խառնուրդներ են, որոնք առաջանում են պատրաստուկի պահպանման պայմանները խախտելիս:



Riboflavin (վիտամին B₂)



6,7-դիմենթիլ-9-(D-1-ռիբիտիլ)-իզոալոքսազին

Դեղնանարնջագույն, թույլ բնորոշ հոտով, դառնահամ բյուրեղային փոշի է: Ջրում քիչ է լուծվում, լուծվում է թթուների ու ալկալիների լուծույթներում, չի լուծվում օրգանական լուծիչներում /էթանոլ, քլորոֆորմ/:

Ամֆոտոբ միացություն է՝ ամֆոտային շարժուն ջրածինի հաշվին ցուցաբերում է թթվային հատկություն, իսկ երրորդային ազոտի ատոմի հաշվին՝ հիմնային:

Վերլուծման եղանակները

➤ *ՈւՄ ճառագայթման* տակ ռիբոֆլավինի ջրային լուծույթն ունի բնորոշ կանաչադեղնավուն գույն՝ ինտենսիվ կանաչ լուսածորումամբ, որն անհետանում է լուծույթին թթու կամ նատրիումի հիդրոսուլֆիտ (վերականգնիչ) ավելացնելիս (առաջանում է լեյկոռիբոֆլավին):

➤ Փոխազդում է **ալկալոիդային նստեցնող** ազդանյութերի հետ: Ջրաթթվային լուծույթից ռիբոֆլավինը կարելի է անջատել **ֆոսֆորավոլֆրամական թթվով, սնդիկի սուլֆատով** (նարնջագույն նստվածք):

➤ Չեզոք լուծույթից ռիբոֆլավինը նստեցնում են **արծաթի նիտրատով** (կարմիր նստվածք), **սնդիկի (II) քլորիդով** (նարնջագույն նստվածք), ինչպես նաև **կոբալտի** և **պղնձի աղերի** հետ առաջացնում է գունավոր կոպլեքսային աղեր: Այս ռեակցիաներն օգտագործվում են ռիբոֆլավինի քանակը դեղաձևերում լուսագունաչափությամբ որոշելու համար:

➤ Ռիբոֆլավինի իսկությունը թթվային հիդրոլիզից հետո կարելի է որոշել նաև ըստ շաքարային բաղադրամասի (ռիբոզան)՝ **Ֆելինգի ազդանյութով**:

➤ **Խիտ ծծմբական թթվի հետ** ռիբոֆլավինը փոխազդելիս առաջացնում է մուգ կարմիր գույնի էսթեր:

➤ **Ալկալիների նոսր լուծույթներում** ռիբոֆլավինն օպտիկապես ակտիվ է, որի պատճառով ՊՖ-ն պատրաստուկի իսկությունը հաստատելու համար առաջարկում է ստուգել կալիումի հիդրօքսիդի սպիրտային լուծույթում 0,5%-անոց ռիբոֆլավինի լուծույթի տեսակարար պտույտը (-110°-130°):

Ալկալու լուծույթում երկար մնալիս մոլեկուլը քայքայվում է նույնիսկ սենյակային ջերմաստիճանում:

Քանակապես որոշում են՝

➤ լուսածորաչափությամբ (ՊՖ XI, 2),

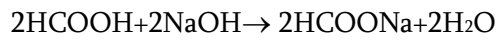
➤ լուսագունաչափությամբ,

➤ ՈւՄ սպեկտրալուսաչափությամբ ($\lambda=267$ նմ)՝ որպես լուծիչ վերցնում են քացախաթթու և նատրիումի ացետատ:

➤ Ալկալիաչափությամբ, արծաթի նիտրատի հետ փոխադեղնուց հետո իմինո խմբում շարժուն ջրածինը տեղակալվում է արծաթի իոնով և անջատված ազոտական թթուն տիտրվում է համարժեք քանակով ալկալու լուծույթով՝ բրոմ թիմոլ կապույտի ներկայությամբ:

➤ Ցերիումաչափությամբ, կալիումի յոդիդի ներկայությամբ և անջատված յոդը տիտրում՝ նատրիումի թիոսուլֆատով, ինդիկատոր է հանդիսանում օսլայի լուծույթը:

➤ Պերյոդատաչափությամբ, օքսիդացնելով ռիբիտիլ ռադիկալը կալիումի պերյոդատի լուծույթով, /չեզոք միջավայր, սենյակային ջերմաստիճան/: Առաջացած մրջնաթթուն տիտրում են նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով /ակալիաչափություն/:



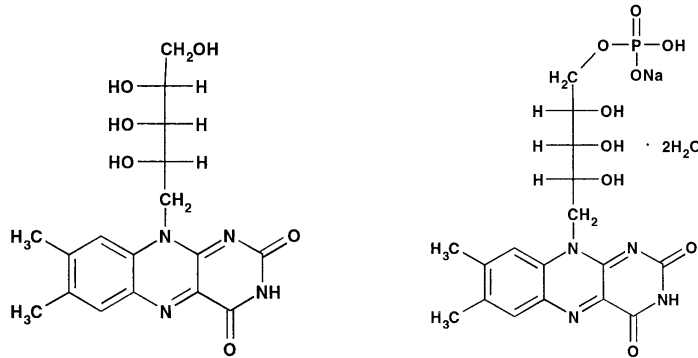
➤ Ալկալիաչափությամբ, ռիբիտիլ ռադիկալը խիտ ձմբական թթվով էսթերացումից հետո /մոնո, երկ, եռ, տետրասուլֆոէսթերներ/ ձմբական թթվի ավելցուկը որոշում են կալիումի հիդրօքսիդի լուծույթով, կատարելով պոտենցիոմետրիկ տիտրում:

Ռիբոֆլավինի ավիտամինոզն արտահայտվում է նիհարումով, ախորժակի կորստով, ընդհանուր թուլությամբ, տեսողության վատացմամբ, բերանի չորացմամբ, քթի ու շրթունքների սեբոռեային դերմատիտի զարգացմամբ:

Թողարկվում են դեղափոշի ու դեղահաբեր 0,002 գ, 0,005 գ, 0,01 գ. առաջին դեղաքանակը կանխարգելիչ, մյուսները՝ բուժիչ նպատակով: Թողարկում են աչքի կաթիլներ (0,01%-անոց լուծույթ):

Ռիբոֆլավինը մտնում է աերովիտ, գլուտամինիտ, կվալիվիտ և այլ պոլիվիտամինային պատրաստուկների բաղադրության մեջ:

Բժշկության մեջ կիրառվում է նաև ռիբոֆլավինի մոնոֆոսֆատի նատրիումական աղը, որը որպես դեղ կոչվում է *Riboflavin mononucleotide*: Վերլուծությունը կատարում են լուսածորաչափությամբ:



Պատրաստուկները կիրառում են աչքի հիվանդությունների ժամանակ, երկար ժամանակ չբուժվող վերքերի և խոցերի, դեղնախտի և այլ հիվանդությունների դեպքում:

Պտերինի ածանցյալները Ֆոլաթթու (վիտամին B9)

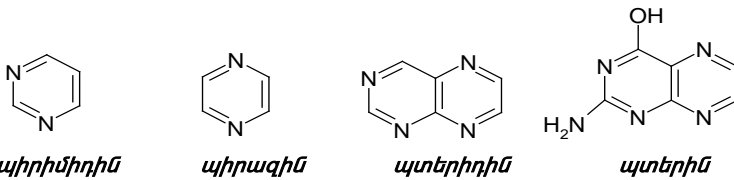
B խմբի վիտամինների շարքին է պատկանում նաև ֆոլաթթուն, որը մտնում է օրգանիզմի համար կարևոր ֆերմենտային համակարգերի բաղադրության մեջ և բջիջներում կարգավորում է նյութափոխանակությունը:

Ֆոլաթթուն (վիտամին B9) մասնակցում է α -ամինաթթուների (մեթիոնին, սերին), ինչպես նաև նուկլեինաթթուների, պուրինների, խոլինի սինթեզին:

B9 ավիտամինոզն արտահայտվում է արյունաստեղծ օրգանների ֆունկցիայի թուլացմամբ:

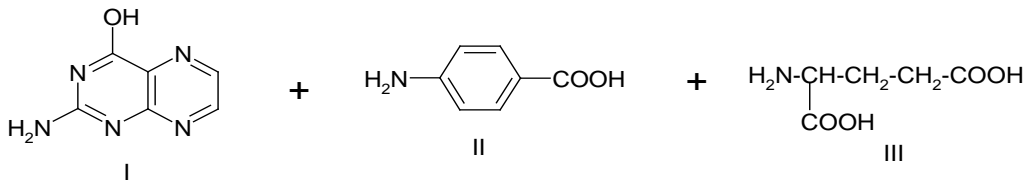
Ֆոլաթթվի քիմիական կառուցվածքը բացահայտվել է 1946 թ.՝ քայքայման արգասիքների ուսումնասիրության հիման վրա:

Վիտամին B9-ի կառուցվածքի հիմքը պտերիդինն է, որը պիրիմիդինի ու պիրազինի կոնդենսացված համակարգ է, իսկ նրա ածանցյալը՝ 2-ամինա-4-օքսիպտերիդինը, կոչվում է պտերին:



Պտերինը ֆոլաթթվի մոլեկուլի հիմնական բաղադրիչ մասն է:

Ֆոլաթթվի մոլեկուլի բաղադրամասերն են՝ պտերինը (I) պարա-ամինաբենզոյական թթուն(II) և գլուտամինաթթուն (III):

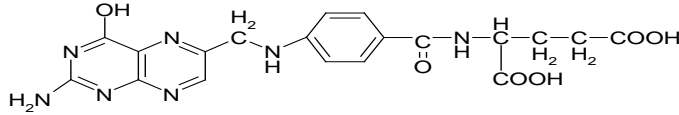


Հայտնի են տարբեր քանակի գլուտամինաթթու պարունակող ֆոլաթթվի պոլիպեպտիդներ, որոնք նույնպես ցուցաբերում են B9 վիտամինային ակտիվություն:

Պտերինի ածանցյալները դեղին, երբեմն կարմիր գույնի ուժեղ լուսածորվող նյութեր են: Դրանք հայտնաբերվել են մարդու ու կենդանիների մեզում և հայտնի են որպես բնական ներկանյութեր: Այդ վիտամինով հարուստ են հացահատիկը, եգիպտացորենը, լոբազգիները, կենդանիների լյարդն ու երիկամները, հատկապես սպանախի, ծաղկակաղամբի, մաղա-

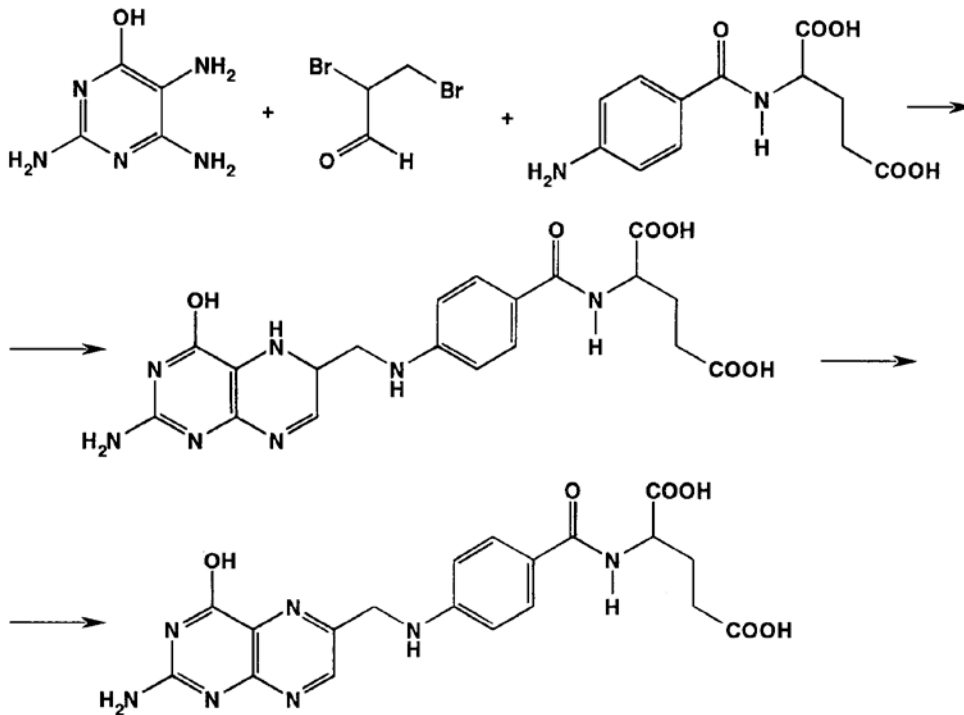
դանուսի և այլ բույսերի կանաչ տերևները, որտեղից էլ ստացել է անվանումը (folium՝ տերև, Վիլյամս): Կենդանի օրգանիզմում B₉ վիտամինն արտադրվում է աղիքային միկրոֆլորայի կողմից:

Folic Acid



N-(4'-[(2-ամինա-4-օքսի-6-պտերիդիլ)-մեթիլ] -ամինա)-բենզոիլ-L(+)-գլուտամինաթթու

Ստանում են 2,5,6-ետամինա-4-օքսիպիրիմիդինի α,β-դիբրոմապրոպիոնալդեհիդի, պարա-ամինաբենզոիլ-L(+)-գլուտամինաթթվի համարժեք քանակների կոնդենսացմամբ:



Ֆոլաթթուն դեղին կամ նարնջագույն, անհոտ, անհամ բյուրեղային փոշի է:

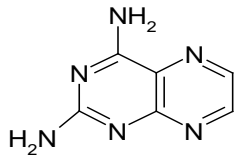
Հալվում է 250°C-ում՝ քայքայմամբ: Խոնավածուծ, ամֆոտեր միացություն է, որովհետև մոլեկուլը պարունակում է ամինա խումբ՝ թույլ հիմնային հատկությունով, ֆենոլային հիդրօքսիլ և կարբօքսիլ խմբեր՝ թթվային հատկությունով: Ջրում չի լուծվում: Լավ է լուծվում ալկալիների լուծույթում, խիտ աղաթթվում, սառցային քացախաթթվում, մեթանոլում և դժվար՝ նոսր անօրգանական թթուներում:

Լուծույթները կայուն են pH-5-10-ի սահմաններում:

Մոլեկուլի քիմիական կառուցվածքի և ակտիվության միջև կապը

Ֆոլաթթվին բնորոշ վիտամինային ակտիվություն ցուցաբերելու համար մոլեկուլում անհրաժեշտ է՝

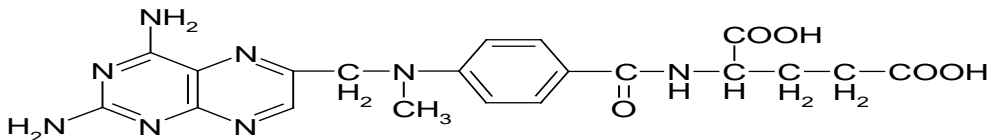
➤ 2-ամինա-4-օքսիպտերիդինային օղակի առկայությունը, որի փոփոխումը կամ դրա տեղակալիչների փոխարինումը այլ խմբերով հանգեցնում է հակավիտամինային ակտիվությամբ նյութերի առաջացման, որոնցից ամենակտիվն ամինապտերինն է: Ամինապտերինը ցուցաբերում է ցիտոստատիկ ակտիվություն, արգելակում է չարորակ բջիջների բաժանումը: Սակայն, այն առաջացնում է նաև բազմաթիվ անցանկանալի երևույթներ, որի պատճառով սինթեզվեցին այլ ածանցյալներ:



➤ Հակավիտամինային ակտիվություն է առաջանում, եթե գլուտամինաթթուն փոխարինվի այլ ածանցյալներով, իսկ պարա-ամինաբենզոյական թթուն՝ պարա-ամինասուլֆաթթվով:

➤ Եթե 10-րդ դիրքի ջրածինն տեղակալվի մեթիլ խմբով, ապա առաջանում է 4-ամինա-10-մեթիլ ածանցյալը, որը կոչվում է **մեթոտրեքսատ**:

Այն մետաբոլիտ է և ներկայումս կիրառվում է որպես հակաուռուցքային բուժամիջոց:

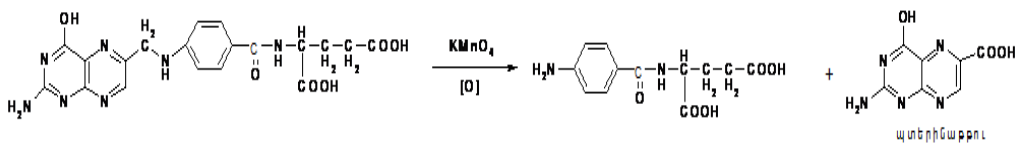


Վերլուծման եղանակները

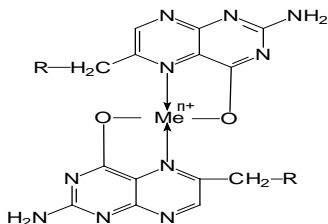
Վերլուծման եղանակների հիմքում ընկած է ֆոլաթթվի հեշտ օքսիդանալու հատկությունը:

➤ Կալիումի պերմանգանատով օքսիդացնելիս ու ազդանյութերի մնացորդը ջրածնի պերօքսիդով հեռացնելուց հետո խառնուրդը ֆիլտրում են: Ֆիլտրատը ՈւՄ լույսի տակ առաջացնում է երկնագույն լուսածորում: Դա պայմանավորված է պտերինաթթվի առաջացմամբ:

Այս ռեակցիան կիրառվում է նաև կենսաբանական միջավայրում լուսածորաչափությամբ ֆոլաթթվի քանակական պարունակությունը որոշելու համար:



➤ Ֆոլաթթուն պտերինային մասում առկա երրորդային ազոտի ատոմի և ֆենոլային (C₄-ի մոտ) շարժուն ջրածնի ատոմի հաշվին պղնձի, երկաթի, կոբալտի, արծաթի, կապարի և ցինկի աղերի հետ առաջացնում է ջրում չլուծվող, գունավոր ներկումպլեքսային աղեր:



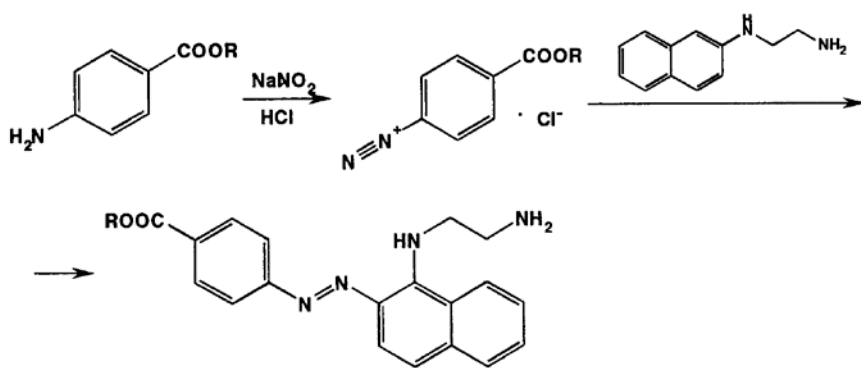
➤ ՈւՄ սպեկտրալուսաչափությունը կիրառվում է պատրաստուկի որակական ու քանակական գնահատման համար: Նատրիումի հիդրօքսիդի 0,1Ն-անոց լուծույթում ֆոլաթթվին բնորոշ առավելագույն կլանումը դիտվում է 256, 283, 365 նմ մարզերում:

➤ Ֆոլաթթվի իսկությունը կարելի է որոշել նաև ՆՇՔ-ի օգնությամբ:

Պատրաստուկի որակը ըստ Ֆիշերի (ՊՖ XI, 1, 177) պայմանավորված է ազատ ամիններով (0,25%-ից ոչ ավելի) և խոնավությամբ (8%-ից ոչ ավելի):

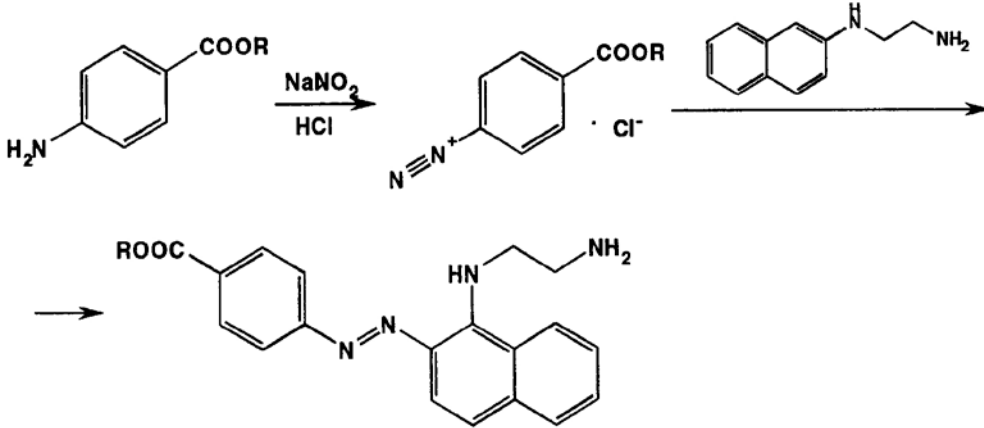
Քանակական որոշումը

➤ Ֆոլաթթուն KMnO₄-ի լուծույթով օքսիդացնելուց ստացված պարա-ամինաբենզոիլզլուտամինաթթուն դիագնոստացման և ազոգուգակցման ռեակցիաներով առաջացնում է կարմիր գույնի ազոներկ, որը որոշում են լուսազունաչափությամբ:



N-(1-նավթիլ)-էթիլենդիամին

Բնեռագրական որոշման եղանակը հիմնված է նատրիումի կարբոնատի առկայությամբ ֆոլաթթվի հեշտ վերականգնման /մինչև 7,8-դիհիդրոֆոլաթթու/ և նույն հեշտությամբ օքսիդացման (նույնիսկ օդի թթվածնով) հասկության վրա:

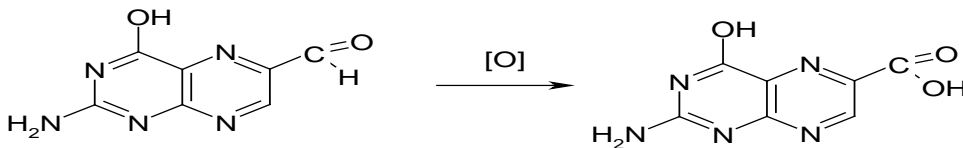


Թողարկում են դեղահատերով (0,001գ)՝ ասկորբինաթթվի հետ զուգակցված (0,0008 գ ֆոլաթթու և 0,1 գ ասկորբինաթթու):

Ֆոլաթթուն մտնում է պոլիվիտամինային պատրաստուկների բաղադրության մեջ:

Պատրաստուկը պահում են լավ փակված ամաններում, չոր և մութ տեղում, որովհետև ֆոլաթթուն, լինելով հիգրոսկոպիկ, արագ քայքայվում է:

Ֆոլաթթուն զգայուն է լույսի ու խոնավության նկատմամբ: Հեշտությամբ քայքայվում է հատկապես թթվային միջավայրում, ՌՆՄ լույսի տակ՝ առաջացնելով 6-ֆորմիլպտերին, որն օդի թթվածնով օքսիդանալով՝ վերածվում է պտերինային թթվի: Այդ պրոցեսը հանգեցնում է պատրաստուկի ինակտիվացմանը:

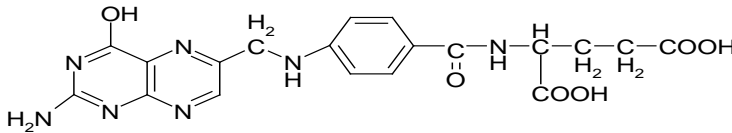


Բժշկության մեջ ֆոլաթթուն կիրառվում է էրիթրոպոեզի խթանման համար որոշ անեմիաների դեպքում, որոնք առաջանում են դեղերից և ռադիացիայից:

Լաբորատոր աշխատանք

Acidum Folicum

Ֆոլաթթու



N-(4'-[2-ամինա-4-օքսի-6-պտերիդիլ]-մեթիլ]-ամինա)-բենզոիլ-L(+)-գլուտամինաթթու

Նկարագրությունը

Ֆոլաթթուն դեղին կամ նարնջագույն, անհոտ և անհամ բյուրեղային փոշի է:

Հալվում է 250°C-ում՝ քայքայումով: Խոնավածուծ, ամֆոտեր միացություն է, ջրում չի լուծվում: Լավ է լուծվում ալկալիների լուծույթում, խիտ աղաթթվում, սառցային քացախաթթվում, մեթանոլում, և դժվար անօրգանական նոսր թթուներում:

Իսկությունը

• 0.01 գ պատրաստուկը լուծել 5 մլ 0.1ն կծու նատրիումի լուծույթում, ապա ավելացնել 5 մլ 0.1ն աղաթթվի և 1 մլ կալիումի պերմանգանատի լուծույթներ: Փորձանոթը տեղավորել ջրային բաղնիքում (3 րոպե): Լուծույթը սառեցնելուց հետո կաթիլներով ավելացնել 0.2 մլ ջրածնի պերօքսիդի լուծույթ և ֆիլտրել: Ֆիլտրատը Ում լույսի տակ տալիս է երկնագույն լուսածորում:

• Պատրաստուկը լուծել ջրում, ավելացնել 0.5 մլ 10%-անոց նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթ: Ստացված լուծույթը բաժանել 3 մասի և ավելացնել՝

- ✓ CuSO₄ լուծույթ. առաջանում է կանաչ գույնի կոմպլեքսային աղ,
- ✓ CoCl₂ լուծույթ. առաջանում է կապույտ գույնի կոմպլեքսային աղ,
- ✓ FeCl₃ լուծույթ. առաջանում է կարմիր գույնի կոմպլեքսային աղ,
- ✓ AgNO₃ լուծույթ. առաջանում է գորշ գույնի կոմպլեքսային աղ:

Կորինային վիտամիններ **Ցիանկոբալամիններ (B₁₂ խմբի վիտամիններ)**

Ընդհանուր բնութագիրը

1929թ. Կասլին հայտնաբերեց, որ արյան չարորակ հիվանդության բուժման համար անհրաժեշտ է երկու գործոն (կենսաբանորեն ակտիվ նյութեր): Դրանցից մեկը (ներքին) պարունակվում է ստամոքսի հյուսվածքում, իսկ մյուսը ակտիվ նյութ է (արտաքին)՝ ցիանկոբալամին կամ վիտամին B₁₂:

Վիտամին B₁₂-ը սինթեզվում է կենդանի օրգանիզմի աղիքային միկրոֆլորայի կողմից, կուտակվում է լյարդում, երիկամներում: Սակայն, կենսասինթեզն օրգանիզմի պահանջն այդ ակտիվ նյութի նկատմամբ ամբողջովին չի կարող բավարարել: Այդ պակասը կարելի է լրացնել միայն կենդանական սննդի միջոցով, որովհետև բուսականի մեջ այն բացակայում է:

Վիտամին B₁₂-ի աղբյուր է ծառայել կենդանիների հում լյարդը, որից պատրաստում էին ջրային մզվածքներ ու գալենային պատրաստուկներ:

Ներկայումս ցիանկոբալամինը ստանում են որպես ստրեպտոմիցինի արդյունաբերությունում ակտինոմիցետի (Streptomyces griscus) կուլտուրալ հեղուկից առաջացած կողմնակի արգասիք: Փոխելով կենսասինթեզի պայմանները (t°, рН)՝ կարելի է մեծացնել կամ ստրեպտոմիցինի, կամ ցիանկոբալամինի ելքը:

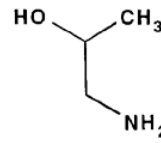
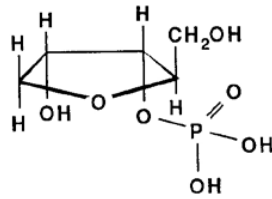
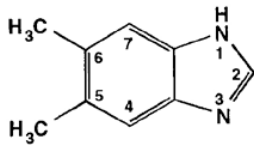
Սնուցման միջավայրում կոբալտի աղեր ավելացնելիս կենսասինթեզը տեղաշարժվում է վիտամին B₁₂-ի կողմը: Հակաբիոտիկն անջատելուց հետո սնուցման միջավայր են ներմուծում ակտիվացված ածուխ՝ խառնուրդից վիտամինը աղսորբելու համար: Ածուխը ֆիլտրելուց հետո վիտամինը դեֆորմում են բութանոլ-ջուր խառնուրդով, մաքրում են խառնուրդներից (բրոմաջրով), վերաբյուրեղացնում ացետոնից:

1955թ. բացահայտվել է ցիանկոբալամինի մոլեկուլի կառուցվածքը, իսկ 1987 թ. սինթեզով հաստատվել Վուդվորտի ու Էշենմոզերի կողմից:

Վիտամին B₁₂-ի մոլեկուլի կառուցվածքը

Մոլեկուլը բաղկացած է հետևյալ կառուցվածքային տարրերից՝ նուկլեոտիդից և մակրոցիկլիկ կորինային համակարգից:

Նուկլեոտիդի բաղադրամասերն են՝

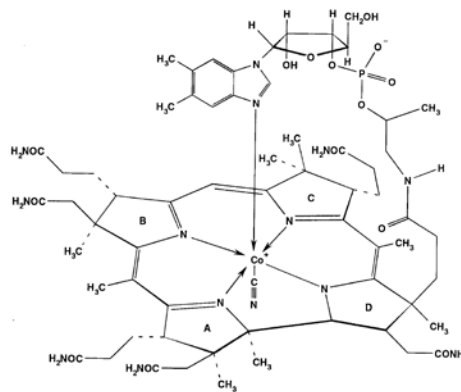
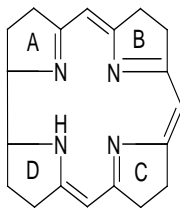


Նուկլեոտիդը կորինային համակարգին միացած է պեպտիդային կապով, իսկ 5,6-դիմեթիլբենզիմիդազոլի ազոտի ատոմը կոորդինացիոն կապով կապված է կոբալտի ատոմի հետ:

Վերջինս էլ իր հերթին ներկումալեքսային կապով միացած է ցիան խմբի և կորինային համակարգի պիրոլային ցիկլերի ազոտի ատոմների հետ: Այս ցիկլային համակարգի կենտրոնում կոբալտն օրգանիզմի համար խիստ կարևոր տարրի ատոմն է, որի դրական +1 լիցքը չեզոքացվում է ֆոսֆորական թթվի անիոնի կողմից: Օրգանիզմում կոբալտի ատոմի օքսիդացման աստիճանը փոխվում է +1-+2:

Կորինային համակարգն ունի 6 զուգորդված կրկնակի կապեր, 3 ացետամիդային, 3 պրոպիոնամիդային և 8 մեթիլ խմբեր:

Կորինային համակարգ
Cyanocobalamin



α-(5,6-դիմեթիլբենզիմիդազոլի) կոբամիդի ցիանիդ

Պիրոլի օղակներ՝ լրիվ կամ մասնակի հիդրված

Մանրէների կողմից նույնպես արտադրվում են նյութեր, որոնք իրենց քիմիական կառուցվածքով շատ նման են կոբալամիններին, սակայն չունեն վիտամին B₁₂-ի ակտիվությունը: Այդ նյութերը կոչվում են պսևդոկոբալամիններ:

Նրանց մոլեկուլում, ի տարբերություն կոբալամինների, իմիդազոլ-նուկլեոտիդի փոխարեն այլ հիմք է (պուրինային), կոբամիդային մասում ամինախմբի փոխարեն՝ մեթիլ, էթիլ խմբեր կամ ջրածնի ատոմ:

Պսևոկոբալամինը տարբերում են կոբալամիններից տարբեր օրգանական լուծիչներում լուծվելու ունակությամբ:

Բնական աղբյուրներից և սինթետիկ եղանակով ստացվել են ոչ միայն ցիան, այլև օքսի-, նիտրո-, սուլֆատա-, քլոր-, բրոմ- կոբալամիններ, որոնք նույնպես ցուցաբերում են B_{12} վիտամինին հատուկ ֆիզիկական, քիմիական ու դեղաբանական հատկություններ:

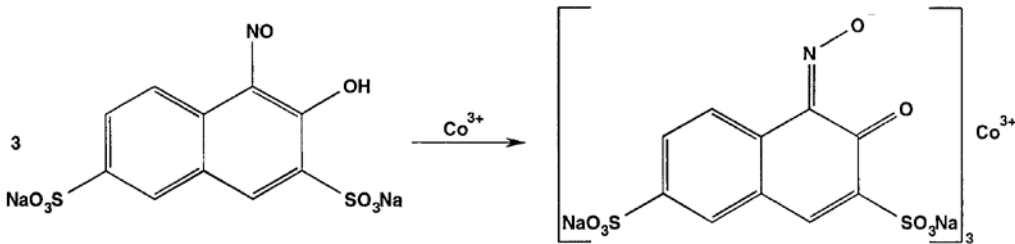
Մուգ կարմիր, անհոտ, խոնավածուծ, բյուրեղային փոշի է: Որոշակի հալման ջերմաստիճան չունի: $300-320^{\circ}\text{C}$ -ում սկսում է հալվել՝ քայքայմամբ: Դժվար է լուծվում ջրում, լուծվում է սպիրտում, գործնականորեն չի լուծվում օրգանական լուծիչներում:

Ջրային լուծույթները կարմիր են կամ վարդագույն:

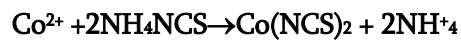
Վերլուծման եղանակները

Իսկությունը

➤ Որոշում են կոբալտի ատոմի առկայությունը: Դրա համար պատրաստուկը հալում են կալիումի հիդրոսուլֆատի հետ, կոբալտի ատոմը ազատվում է կոմպլեքսից և բացահայտվում է 1-նիտրոզո-2-նավթոլ-3,6-դիսուլֆաթի ղինատրիումական աղի օգնությամբ (նիտրոզո-R-աղ), որի հետ չեզոք միջավայրում կոբալտն առաջացնում է կարմիր կոմպլեքս:



➤ Ցիանկոբալամինի լուծույթը գոլորշացնում են, շիկացնում են կալիումի սուլֆատի և 15%-անոց ծծմբական թթվի խառնուրդով, որից հետո կոբալտի իոնը հայտնաբերվում է ամոնիումի ռոդանիտի ագետոնային լուծույթով. առաջանում է կապտականաչավուն գունավորում:



Կոբալտի իոնը ցիանկոբալամինում հայտնաբերում են ազոտական թթվով հանքայնացումից հետո: Ստացված կոբալտի նիտրատը պիրիդ-օքսինի ազոներկի հետ ջուր-ացետոնային միջավայրում՝ $\text{pH}=7$ -ի պայմաններում, առաջացնում է գունավոր արգասիք, որը որոշում են լուսազունաչափությամբ $515-520\text{nm}$ առավելագույն կլանման մարզում:

➤ Իսկությունը և որակը որոշելու համար կիրառվում է ՈւՄ սպեկտրալուսաչափությունը:

Պետական Ֆարմակոպեան առաջարկում է **քանակական որոշման** հետևյալ եղանակները՝

➤ ցիանկոբալամինի համար՝ սպեկտրալուսաչափություն ($\lambda=361$ նմ),

➤ ցիանկոբալամինի ջրային լուծույթի համար մանրէաբանական եղանակ ստանդարտ նմուշների օգնությամբ (թեստ-մանրէն՝ *Escherichia coli* 113-3):

Օրգանիզմում ցիանկոբալամինը վերածվում է **կոֆերմենտ** ձևի՝ ադենոզիլկոբալամինի, որը B₁₂ վիտամինի ակտիվ ձևն է:

Այս վիտամինն աճի գործոն է, կարգավորում է արյունաստեղծման պրոցեսը, բարելավում է լյարդի ու նյարդային համակարգի գործունեությունը:

Բարձր ակտիվության հակաանեմիկ դեղ է: Կիրառվում է չարորակ անեմիայի, երկաթի պակասության և այլ պատճառներից առաջացած անեմիաների բուժման համար: Կիրառվում է լյարդի, նյարդային համակարգի, մաշկի և ուրիշ հիվանդությունների ժամանակ:

Թողարկում են 0,003, 0,01, 0,02, 0,05 %-անոց լուծույթների ձևով՝ 1 մլ իզոտոնիկ լուծույթում:

Բուժման ընթացքում պետք է հսկել մակարդեղիությունն ու արյան պատկերը:

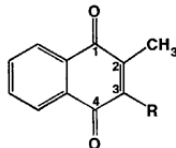
Պահում են մութ տեղում: Մտնում է պոլիվիտամինային դեղերի կազմի մեջ՝ հենդևիտ, կվադևիտ և այլն:

Vitamin B₁₂-ի ջրային լուծույթները կայուն են pH-ը 4,0-6,0 ժամանակ, իսկ ավելի թթվային (pH 2,0) և հիմնային (pH 9-12) միջավայրում քայքայվում են: Անկայուն են B₁₂ լուծույթները:

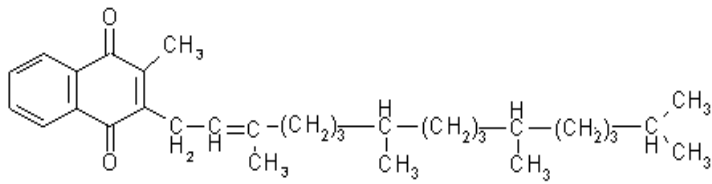
Արոմատիկ շարքի վիտամիններ

Նավթոխինոններ (K խմբի վիտամիններ)

Բնական K խմբի վիտամիններն ըստ իրենց քիմիական կառուցվածքի պայմանականորեն բաժանվում են երկու խմբի՝ ֆիլոխինոններ (K₁) և մենախինոններ (K₂): Նրանց ընդհանուր ֆորմուլն է՝



2-մեթիլ-1,4-նավթախինոն
Ֆիլոխինոն (վիտամին K₁)



2-մեթիլ-3-ֆենիլ-1,4-նավթախինոն

Ֆիլոխինոնը բնության մեջ տարածված է հատկապես բույսերի կանաչ մասերում (ծաղկակաղամբի, սպանախի, կանեփի տերևներում և այլն):

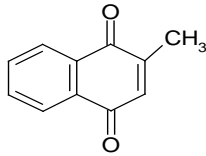
Մենախինոնները (K_2) տարբերվում են ֆիլոխինոններից կողմնային շղթայով (R =ածխածնի 20 ատոմ): Շղթան կազմված է մասնակի հազեցած իզոպրենոիդային խմբով և ունի 20-30 ածխածնի ատոմ: Մենախինոնները մանրէների (*Bacterium Coli*) կենսագործունեության արդյունք են: Կենդանի օրգանիզմում դրանք սինթեզվում են ադիքային միկրոֆլորայի կողմից: Դրա շնորհիվ առողջ օրգանիզմում K վիտամինոզի երևույթ հազվադեպ է նկատվում, որն արտահայտվում է արյունազեղումներով:

Սակայն դեղնախտի, լյարդի, դիզենտերիայի հիվանդությունների ժամանակ, հակաբիոտիկների, սուլֆանիլամիդների երկարատև ընդունման ժամանակ առաջանում է դիսբակտերիոզ, որը կարող է առաջացնել K -վիտամինոզ: K խմբի վիտամինները լյարդում մասնակցում են պրոտոբինի սինթեզին և կարգավորում են դրա պարունակությունն արյան մեջ:

K վիտամինի մոլեկուլի կառուցվածքի ու կենսաբանական ակտիվության միջև եղած կապի ուսումնասիրությունը ցույց տվեց՝

- Երկրորդ դիրքի մեթիլ խումբն այլ խմբով փոխարինելիս ակտիվությունը նվազում է:
- Երրորդ դիրքում այլ տեղակալիչի մուտքը բացասաբար է անդրադառնում ակտիվության վրա:
- Կողմնային շղթայի հիդրումը կարող է նվազեցնել մոլեկուլի ակտիվությունը տասնյակ անգամ:
- Կողմնային շղթայի աճը մինչև C_{20} հանգեցնում է ակտիվության աճի, որից հետո այն նվազում է:

Menadione (Վիտամին K₃)

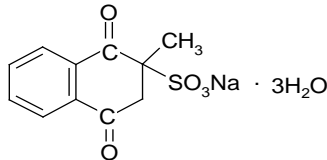


Վիտամին K₃-ը կամ մենադիոնն ակտիվությամբ 3 անգամ գերազանցում է բնական K վիտամինին: Մակայն չի լուծվում ջրում և մեծ չափաբաժիններով թունավոր է:

Գիտնականների առաջ դրվեց խնդիր՝ պահպանելով մոլեկուլի բարձր K վիտամինային ակտիվությունը՝ ներմուծել հիդրոֆիլ խումբ և նվազագույնի հասցնել մոլեկուլի թունավորությունը:

1947թ. հաջողվեց (Շմուկ, Պալադին) սինթեզել պատրաստուկ, որը կոչվում է **վիկասոլ**: Ժամանակակից անվանակարգով այն կոչվում է **մենադիոնի նատրիումի բիսուլֆիտ**:

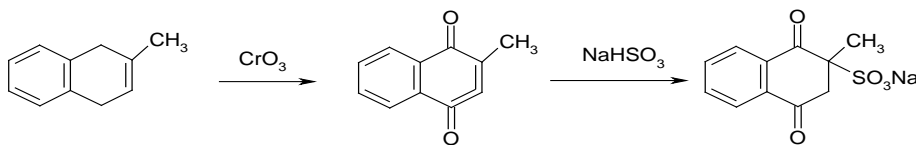
Vikasolum



2,3-դիհիդրո-2-մեթիլ-1,4-նավթախինոն-2 նատրիումի սուլֆոնատ

Ստացումը

β-մեթիլնավթալինից և քրոմ (VI) օքսիդից ստանում են 2-մեթիլ-1,4-նավթախինոն (մենադիոն), որը դարձնում են լուծելի՝ ներմուծելով հիդրոֆիլ սուլֆախումբ:



β-մեթիլնավթալին

2-մեթիլ-1,4-նավթախինոն

վիկասոլ

Սպիտակ կամ թույլ դեղնավուն երանգով, անհոտ բյուրեղային փոշի է: Հեշտ լուծվում է ջրում և օրգանական լուծիչներում: Սինթետիկ եղանակով ստացված K₁ վիտամինը ռացեմատ է:

Վերլուծման եղանակները

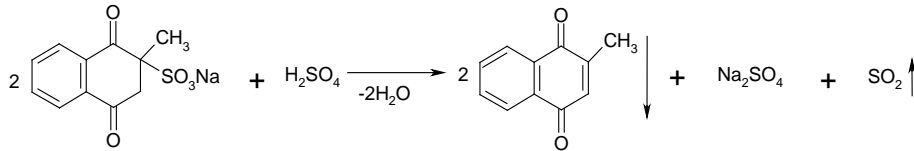
Իսկությունը

➤ Նատրիումի իոնը հայտնաբերում են բոցի դեղին գույնով և ցինկուրանիլացետատով:

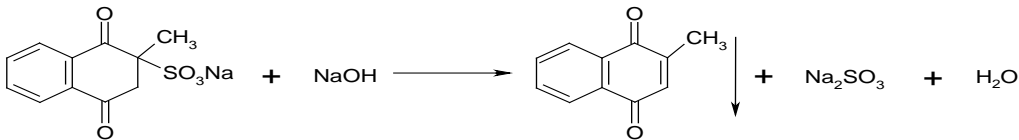
➤ Խիտ ծծմբական թթվով ազդելիս ստացվում է է ծծմբային գազ և մենադիոնի նստվածք:

Նստվածքը քլորոֆորմով անջատելուց, մաքրելուց ու չորացնելուց հետո որոշում են նրա հալման ջերմաստիճանը (104-107°C), հաստատում՝ վիկասուլի իսկությունը:

Ծծմբային գազը որոշում են անջատվող գոլորշիների վրա պահած կալիումի յոդատի ու օսլայի լուծույթներով թրջած թղթի կապտումով (I2):



➤ Ալկալու միջավայրում մոլեկուլը քայքայվում է՝ վերածվելով մենադիոնի ու նատրիումի սուլֆիտի: Խառնուրդը թթվեցնելուց հետո նատրիումի սուլֆիտից առաջանում է ծծմբային գազ:



Մենադիոնը առաջացնում է մի շարք գունավոր ռեակցիաներ՝

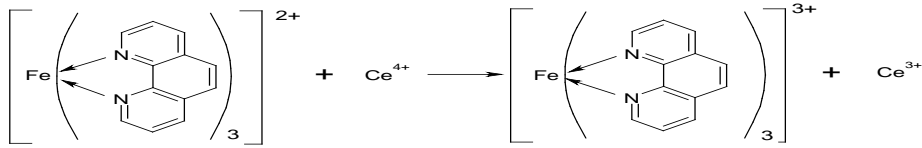
➤ Սպիրտային լուծույթը մենադիոնի խիտ աղաթթվով տաքացնելիս առաջանում է կարմիր գունավորում:

➤ Աղաթթվային միջավայրում (2Մ) 1%-անոց 2,4-դինիտրոֆենիլհիդրազինի հետ տաքացնելուց հետո ավելացնում են ամոնիակի լուծույթ, և առաջանում է կանաչ գունավորում:

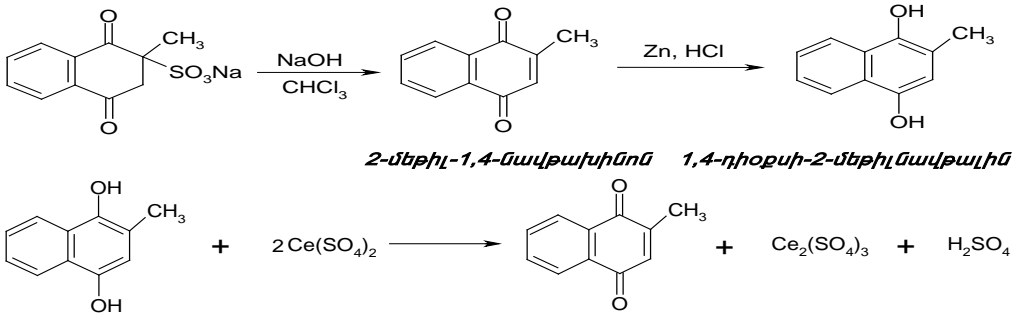
➤ օ-դինիտրոբենզոլի և 4%-անոց մրջնալղեհիդի լուծույթը նատրիումի կարբոնատի առկայությամբ ջրային եռացող բաղնիքի վրա տաքացնելիս առաջանում է ինտենսիվ մանուշակագույն գունավորում:

Քանակապես վիկասուլն ըստ ՊՖX-ի որոշում են հետևյալ ձևով՝ նմուշը փոխազդելով նատրիումի հիդրօքսի հետ և քլորոֆորմով անջատելով նստվածքը՝ 2-մեթիլ-1,4-նավթախիինոնը, հիդրում են ցինկի և աղաթթվի խառնուրդով, որից հետո տիտրում ցերիումի (IV) սուլֆատով՝ օ-ֆենանտրոլին ինդիկատորի առկայությամբ (որը լուծված է երկաթ (II) սուլֆատի 1,48%-անոց լուծույթում):

Համարժեքության պահին տիտրանտի ավելցուկ կաթիլը (Ce⁺⁴) փոխազդում է ինդիկատորի հետ՝ գունափոխելով կարմիր գույնը կանաչի:



Ընթանում է հետևյալ ռեակցիան՝ ցերիումի իոնն (Ce^{4+}) թթվային միջավայրում օքսիդացնում է 1,4-դիօքսի-2-մեթիլնավթալինը մինչև 2-մեթիլ-1,4-նավթալինոնի:



Վիկաստը կիրառվում է մազանոթային և այլ արյունահոսությունների, հեպատիտների ժամանակ, նախավիրահատական և ծննդաբերության վերջին շրջանում, հակամանրէային բուժամիջոցներով բուժվելու ընթացքում և այլն:

Պահում են լավ փակվող դեղամաններում՝ լույսից պաշտպանված տեղում:

Թողարկում են դեղափոշու /0,015 գ/, դեղահատերի /0,015 գ/, 1%-անոց 1 մլ լուծույթի ձևով:

Pytomenadione (վիտամին K1), ֆիտոմենադիոնը ֆիլոլինոնն է:

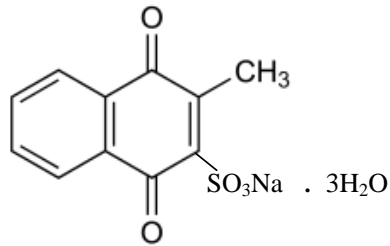
Թողարկում են դեղապատիճներով՝ 0,01գ-անոց; 0,1 մլ10%-անոց յուղային լուծույթի ձևով:

Ունի նույն դեղաբանական հատկությունները:

Լաբորատոր աշխատանք

Vikasolum

Վիկասոլ



Նկարագրությունը

Սպիտակ բյուրեղային փոշի է: Հեշտ է լուծվում ջրում, դժվար՝ 95%-անոց սպիրտում, քիչ՝ եթերում:

Իսկությունը

• 0.01 գ պատրաստուկը լուծել 1 մլ ջրում, որից հետո ավելացնել 1,5մլ 1Ն NaOH-ի լուծույթ. առաջանում է նստվածք: Դրանից հետո ավելացնել ծխող խիտ HCl-ի լուծույթ և տաքացնել. առաջանում է ծծմբային գազ (զգացվում է հոտ):

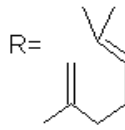
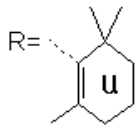
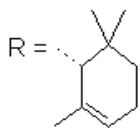
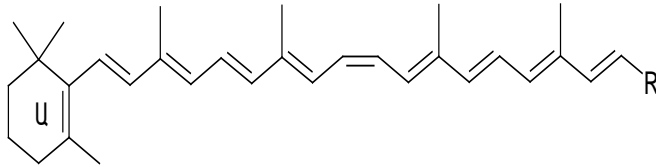
• 0.01գ պատրաստուկը լուծել 1մլ ջրում, ավելացնել 1մլ խիտ H₂SO₄. զգացվում է ծծմբային գազի սուր հոտ և առաջանում է կարմիր մենադիոնի նստվածք:

Ռետինոլներ (A խմբի վիտամիններ), ցիկլոհեքսանի ածանցյալներ

Ներկայումս միջազգային անվանակարգով վիտամինների այս խումբն անվանում են կարոտինոիդներ, որի մեջ մտնում են կարոտինները և A վիտամինը (ռետինոլ): Վերջինս ունի մի շարք բնական ու սինթետիկ ածանցյալներ (A_1, A_2, A_3): Բնության մեջ ռետինոլն առկա է ծովային ու քաղցրահամ ջրերի ձկների և այլ ծովային կենդանիների լյարդում: Դրանով հարուստ են նաև կարագը, ձվի դեղնուցը, եղինջը, բանջարեղենի որոշ տեսակներ՝ գագարը, շաղգամը:

Կարոտինոիդները (A պրովիտամիններ) զուգորդված կրկնակի կապերով 8 իզոպրենային մնացորդներով պոլիեններ են: Դրանք ածխածնի 40 ատոմներից ու 7-13 կրկնակի կապերից բաղկացած մոլեկուլներ են, որոնց երանգը պայմանավորված է զուգորդված կրկնակի կապերով:

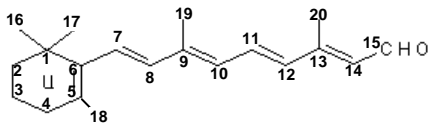
1931 թ. Կարերային հաջողվեց քրոմատոգրաֆիկ եղանակով բաժանել կարոտինները α -, β -, γ -կառուցվածքով կարոտինների:



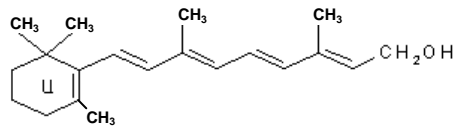
α - կարոտին β - կարոտին γ - կարոտին

Կարոտինները կենդանի օրգանիզմում կարոտինազ ֆերմենտի ազդեցությամբ վերածվում են ռետինոլի: Այդ պրոցեսն ընթանում է կրկնակի կապերի քայքայմամբ: Էնզիմի ներգործությամբ կարոտինոիդների քայքայումը սկսում է մոլեկուլի որևէ ծայրի կրկնակի կապից՝ մինչև 6-րդ կապը: Վերջինիս ճեղքումից α - և γ -կարոտինոիդների մոտ առաջանում է A վիտամինի, իսկ β -կարոտինի մոլեկուլի զուգաչափության շնորհիվ՝ 2 մոլեկուլ:

Առաջացած A վիտամինի (ալդեհիդային β -ապո-6-կարոտինալը) հիդրոլիզ ստացվում է համապատասխան սպիրտը՝ կարոտինոլը:



β- ապո-6 – կարոտինալ



կարոտինոլ

Հետևաբար, α-, γ- կարոտինները ակտիվությամբ 2 անգամ զիջում են β- կարոտինին, քանի որ դրանց քայքայումից վիտամին A-ի ստացման հավանականությունը 50% է:

Տեսողական պրոցեսում ակտիվ դեր ունի ռետինոլի օքսիդացված ձևը՝ ռետինալը, որի կոմպլեքսը ռոդոպսինի հետ տեսանելի լույսից գրգռվում է, և 11-րդ դիրքի կրկնակի կապը ցիս ձևից անցնում է տրանսի՝ մոլեկուլը վերածելով լրիվ տրանս կառուցվածքի: Այդ անցումը, հետևաբար, փոխում է ռոդոպսինի տարածական պատկերը: Կոնֆորմացիոն նման փոփոխությունը գրգռում է տեսողական նյարդի վերջավորությունը և իմպուլս է փոխանցում ուղեղ:

Մթության մեջ 11-րդ դիրքում մոլեկուլի ցիս ձևը վերականգնվում է:

Պետք է նշել որ այքի ցանցաթաղանթում գերակշռում է A վիտամինի ալդեհիդային ձևը, իսկ լյարդում՝ սպիրտայինը:

Ռետինոլի (vit A) մոլեկուլի կառուցվածքի քաղցրահայտումը

Մի շարք հետազոտություններ կատարելուց հետո պարզվեց՝

✓ Ռետինոլը հեշտությամբ օքսիդանում է՝ վերածվելով ալդեհիդի, որը վկայում է մոլեկուլում առաջնային սպիրտային խմբի առկայության մասին:

✓ Մոլեկուլում սպիրտային խումբը միակն է, քանիոր քաղցրահայտովի կամ դրա անհիդրիդի հետ փոխազդում է մոլային հարաբերությամբ (1:1)՝ առաջացնելով էթեր:

✓ Կատալիտիկ հիդրման ժամանակ յուրաքանչյուր 1 մոլ ռետինոլի համար ծախսվում է 5 մոլ ջրածին, որն ապացուցում է մոլեկուլում 5 կրկնակի կապերի առկայությունը:

✓ Կալիումի պերմանգանատով օքսիդացնելիս առաջանում է 2 մոլեկուլ քաղցրահայտ, որի պատճառը մոլեկուլում C(CH₃)=CH երկու խմբավորման առկայությունն է:

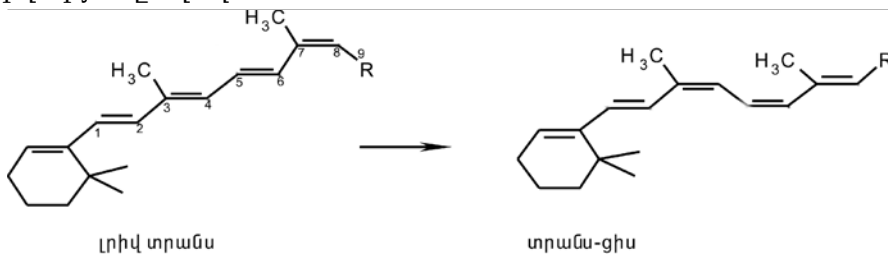
Ռետինոլի կառուցվածքի ու ակտիվության միջև եղած կապի ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ մոլեկուլում անհրաժեշտ է՝

- ✓ (-իոնային օղակի առկայություն,

- ✓ 5 գուգորդված կրկնակի կապեր,
- ✓ շղթայի 3-րդ ու 7-րդ դիրքերում մեթիլ խմբերի առկայություն,
- ✓ շղթայի ծայրում 9-րդ ասիմետրի ատոմը պետք է լինի թթվածնի ատոմ պարունակող որևէ ֆունկցիոնալ խումբ:

✓ հինգ կրկնակի կապերով է պայմանավորված 16 ցիս և տրանս իզոմերների առկայության հնարավորությունը: Մակայն հայտնի են միայն 5-ը, որոնցից ռետինոլի տրանս կառուցվածքի ակտիվությունը ընդունված է 100%: Կողմնային շղթան պոլիիզոպրենային է և բնորոշ է ճարպալույծ վիտամիններին (A,D,E,K):

Լույսի ազդեցությամբ մոլեկուլը ենթարկվում է ֆոտոիզոմերացման, և եթե նույնիսկ մեկ կրկնակի կապն անցնում է ցիս ձևին, մոլեկուլի ակտիվությունը նվազում է:

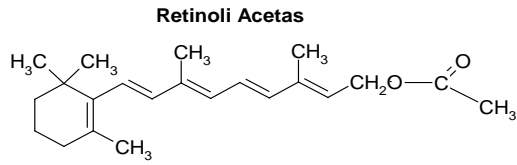


Լույսի ազդեցությամբ կարող է ընթանալ նաև կրկնակի կապի (3-րդ) ֆոտոիզոմերացում, որի հետևանքով կարող է ստացվել A հակավիտամինային ակտիվությամբ միացություն:

Թթվային միջավայրում ռետինոլը վերածվում է կենսաբանական ակտիվությունից զուրկ անհիդրովիտամինի:

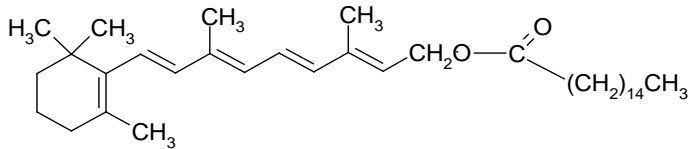
Ստացում: Վիտամին A-ն ստանում են ձկան լյարդից: Վերջինս մանրացնում են, հիդրոլիզում 25%-անոց NaOH-ի լուծույթում 82-85°C-ում և pH-ը 9,0-10,0-ի պայմաններում: Սպիտակուցի հետ ռետինոլի կապը քայքայվում է, և այն կորզում են լյարդի ճարպով: Որից հետո կոնցենտրատը մաքրում են քրոմատոգրաֆիկական եղանակով, և ռետինոլն անջատում են դիքլորէթանով: Այնուհետև լուծիչը թորում են, իսկ ռետինոլը՝ վերաբյուրեղացնում: Արդյունաբերության մեջ ռետինոլը ստանում են սինթետիկ եղանակով՝ ցիտրալ նյութից:

Բժշկության մեջ կիրառում են *Retinol Acetate-ը*, *Retinol Palmitate* -ը:



*տրանս-9,13-դիմեթիլ-7-(1,1,5-տրիմեթիլցիկլոհեքսեն-5-իլ-6)-
նոնատետրան-7,9,11,13-օլա-15-ացետատ*

Retinoli Palmitate



*տրանս-9,13-դիմեթիլ-7-(1,1,5-տրիմեթիլցիկլոհեքսեն-5-իլ-6)-
նոնատետրան-7,9,11,13-օլա-15-պալմիտատ*

Retinoli acetat՝ սպիտակ կամ բաց դեղնավուն, թույլ հոտով բյուրեղներ են: Հալման ջերմաստիճանը՝ 53-57°C:

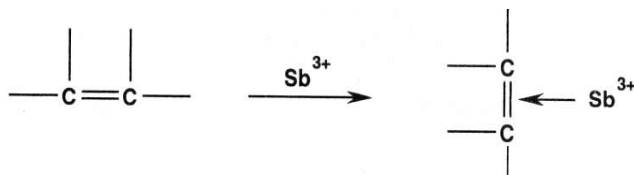
Retinol Palmitate՝ սենյակային ջերմաստիճանում ամորֆ, բաց դեղնավուն, անհոտ կամ թույլ հոտով նյութ է: 28°C-ում վերածվում է յուղային հեղուկի՝ թույլ դեղնավուն կամ դեղին երանգով:

Երկու դեղերն էլ անկայուն են օդի թթվածնի և լույսի նկատմամբ:

Վերլուծման եղանակները երկու պատրաստուկների համար նույնանման են:

Պատրաստուկների իզոպրոպիլային սպիրտի լուծույթների լուսակլանումը չափում են ՈւՄ սպեկտրի 326 նմ մարզում: Այդ մարզում կատարում են և քանակական որոշումը:

➤ Քլորոֆորմային լուծույթում ծարիրի (III) քլորիդի (SbCl₃) հետ երկու պատրաստուկներն էլ առաջացնում են մուգ կապույտ երանգով միջմոլեկուլային կոմպլեքս, որի առավելագույն լուսակլանումը դրսևորվում է 620 նմ մարզում:



Այս ռեակցիան ընկած է նաև դեղերի լուսագունաչափության եղանակով քանակական որոշման հիմքում:

Քանակապես ռետինոլի ացետատը և պալմիտատը որոշում են նաև՝

➤ **Սպեկտրալուսաչափությամբ** քլորոֆորմային լուծույթում՝ որպես ազդանյութ կիրառելով 50%-անոց քլորաթթու: Առավելագույն լուսակլանումը դրսևորված է 543 նմ մարզում:

Դեղաձևերն են՝ յուղային լուծույթներ, դրաժե, հատիկներ:

Կիրառում են աչքի, մաշկի, վարակիչ հիվանդությունների բուժման և կանխարգելման համար, ինչպես նաև A-ավիտամինոզի և հիպովիտամինոզի ժամանակ:

Կալցիֆերոլներ (D խմբի կամ հակառախիտային վիտամիններ)

Բուսական յուղերը (վուշի, բամբակի) և որոշ ճարպեր (ձկան յուղ) ՈւՄ ճառագայթման ենթարկելիս ձեռք են բերում հակառախիտային ակտիվություն:

Բնական ստերիններից (D պրովիտամիններ՝ էրգոստերին, խոլեստերին և այլն) առաջանում է ակտիվ նյութ՝ D վիտամին:

Ներկայումս հայտնի են D₂, D₃, D₄, D₅, D₆, D₇ կալցիֆերոլներ, որոնք տարբերվում են ռադիկալով՝ 17-րդ դիրքում:

Խոլեստերինը առկա է կենդանի օրգանիզմի համարյա բոլոր հյուսվածքներում և առաջին անգամ մաքուր վիճակում անջատվել է 1812թ.:

Խոլեստերինի մոլեկուլում գոյություն ունի ածխածնի 8 ասիմետրիկ ատոմ (2⁸=256 օպտիկական իզոմերներ): Բնության մեջ հայտնի է դրանցից միայն մեկը: Էրգոստերինը խոլեստերինից տարբերվում է 7-8-րդ դիրքում ևս մեկ կրկնակի կապով և կողմնային շղթայով: Վերջինս մոլեկուլի ակտիվության վրա էական ազդեցություն չի գործում:

Էրգոստերինի ֆոտոլիզից (պահպանելով խիստ ռեժիմ) առաջանում է էրգոկալցիֆերոլ, որի մոլեկուլում բազմոցի տեսքով 2 ցիկլոհեքսանային եղանակներ կոնդենսված են ցիկլոպենտանի հետ: Ֆոտոլիզի կարևոր պայմաններից են լույսի աղբյուրը (կվարցի լամպ), ֆոտոլիզի սևողությունը, լուծիչի ճիշտ ընտրությունը և այլն: Ֆոտոլիզի երկարատևությունը նպաստում է թունավոր և ակտիվագուրկ տոքսիստերինի ու սուպրաստերինի առաջացմանը:

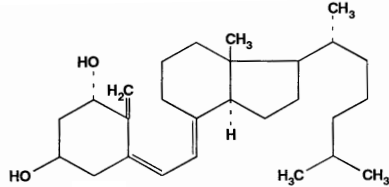
Բնական էրգոկալցիֆերոլն ունի տրանս կոնֆիգուրացիա:

Որպես բուժամիջոց կիրառում են էրգոկալցիֆերոլը (D₂ վիտամինը) և խոլեստերինից ստացված D₃ վիտամինը, որը ստանում են 7-դեհիդրոխոլեստերինից:

Վերլուծման եղանակները

Իսկությունը

➤ Քլորոֆորմում անտիմոնի (III) քլորիդի ($SbCl_3$) լուծույթի հետ փոխազդելիս էրգոկալցիֆերոլը դառնում է նարնջադեղին:



➤ Այս ռեակցիան կիրառում են նաև նրբաշերտ քրոմատագրի եղանակով իսկությունը որոշելու դեպքում և լուսագունաչափական եղանակով պատրաստուկի քանակական որոշման համար, նախապես յուղային լուծույթից D վիտամինը եթերով անջատելուց հետո:

➤ Ստերոիդային համակարգին բնորոշ ռեակցիաներ՝ խիտ H_2SO_4 -ի հետ քլորոֆորմում (նախքան ֆոտոլիզը, այսինքն՝ նախքան ստերոիդային համակարգի քայքայումը):

➤ Հիդրօքսիլ խմբի շնորհիվ (3-րդ դիրքում) կարող են առաջացնել էսթերներ:

Քանակական որոշման համար օգտվում են լուսագունաչափությունից և սպեկտրալլուսաչափությունից, որոնց հիմքում ընկած են քլորոֆորմային լուծույթում ծարիրի եռքլորիդի ($SbCl_3$) և գլիցերինի դիքլորհիդրինի հետ առաջացրած գունավոր ռեակցիան:

Կալցիֆերոլները պահում են լիքը լցված, հերմետիկ փակված գունավոր ապակյա դեղամաններում, չոր, մութ տեղում՝ $+10^\circ C$ -ից ոչ բարձր ջերմաստիճանում:

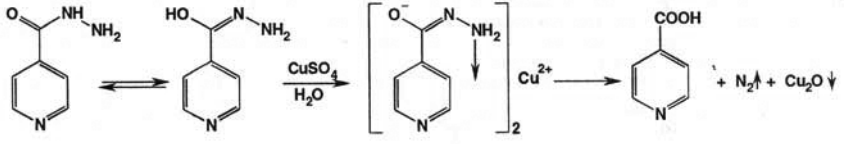
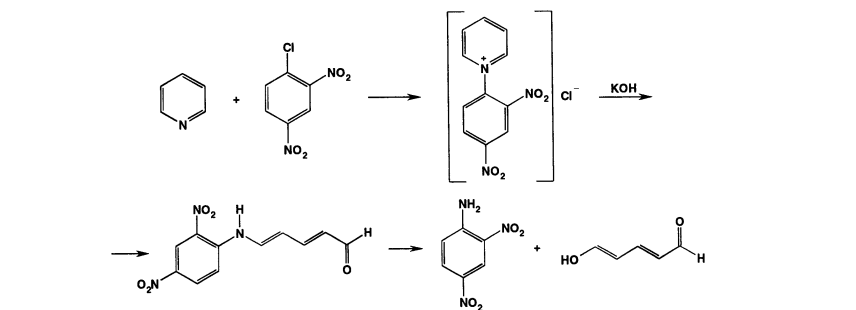
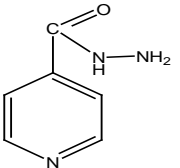
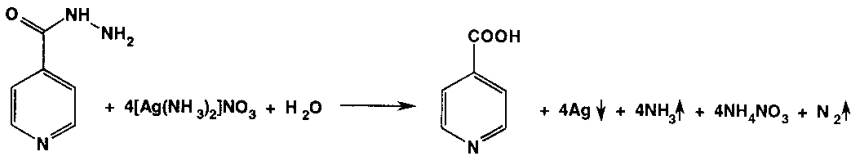
D խմբի վիտամինները օրգանիզմում կարգավորում են կալցիումի և ֆոսֆորի նյութափոխանակությունը: Վիտամին D₂-ը և D₃-ը կանխարգելում ու բուժում են ռախիտը, մաշկի, լորձաթաղանթների հիվանդությունները, պալարախտի որոշ տեսակները:

Էրգոկալցիֆերոլի դեղաձևերն են՝ դրաժե, դեղապատիճներ (500, 100 ՄՄ), 0,0625%, 0,125%, 0,5% յուղային լուծույթներ, 0,5%-անոց սպիրտային լուծույթ:

Բժշկության մեջ կիրառվում են նաև Էրգոկալցիֆերոլի ածանցյալները՝ **Dihydrotachysterol, Alfacalcidol:**

Վիտամին D₃ դեղաձևը 10 մլ-ոց սրվակ կաթոցիչներն են (1մլ-15000 ՄՄ, 1 կաթիլը՝ 500 ՄՄ):

**Ստուգողական լաբորատոր աշխատանք
Անհայտ նյութի հաստատում (օրինակ Isoniazidum)**

Պատրաստ ուկի անվանումը	Նկարագրությունը	Լուծելիությունը	Հաստատող ազդանյութեր	Գրել ընթացող քիմիական ռեակցիաները
IZONIAZIDUM	Սպիտակ գույնի	<u>Ջուր</u> Լավ է լուծվում	4-5 կաթիլ CuSO_4 -ի լուծույթ	
ԻՋՈՆԻԱԶԻԴ	դառը համով	<u>Էթիլ սպիրտ</u> Դժվար է լուծվում	2.4-դինիտրո-քլորբենզոլ, 3մլ 95%-անոց սպիրտ, NaOH-ի լուծույթ	
	առանց հոտի	<u>Ազետոն</u> -----	1մլ AgNO_3 -ի ամոնիակային լուծույթ	
-----	բյուրեղային փոշի է	<u>Քլորո-ֆորմ</u> Շատ քիչ է լուծվում	-----	-----

Գրականության ցանկ

1. В.Г. Беликов “Фармацевтическая химия”. Пятигорская государственная фармацевтическая академия “Медпресс-информ”, 2007г.
2. Ռ.Հ. Հակոբյան << Դեղագիտական քիմիա>>, <<Հեղինակային հրատարակություն>>, Երևան, 2001թ.
3. David G. Watson, Secon Devition, “Pharmaceutical analysis” London, 2005
4. Под ред. А.П. Арзамасцева, “Фармацевтическая химия”. “ГЕОТАР-МЕД”, Москва, 2004 г.
5. М. Д. Машковский “Лекарственные средства”, 1-2 том, “Новая волна”, Москва 2001 г.
6. “Лабораторные работы по фармацевтической химии”-под ред. Е.Н. Вергейчика и Е.В. Компанцевой, “Пятигорск”, 2003г.
7. Государственная фармакопея СССР, 10-е, 11-ое изд., “Медицина”, Москва 1968-1987г.

Բովանդակություն

<u>Թեմա 1. Հակամանրեային դեղեր</u>	3
Սուլֆանիլամիդներ	3
Լաբորատոր աշխատանք. ստրեպտոցիդ, լուծելի ստրեպտոցիդ	18
<u>Թեմա 2. Հակապալարախտային դեղեր</u>	20
Բզոնիկոտինաթթվի ածանցյալներ	20
Լաբորատոր աշխատանք. իզոնիազիդ	29
<u>Թեմա 3. Հակաբիոտիկներ</u>	30
Բետա-լակտամիդներ.....	30
Լաբորատոր աշխատանք. բենզիլպենիցիլին, ամպիցիլին.....	42
<u>Թեմա 4 . Հակաբիոտիկներ</u>	44
Ցեֆալոսպերիններ.....	44
Տետրացիկլիններ	47
Լաբորատոր աշխատանք. տետրացիկլինի հիդրոքլորիդ	56
<u>Թեմա 5. Հակաբիոտիկներ</u>	57
Ամինոգլիկոզիդներ	57
Նիտրոֆենիլակիլամիններ	62
Լաբորատոր աշխատանք. ստրեպտոմիցինի սուլֆատ	72

<u>Թեմա 6. Հակամանրեային դեղեր</u>	73
8-օրսի խինոլինի ածանցյալներ.....	73

<u>Թեմա 7. Հակամանրեային դեղեր</u>	85
Նիտրոֆուրանի ածանցյալներ.....	85
Նիտրոիմիդազոլի ածանցյալներ.....	89
Պերօքսիդներ	91
Յոդի դեղապատրաստուկներ.....	95
Բորաթթվի ածանցյալներ	98

Լարորատոր աշխատանք. ֆուրադոնին, ֆուրացիլին.....	104
---	-----

<u>Թեմա 8. Վիտամիններ</u>	106
Քրոմանի ածանցյալներ՝ Vit E.....	106
Պիրիմիդին-թիազոլի ածանցյալներ՝ Vit B1	110

Լարորատոր աշխատանք. թիամին քլորիդ.....	117
--	-----

<u>Թեմա 9. Վիտամիններ</u>	118
Ասկորբինաթթու՝ Vit C.....	118
Բիոֆլավանոլներ՝ Vit P	124

Լարորատոր աշխատանք, ասկորբինաթթու	131
---	-----

<u>Թեմա 10. Վիտամիններ</u>	132
Պիրիդինի ածանցյալներ՝ Vit PP.....	132
Օքսիմերթիլ պիրիդինի ածանցյալներ՝ Vit B6.....	140

Լաբորատոր աշխատանք. նիկոտինաթթու	148
<u>Թեմա 11. Վիտամիններ</u>	149
Իզոպրոպազինային ածանցյալներ՝ Vit B2	149
<u>Թեմա 12. Վիտամիններ</u>	156
Պտերինի ածանցյալներ (ֆոլաթթու).....	156
Լաբորատոր աշխատանք. ֆոլաթթու	163
<u>Թեմա 13. Վիտամիններ</u>	164
Կորինային վիտամիններ՝ Vit B12	164
Արոմատիկ շարքի վիտամիններ՝ Vit K	167
Լաբորատոր աշխատանք. վիկասուլ	174
<u>Թեմա 14 . Վիտամիններ</u>	175
Ռետինոլներ՝ Vit A.....	175
Կալցիֆերոլներ՝ Vit D.....	179
<u>Ստուգողական լաբորատոր աշխատանքի օրինակ</u>	184