

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

ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱ

ՄԱՍ 1

Ուսումնական ձեռնարկ դեղագիտական ֆակուլտետի
IV կուրսի ուսանողների համար

ԵՐԵՎԱՆ 2017

ՀՏԴ 615 01 (075.8)

ԳՄԴ 52,8 y73

Դ 340

Դ 340 Դեղագործական քիմիա, մաս 1: Ուսումնական ձեռնարկ/ Ա.Գ. Ժամհարյան, Ֆ.Ա. Սարգսյան, Շ.Գ. Աֆրիկյան, Է.Լ. Երիցյան:- Եր.: Հերացի, 2017, 214էջ

Հեղինակներ՝ դ.գ.թ., դոց. Ա.Գ. Ժամհարյան, ք.գ.թ., դոց. Ֆ.Ա. Սարգսյան
դ.գ.թ. Շ.Գ.Աֆրիկյան, դ.գ.թ. Է.Լ. Երիցյան

Գրախոսներ՝ ԵՊԲՀ բժշկական քիմիայի ամբիոնի դոցենտ,
ք.գ.թ. **Ս.Ա. Կարապետյան**
Խ. Աբովյանի անվ. հայկական մանկավարժական համալսարանի
կենսաբանության, քիմիայի և աշխարհագրության ֆակուլտետի
ուսումնական գծով դեկանի տեղակալ, ք.գ.թ., դոցենտ **Ռ.Ա. Քարամյան**

Լեզվաբան խմբագիր՝ ԵՊԲՀ հայոց լեզվի ամբիոնի վարիչ,
բան.գ.թ., դոց. **Հ.Վ. Սուքիասյան**

Շապիկը և համակարգչային ձևավորումը՝
Մ.Հ. Ավետիսյանի

Ուսումնական ձեռնարկում ներկայացված են որոշ դեղաբանական խմբերին պատկանող դեղերի ստացման, ինչպես նաև որակական և քանակական վերլուծման եղանակները: Այն ընդգրկում է տեսական և լաբորատոր նյութեր «Դեղագործական քիմիա» առարկայից:

Ուսումնական ձեռնարկը նախատեսված է բժշկական համալսարանի դեղագիտական ֆակուլտետի 4-րդ կուրսի ուսանողների համար:

ISBN978-9939-65-176-7

ՀՏԴ 615 01 (075.8)

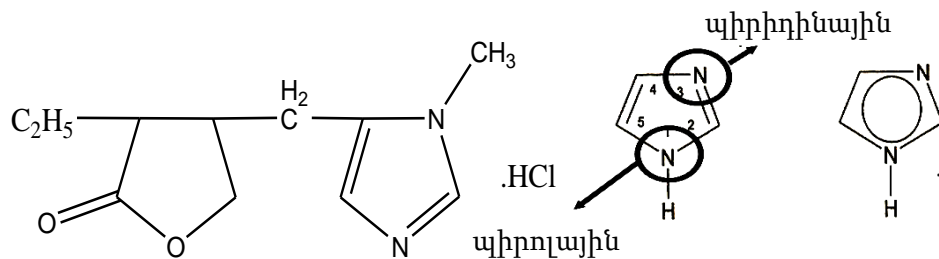
ԳՄԴ 52,8 y73

© ԵՊԲՀ, հրատ., 2017

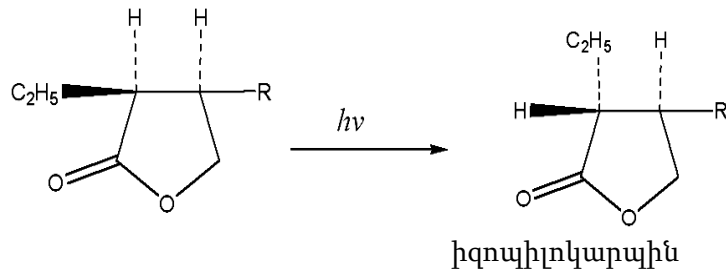
ԽՈՒԽՆԵՐԳԻԿ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՎՐԱ ԱԶԴՈՂ ԴԵՂԵՐ

Խոլիներգիկ համակարգի վրա ազդող դեղերը դասակարգվում են՝ խոլինոմիմետիկների և խոլինոլիտիկների: M-խՄ-ն դեղեր են, որոնք ուղղակի կամ անուղղակի դրսևորում են ացետիլխոլինին նման ազդեցություն: M-խոլինոմիմետիկ դեղ է պիլոկարպին հիդրոքլորիդը:

Պիլոկարպինը ավելալիդ է (պարունակվում է աֆրիկական բույսի տերևներում Pilocarpus Jaborandi) և պատկանում է իմիդազոլի ածանցյալներին: Ինչպես գիտենք, իմիդազոլի դեպքում 1,3-դիազոլի ազոտի հետերոատոմները հավասարազոր չեն իրենց հատկություններով: Առաջին դիրքի ազոտը պիրոլային է, նրա էլեկտրոնային զույգը մասնակցում է կրկնակի կապի առաջացմանը և մտնում է արոմատիկ օղակի մեջ: Այստեղից ջրածնի ատոմը, որը կ ապված է առաջին դիրքի ազոտի հետ, որոշակի շարժունակություն է ցուցաբերում՝ պայմանավորելով թույլ թթվային հատկություններ: Ազոտի հետերոատոմը երրորդ դիրքում պիրիդինային է: Սա հիմնայնության կենտրոն է, քանի որ էլեկտրոնային զույգը տեղակայված է ատոմի մոտ:



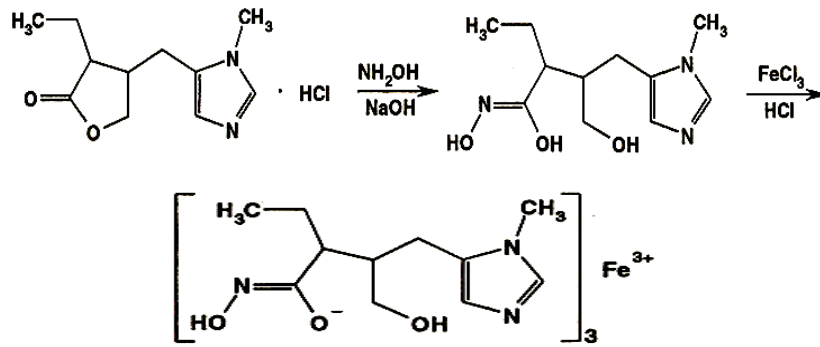
Բժշկության մեջ կիրառվող պիլոկարպինը՝ Pilocarpine Hydrochloride, անգույն բյուրեղային փոշի է, հիգրոսկոպիկ է: Այն օպտիկապես ակտիվ միացություն է, բավականին ֆոտոլաբիլ է, լույսի ազդեցությամբ իզոմերիզացվում է՝ վերածվելով իզոպիլոկարպինի, որը հանգեցնում է դեղաբանական ակտիվության կորստին:



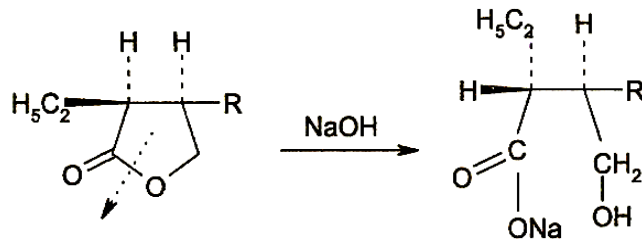
Պիլոկարպին հիդրոքլորիդի իսկությունը որոշվում է՝

➤ Քլոր իոնը որոշվում է արծաթի նիտրատի լուծույթով, առաջանում է շոռանման սպիտակ նստվածք:

➤ Պիլոկարպինի մոլեկուլում բուտիրոլակտոնի առկայությունը հաստատվում է հիդրօքսամային ռեակցիայով: Հիմնային միջավայրում պիլոկարպինը, փոխազդելով հիդրօքսիլամինի հետ, առաջացնում է հիդրօքսամային թթու, որը երկաթ (III) քլորիդի լուծույթի հետ առաջացնում է կարմրամանուշակագույն երկաթի հիդրօքսամատ:



➤ Պիլոկարպինի յուրահատուկ գունավոր ռեակցիաներից է նրա փոխազդեցությունը նատրիումի նիտրոպրուսիդի հետ. հիմնային միջավայրում առաջանում է բալակարմիր գունավորում, որը չի անհետանում աղաթթվի ավելցուկից: Այս ռեակցիայի վրա հիմնված է պիլոկարպինի քանակի որոշումը ֆոտոկոլորիմետրիկ եղանակով:



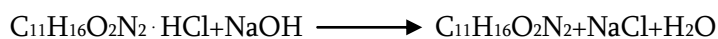
➤ Ինչպես և մյուս ալկալոիդները, պիլոկարպինը ևս տալիս է երրորդային ամինների բնորոշ ռեակցիա՝ 2%-անոց կիտրոնաթթվի լուծույթի հետ տաքացնելիս քացախաթթվի անհիդրիդում առաջացնում է կարմիր գունավորում:

➤ Պիլոկարպինի յուրահատուկ ռեակցիաներից է նաև Խելչի ռեակցիան, որն ընթանում է հետևյալ ազդանյութերի հետ՝ ծծմբական թթու, կալիումի բիքրոմատ, ջրածնի պերօքսիդ, քլորոֆորմ: Արդյունքում ստացվում են նադքրոմաթթու և քրոմպերօքսիդ, որը պիլոկարպինի հիմքի հետ առաջացնում է կապտամանուշակագույն կոմպլեքս և լուծվում է քլորոֆորմում:

Պիլոկարպինի հիդրոքլորիդը, ինչպես և այլ ալկալոիդների հիդրոքլորիդները որոշվում են հետևյալ քանակական եղանակներով.

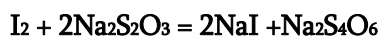
➤ թթվահիմնային տիտրում կատարվում է անջուր միջավայրում՝ սառցային քացախաթթու կամ մրջնաթթու, տիտրանտը 0.1Մ քլորաթթու և ինդիկատոր՝ բյուրեղային մանուշակագույն: Քլորիդ իոնները լուծույթից հեռացնելու համար ավելացվում են սնդիկի աղետատ:

➤ Չեզոքացման եղանակ (ալկալիչափություն)՝ ջրասպիրտային միջավայր, տիտրանտը 0.1 Մ NaOH-ի լուծույթն է, ինդիկատորը՝ ֆենոլֆտալեին:



➤ Ֆիզիկաքիմիական (ՈւՄ սպեկտրալուսաչափություն, լուսագունաչափություն և այլն),

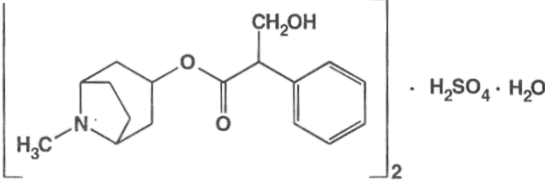
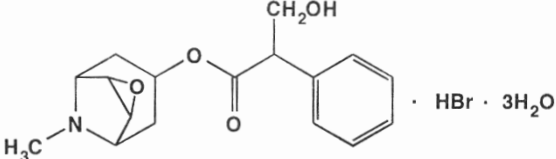
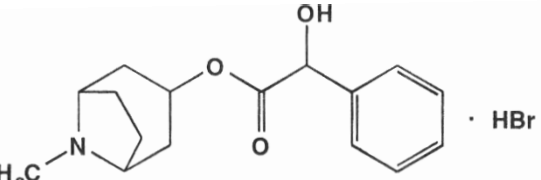
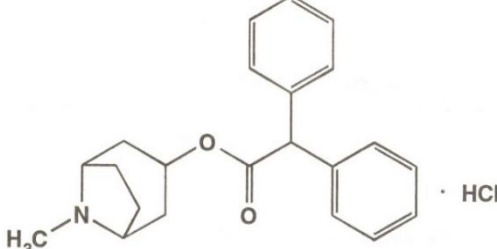
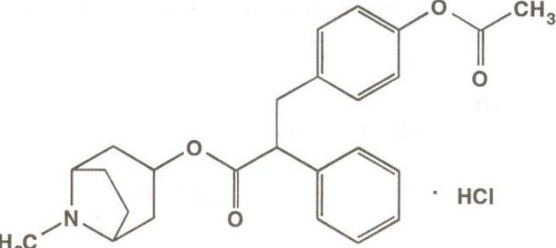
➤ յոդաչափության (NaCl առկայությամբ, pH 6) պոլիյոդիդ նստվածքը հեռացնելուց հետո: Յոդի ավելցուկը տիտրում են 0,1Մ նատրիումի թիոսուլֆատի լուծույթով, ինդիկատորը օսլայի լուծույթն է.



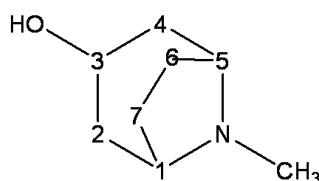
Պիլոկարպինն օգտագործվում է որպես խոլինոմիմետիկ միջոց՝ որպես աչքի կաթիլներ (1-2%-անոց լուծույթ կամ 1-5%-անոց քուրքներ) գլաուկոմայի բուժման համար:

ԽՈՒԽՆՈՒԽՏԻԿ ԴԵՂԵՐ

Խուլինուլիտիկ դեղերը կանխում են ացետիլխոլինի փոխազդեցությունը խուլինընկալիչների հետ: Մ-խուլինուլիտիկները լինում են բնական (ալկալոիդների աղեր)՝ ատրոպինի սուլֆատ, սկոպոլամինի հիդրոբրոմիդ և սինթետիկ՝ հոմատրոպինի հիդրոբրոմիդ, դիֆենիլտրոպինի հիդրոքլորիդ (տրոպացին), տրոպոդիֆենի հիդրոքլորիդ (տրոպաֆեն):

<p>Atropine Sulfate- Ատրոպինի սուլֆատ</p>		<p>Անհոտ, սպիտակ, բյուրեղային փոշի է, հալման ջերմաստիճանը՝ 188-194°C:</p>
<p>Scopolamine hydrobromide - Սկոպոլամինի հիդրոբրոմիդ</p>		<p>Անհոտ, անգույն, թափանցիկ, բյուրեղային փոշի է, հալման ջերմաստիճանը՝ 193-197°C:</p>
<p>Homatropine Hydrobromide - Հոմատրոպինի հիդրոբրոմիդ</p>		<p>Սպիտակ, բյուրեղային փոշի է, հալման ջերմաստիճանը՝ 210-214°C:</p>
<p>Diphenyltropine hydrochloride - Դիֆենիլտրոպինի հիդրոքլորիդ - (տրոպացին)</p>		<p>Սպիտակ կամ թույլ մարմնագույն երանգով բյուրեղային փոշի է, հալման ջերմաստիճանը՝ 212-216°C:</p>
<p>Tropodifene hydrochloride - Տրոպոդիֆենիլ հիդրոքլորիդ (տրոպաֆեն)</p>		<p>Անհոտ, սպիտակ կամ բաց թույլ մարմնագույն երանգով բյուրեղային փոշի է, հալման ջերմաստիճանը՝ 190-197°C:</p>

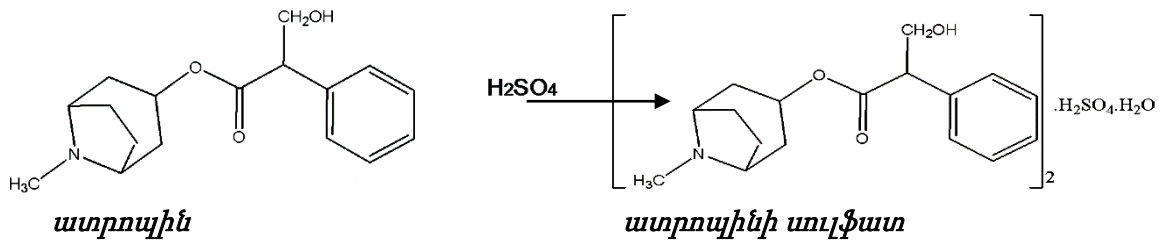
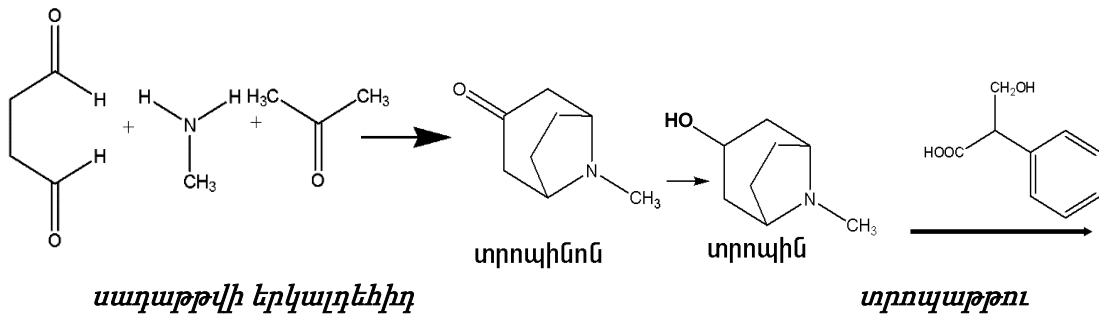
Բացի սկոպոլամինից բոլորը տրոպին սպիրտի ածանցյալ են: Սկոպոլամինը սկոպին սպիրտի ածանցյալ է, որը տարբերվում է տրոպինից 6,7 դիրքերում թթվածնային կամրջակի առկայությամբ:



Ատրոպինի ստացումը

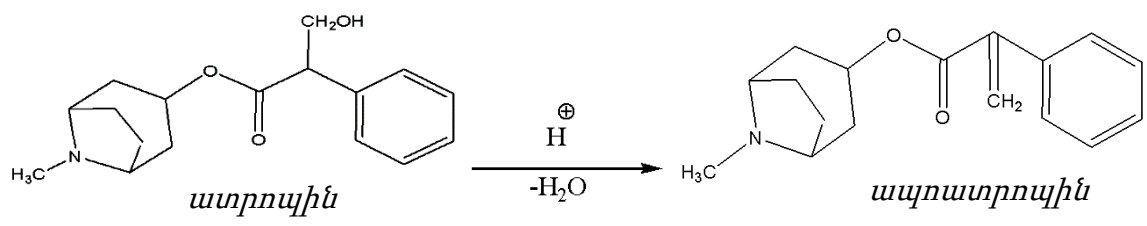
Ատրոպինը և սկոպոլամինը բուսական հումքից որպես հիմք անջատում են օրգանական լուծիչների միջոցով՝ դիքլորեթանով, բենզոլով, կերոսինով: Այնուհետև նատրիումի հիդրօքսիդի միջոցով ձախ պտտող հիոսցիամինը վեր են ածում ռացեմատի և ստանում են ատրոպին: Ռացեմիզացման արագությունն ու աստիճանը պայմանավորված են միջավայրի pH-ով, ջերմաստիճանով, լուծիչների բնույթով և այլն: pH-ի մեծացումը, ջերմաստիճանի բարձրացումը, բևեռային լուծիչների առկայությունը հանգեցնում է արագ ռացեմիզացման: Օպտիմալ pH-ը 3,0-4,0 սահմանում է, երբ ատրոպինը կայուն է որպես բարդ էթեր: Մնացած մայր լուծույթից հիոսցիամինը հեռացնելուց հետո ստանում են սկոպոլամինը:

Ատրոպինի սինթեզն իրականացվում է՝ սադաթթվի երկալդեհիդի, մեթիլամինի և ագետոնի փոխազդեցությամբ.



Ֆիզիկական հատկությունները: Տրոպանային ալկալոիդների աղերը և դրանց սինթետիկ անալոգները հեշտությամբ լուծվում են ջրում, էթանոլում: Քլորոֆորմում ատրոպինի սուլֆատը գործնականորեն չի լուծվում, սկոպոլամինի հիդրոբրոմիդը վատ է լուծվում, հոմատրոպինի հիդրոբրոմիդը համեմատաբար լավ է լուծվում, իսկ դիֆենիլտրոպինը և տրոպոդիֆենիլ հիդրոբրոմիդը հեշտությամբ է լուծվում: Բնական ալկալոիդները կարելի է տարբերել սինթետիկ անալոգներից ըստ քլորոֆորմում լուծելիությամբ:

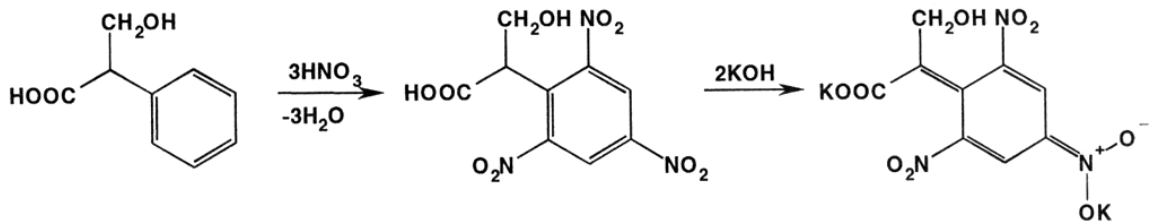
Որոշ պայմաններում ատրոպինը ենթարկվում է դեհիդրատացման՝ առաջացնելով ապոատրոպին, որն էլ, որոշակի պայմաններում ենթարկվելով դիմերիզացման, առաջացնում է բելադոնին և իզատրոպաթթու: Ապոատրոպինը անթույլատրելի խառնուկ է, և նրա քանակությունը հսկվում է ՊՖ-ի կողմից:



Իսկությունը: Տրոպանի ածանցյալների իսկությունն ու քանակական որոշումն իրականացվում է գազ-հեղուկային քրոմատագրությամբ և ֆիզիկաքիմիական եղանակներով (ԻԿ և ՈւՄ սպեկտրալուսաչափությամբ, իսկ դեղաձևերում ԲԱՀՔ-ով):

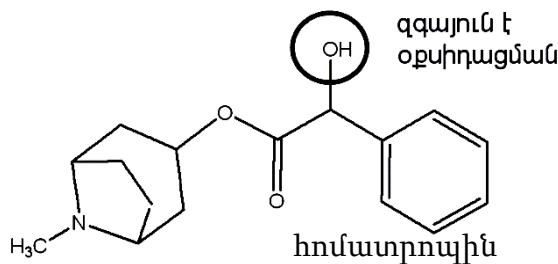
Տրոպանի ածանցյալ ակալոիդների իսկությունը կարելի է որոշել նաև քիմիական ռեակցիաներով՝ հիդրոլիզով, նիտրացմամբ, օքսիդացմամբ, անիոնների հայտնաբերմամբ, չեզոքացմամբ: Այս ռեակցիաները պայմանավորված են դրանց մոլեկուլում առկա երրորդային ազոտի ատոմով, բարդ եթերային խմբով, ֆենիլ ռադիկալով, կապված անօրգանական թթվով:

➤ Տրոպին սպիրտի (ատրոպինի սուլֆատ, դիֆենիլտրոպինի և տրոպոդիֆենի հիդրոքլորիդներ) և սկոպին սպիրտի էսթերների (սկոպոլամինի հիդրոբրոմիդի) իսկությանը բնորոշ է Վիտալի-Մորենի ռեակցիան: Ռեակցիան հիմնված է նրանց հիդրոլիզի և անջատված թթուների օքսիդացման վրա. գոլորշիացնում են խիտ ազոտական թթվի հետ, որից հետո, մնացորդի վրա ազդելով կալիումի հիդրօքսիդի սպիրտային լուծույթով և ացետոնով, առաջանում է մանուշակագույն խինտիդային կառուցվածքով միացություն:



Դիֆենիլ քացախաթթուն, որն առաջանում է դիֆենիլ տրոպինի (տրոպացին) հիդրոլիզից, ունենալով երկու արոմատիկ միջուկներ՝ նիտրացվում է ազոտական թթվով, ապա փոխազդելով կալիումի հիդրօքսիդի սպիրտային լուծույթի հետ՝ առաջացնում է խինտիդային կառուցվածքով միացություն:

Հոմատրոպինի հիդրոբրոմիդը չի առաջանում Վիտալի Մորենի ռեակցիան, որով այն տարբերակվում է տրոպանի ածանցյալներից:



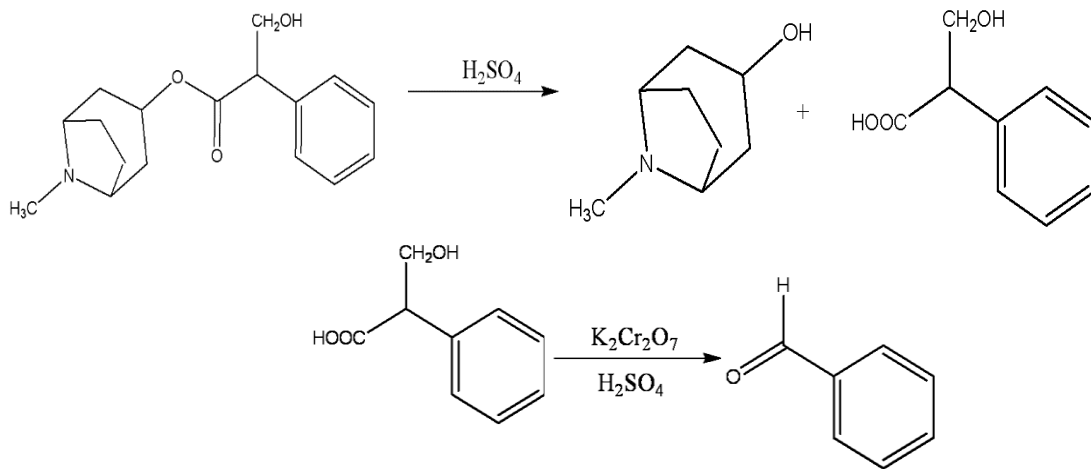
Դա պայմանավորված է նրանով, որ նշաթթվի սպիրտային հիդրօքսիլը շատ զգայուն է օքսիդացման և ազոտական թթվի ազդեցությամբ այն օքսիդանում է մինչև կետոն: Այդ իսկ պատճառով արոմատիկ օղակի 4-րդ դիրքում նիտրացումը դժվարանում է, և օքսանոլային ներկի առաջացումը դառնում է անհնար: Որպեսզի Վիտալի Մորենի ռեակցիան դրական լինի, պետք է նախապես հոմատրոպինը ացետիլացնել քացախաթթվի անհիդրիդով՝ պաշարելով սպիրտային խումբը:

➤ Տրոպին և սկոպին սպիրտների ածանցյալները կարելի է տարբերակել նստեցնող ընդհանուր ակալոիդային ազդանյութերով՝ պիկրինաթթու, Դրազենդորֆ (K[BiI4]), ֆոսֆորավոլֆրամային թթու (H3PO4·12WO3·2H2O) և ուրիշ:

- Յողի լուծույթով ազդելիս առաջանում է պոլիյոդիդի նստվածք:
- Փոխազդում է Մարկի ազդանյութի հետ:

➤ Նույն ածանցյալների լուծույթներից ավելալու լուծույթով նստեցնում են դրանց հիմքը և որոշում հալման ջերմաստիճանը:

➤ Ատրոպինի հիմքը ծծմբական թթվի հետ տաքացնելիս կալիումի բիքրոմատի առկայությամբ հանգեցնում է բենզալդեհիդի առաջացման, որը ունի դառը նշի հոտ:



➤ Ատրոպինի սուլֆատը և սկոպոլամինի հիդրոբրոմիդը, պ-դիմեթիլամինաբենզալդեհիդի և խիտ ծծմբական թթվի հետ փոխազդելով, առաջացնում են մորեգույն արգասիքներ:

➤ Նույն նյութերը (β-նավթուլի և խիտ ծծմբական թթվի հետ առաջացնում են կանաչ գույնի արգասիքներ և լուսածորում են:

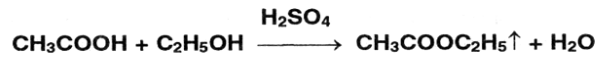
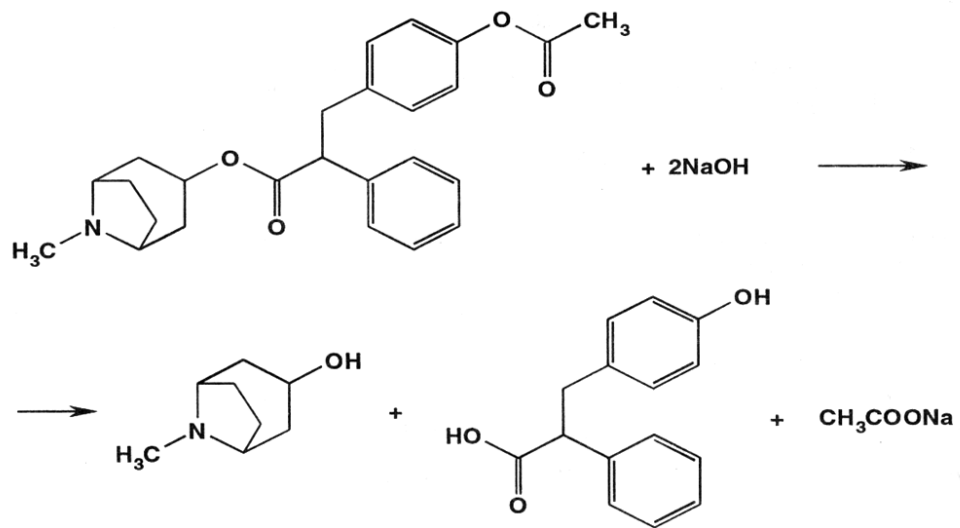
➤ Սկոպոլամինի հիդրոբրոմիդը օքսիդանում է ամոնիումի մոլիբդատով քլորաջրածնական թթվի առկայությամբ՝ առաջացնելով գունավոր արգասիք:

➤ Հումատրոպինի հիմնային ձևը սնդիկի քլորիդի սպիրտային լուծույթի հետ (t°C) առաջացնում է բնորոշ գունավոր արգասիք:

➤ Նման օքսիդացման ռեակցիա են տալիս են նաև հումատրոպին և սկոպոլամին հիդրոբրոմիդները:

➤ Տրոպոդիֆեն հիդրոքլորիդի իսկության հաստատման համար առաջարկվում է կատարել հիդրօքսամային ռեակցիան՝ հիդրօքսիլամինով հիմնային միջավայրում և 10%-անոց երկաթի (III) քլորիդի լուծույթով թթվային միջավայրում:

➤ Տրոպոդիֆենում հայտնաբերում են ացետօքսի խումբը (տարբերում են դիֆենիլտրոպինից) էթիլ ացետատի առաջացմամբ, որն ունի յուրահատուկ հոտ: Տրոպոդիֆենը հիմնային միջավայրում հիդրոլիզվում է՝ առաջացնելով Na-ի ացետատ և տրոպին սպիրտ և α-ֆենիլ-β-(պ-օքսիֆենիլ)-պրոպիոնաթթու: Էթիլ սպիրտն ավելացնելուց հետո թթվային միջավայրում առաջանում է էթիլացետատ:



➤ Դիֆենիլտրոպինի և տրոպոդիֆենի հիդրոքլորիդներում քլորիդ իոնը որոշում են արծաթի նիտրատի լուծույթով:

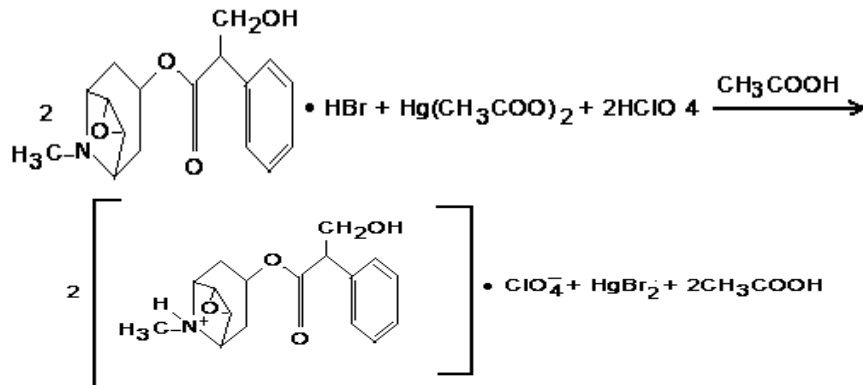
➤ Ատրոպինի սուլֆատում սուլֆատ իոնի առկայությունը որոշում են բարիումի քլորիդի լուծույթով:

➤ Բրոմիդ իոնը հիդրոբրոմիդներում (սկոպոլամին, հոմատրոպին) որոշվում է պղնձի սուլֆատով և խիտ ձմբական թթվով:

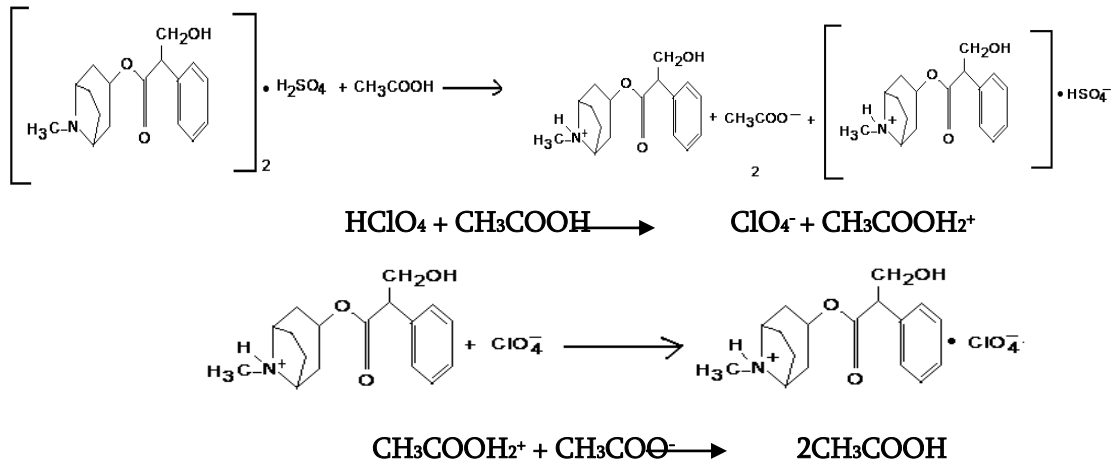
Քանակական որոշումը

Տրոպանի ածանցյալների և սկոպոլամին հիդրոբրոմիդի քանակական որոշումն իրականացվում է անջուր տիտրման եղանակով: Տիտրում են անջուր քացախաթթվի միջավայրում 0.1Մ քլորաթթվով (ինդիկատորը բյուրեղային մանուշակագույնն է): Հիդրոքլորիդների և հիդրոբրոմիդների դեպքում տիտրումը կատարվում է սնդիկի ացետատի առկայությամբ:

Օրինակ՝ սկոպոլամինի հիդրոբրոմիդի քանակական որոշումն է՝



Ատրոպինի սուլֆատի քանակական որոշումն իրականացվում է առանց սնդիկի ացետատի, քանի որ ձմբական թթուն սառցային քացախաթթվի պայմաններում հանդես է գալիս որպես միահիմք թթու:



➤ Տրոպանի ածանցյալները որոշելու համար հայտնի են նաև այլ եղանակներ՝ չեզոքացում ջրասպիրտային միջավայրում քլորոֆորմի առկայությամբ, որում լուծվում է տիտրման ժամանակ առաջացած տրոպանի հիմնային ձևը (ինդիկատոր՝ ֆենոլֆտալեին):

➤ Սկոպոլամինի հիդրոբրոմիդը կարելի է որոշել նաև արծաթաչափական եղանակով:

➤ Ատրոպինի սուլֆատը, հումատրոպինի և սկոպոլամինի հիդրոբրոմիդները դեղաձևերում կարելի է որոշել էքստրակցիոն-ֆոտոչափումով:

➤ Նույն դեղերի ջրային լուծույթները քլորաջրածնական թթվով թթվեցնելուց հետո նրանց քանակը որոշվում է նաև հետադարձ յոդաչափական եղանակով (կիրառում են պոլիյոդիդների առաջացման ռեակցիան):

Որոշվում են նաև՝

➤ լուսագունաչափությամբ,

➤ էքստրակցիոն-ֆոտոչափությամբ. մեթիլ օրանժը տրոպանի ածանցյալների հետ առաջացնում է դեղին իոնային սառցիատներ, որից հետո քլորոֆորմով կորզվում են և դիտարկվում 420-425նմ մարզում:

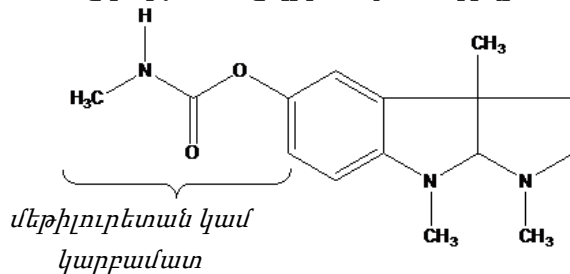
ՀԱԿԱԽՈՒԽՆԷՍԹԵՐԱԶԱՅԻՆ ԴԵՂԵՐ

Անուղղակի խոլիներգիկ միացությունները, որոնք այլ կերպ կոչվում են հակախոլինէրթերազային դեղեր, ընկճում են ագետիլխոլինէրթերազան, որի հետևանքով սինապսներում կուտակվում է նեյրոտրանսմիտերը: Որոշ մասնագետներ հակախոլինէրթերազային դեղերը ստորաբաժանում են դարձելի և անդարձելի դեղերի: Առաջին խմբում են ֆիզոստիգմինը, պիրիդոստիգմինը, նեոստիգմինը (պրոզերին), գալանթամինը և այլն, իսկ երկրորդում՝ պիրոֆոսը, իզոֆլյուրոֆատը, ֆոսֆորոզանական միացությունները և այլն: Այսպիսի բաժանումն այդքան էլ արդարացված չէր և անհրաժեշտ էր ուսումնասիրել հակախոլինէրթերազային դեղերը:

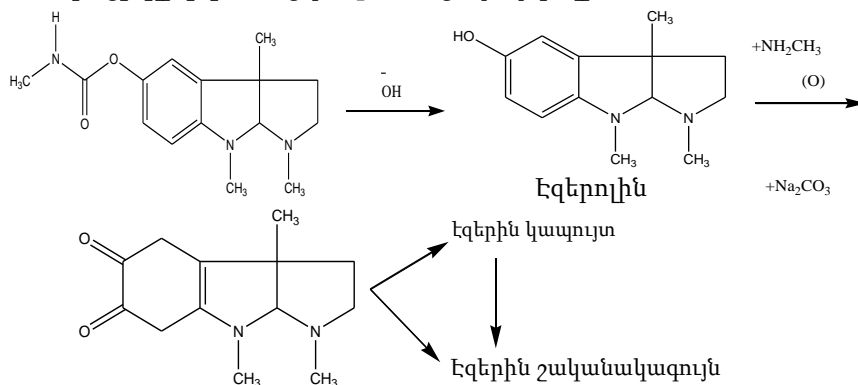
Ըստ քիմիական կառուցվածքի՝ տարբերում են հակախոլինէրթերազային դեղերի երկու հիմնական խմբեր՝ կարբամատներ և ֆոսֆորոզանական միացություններ:

Կարբամատներ

Ֆիզիոստիգմինը պատկանում է կարբամատներին՝ ունենալով մոլեկուլում մեթիլ ուրետանային խմբավորում: Բժշկության մեջ կիրառվում է ֆիզիոստիգմին սալիցիլատը:



Այն սպիտակ, անհոտ, մանրաբյուրեղ փոշի է, վատ է լուծվում ջրում, շատ հեշտ լուծվում է ալկոհոլում: Որպես ալկալոիդ շատ զգայուն է ջերմության, խոնավության, հիմքերի հանդեպ, ենթարկվում է արագ քայքայման: Այն, ենթարկվելով հիմնային հիդրոլիզի, առաջացնում է մեթիլամին, նատրիումի կարբոնատ և ֆենոլի հետ կոնդենսացված հետերոցիկլիկ կառուցվածք ունեցող էզերոլին:

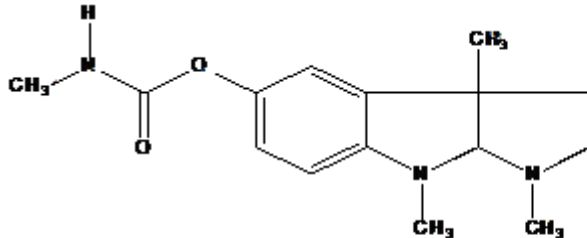


ռուբրեզերին

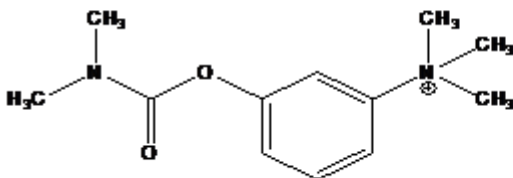
Ապացուցվել է նաև, որ էզերոլինը ֆիզիոլոգիապես ինակտիվ է: Դա հիմք է տալիս ենթադրելու, որ ֆիզոստիգմինի կենսաբանական ակտիվությունը պայմանավորված է մեթիլուրետանային խմբավորումով: Էզերոլինն օքսիդանում է՝ առաջացնելով կարմիր միացություն՝ ռուբրեզերին, որը հետագայում քայքայվելով առաջացնում է էզերին կապույտ և էզերին շականակազույն: Այսպիսով, ֆիզոստիգմինն ինակտիվանում է: Ֆիզոստիգմինի լուծույթն առավել կայուն է, երբ pH-ը 6 է:

Ֆիզոստիգմինի կիրառությունը բժշկության մեջ սահմանափակված է, որը պայմանավորված է նրա կողմնակի ազդեցություններով, և ներկայումս այն հիմնականում կիրառվում է տեղային փակ զլաուկոմայի բուժման համար կամ որպես հակաթույն ստրոպինային թունավորման ժամանակ:

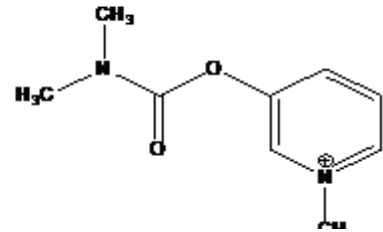
Պարզվել է, որ եթե մեթիլուրետանային խմբավորումը միանում է ավելի պարզ կառուցվածք ունեցող ֆենոլի հետ, ապա ակտիվությունը վերականգնվում է և նույնիսկ կարող է դրսևորել ավելի բարձր ակտիվություն: Ներկայումս բժշկության մեջ մեծ կիրառություն ունեն պրոզերինը (նեոստիգմին մեթիլսուլֆատ), պիրիդոստիգմինը:



Ֆիզոստիգմին



Նեոստիգմին



Պիրիդոստիգմին

Այս միացությունները չունեն ֆիզոստիգմինին բնորոշ թերությունները: Դա պայմանավորված է նրանով, որ պարունակելով չորրորդային ազոտ և հետևաբար լինելով լիցքավորված՝ չեն թափանցում ՈւԱՊ, և դեղերը չունեն կողմնակի ազդեցություն ԿՆՀ-ի վրա: Այս դեղերը համեմատաբար կայուն են, քանի որ նրանք մեթիլուրետանային խմբի փոխարեն ունեն դիմեթիլուրետանային խումբ:

Նեոստիգմինը հեշտությամբ լուծվում է ջրում, էթանոլում և քլորոֆորմում, չի լուծվում եթերներում:

Նեոստիգմինին բնորոշ է երկու առանձնահատկություն՝ չորրորդային ազոտը մոտ 4.7A° հեռու է էսթերային խմբից և չորրորդային ազոտի կենտրոնի ուղղակի կապը արմատիկ օղակին փոքրացնում է կոնֆորմացիաների թիվը, որը կարող է ընդունել մուլեկուլը: Հետևաբար ավելի հավանական է, որ նա իր ակտիվ կոնֆորմացիայով կմոտենա իր ակտիվ կենտրոնին:

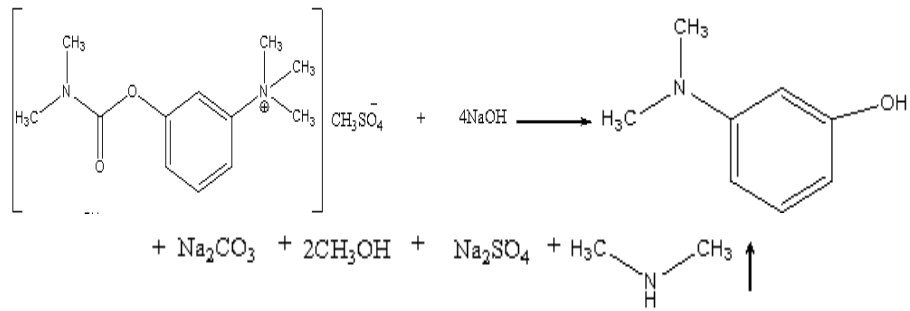
Լուծույթները կայուն են, կարող են մանրազերծվել եռացմամբ:

Իսկությունը որոշվում է՝

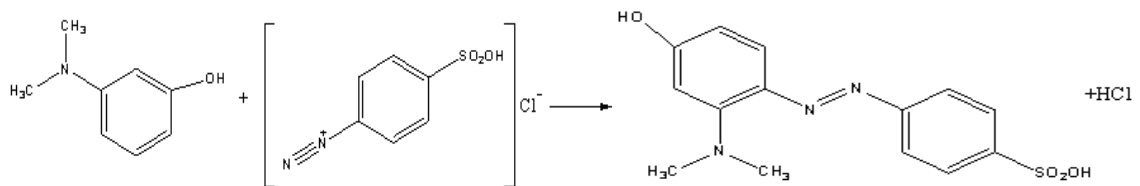
➤ ԻԿ սպեկտրով:

➤ Յողի լուծույթ ավելացնելիս նեոստիգմինի մեթիլսուլֆատի ջրային լուծույթին, առաջանում է շագանակագույն պոլիյոդիդի նստվածք:

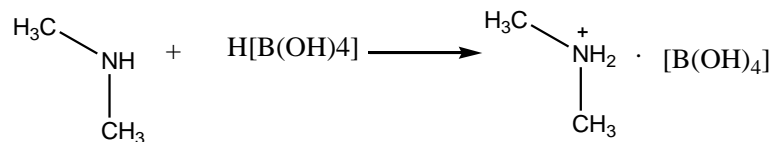
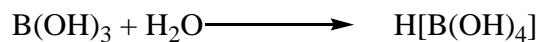
➤ Դիմեթիլկարբամիլային խումբը և ծծմբի առկայությունը մեթիլսուլֆատի իոնում որոշվում են՝ նախապես քայքայելով դեղը 30%-անոց նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով՝ ջրային բաղնիքում տաքացնելով:



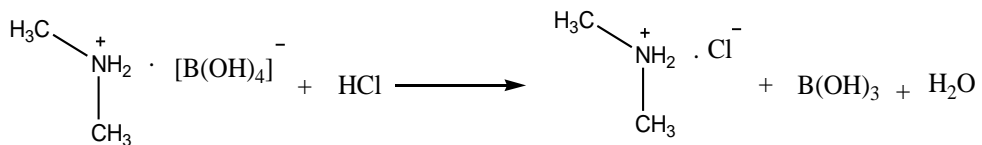
Անջատվող դիմեթիլամինը կարելի է որոշել բնորոշ հոտով և խոնավ կարմիր լակմուսի թղթի կապտելով: Սուլֆատ իոնը որոշվում է բարիումի քլորիդի լուծույթով: Առաջացած մետա-դիմեթիլամինաֆենոլը կարելի է որոշել դիագնոստիկ սուլֆանիլաթթվով ազոմիացություն ստանալու նպատակով (ազոներկ), որն ունի կարմրանարնջագույն գունավորում:



Նեոստիգմին մեթիլսուլֆատի քանակական որոշումը կատարվում է Կելդալի հեշտացված եղանակով: Այն կատարվում է Կելդալի փորձանոթում՝ փոխազդելով 30%-անոց նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով և անջատված դիմեթիլամինը ընդունիչում կլանում են բորաթթվի լուծույթով: Առաջանում է դիմեթիլամինի տետրահիդրօքսիբորատ:



Այնուհետև ընդունիչի պարունակությունը տիտրում են 0.1Մ աղաթթվի լուծույթով:



Որպես ինդիկատոր օգտագործում են մեթիլային կարմիր:

➤ Նեոստիգմինի քանակությունը որոշում են յոդաչափությամբ (պոլիյոդիդի առաջացման ռեակցիայով): Տիտրանտ է 0.1Մ յոդի լուծույթն:

➤ Նեոստիգմին մեթիլսուլֆատի քանակական որոշումը կարող է իրականացվել նաև սպեկտրալուսաչափությամբ կամ էքստրակցիոն ֆոտոչափումով:

Նեոստիգմինը և պիրիդոստիգմինը ներկայումս բժշկության մեջ մեծ կիրառություն ունեն գլաուկոման, աղիքների, միզապարկի աստոնիաները, միասթենիաները բուժելու համար:

Տակրինը և դոնեպեզիլը, որոնք չունեն ուրետանային հատված, դասակարգվում են որպես ոչ դասական հակախոլինէրգերազային դեղեր:

Տակրիինը մեծ կիրառություն ունի Ալցհեյմերի հիվանդության դեպքում: Բուժվող հիվանդների 20%-ի դեպքում նկատվել է լավացում, բայց նրա կիրառումը ևս սահմանափակված է հեպատոտոքսիկ լինելու պատճառով: Այն ոչ սելեկտիվ է ացետիլխոլինէրազի (ԱԽԷ) և բուտիրիլխոլինէրազի (ԲԽԷ) հանդեպ:

Դոնեպեզիլը մեկ այլ ոչ դասական հակախոլինէրազային դեղ է, որը նույնպես հայտնաբերվել է վերջերս և կիրառվում է Ալցհեյմերի հիվանդության և դեմենցիայի դեպքում: Այն մոտ 570-1250 անգամ ընտրողական է ԱԽԷ-ի քան ԲԽԷ-ի հանդեպ, և ավելի մեծ զգայնություն ունի կենտրոնական ԱԽԷ-ի, քան ծայրամասային ԱԽԷ-ի հանդեպ: Ի տարբերություն տակրիինի՝ դոնեպեզիլն ավելի մեծ ազդեցություն ունի կենտրոնական ԱԽԷ-ի հանդեպ, ավելի երկարատև է և նրանում ավելի թույլ է արտահայտված հեպատոտոքսիկությունը:

Անփութիչ հարցեր

- Ինչպիսի՞ քիմիական կառուցվածք ունի պիլոկարպին ալկալոիդը:
- Ո՞ր ազդանյութերով են հաստատում պիլոկարպինի հիդրոքլորիդում երրորդային ամինը, քլորիդ իոնը և բուտիրալակտոնի առկայությունը:
 - Ո՞ր ազդանյութերով են կատարում Խելչի ռեակցիան (յուրահատուկ ռեակցիա):
 - Ո՞ր եղանակներով են կատարում պիլոկարպինի հիդրոքլորիդի քանակական որոշումը:
 - Ինչպիսի՞ քիմիական կառուցվածք ունեն տրոպանի ալկալոիդների աղերը:
 - Ո՞ր ազդանյութերով են հաստատում տրոպանի ալկալոիդների աղերը՝ աստրոպին սուլֆատը, հոմատրոպինի հիդրոքլորիդը, տրոպոդոլինի հիդրոքլորիդը և դիֆենիլտրոպինը:
 - Ինչպիսի՞ քանակական եղանակներով են որոշում տրոպանի ածանցյալները:
 - Ինչպիսի՞ քիմիական կառուցվածք ունեն հակախոլինէսթերազային դեղերը՝ ֆիզիոստիգմինը, նեոստիգմինի մեթիլ սուլֆատը և պիրիդոստիգմինը:
 - Ո՞ր ազդանյութերով են հաստատում հակախոլինէսթերազային դեղերը:
 - Ո՞ր եղանակներով են որոշում հակախոլինէսթերազային դեղերի քանակը:

Թեստային առաջադրանքներ

1. Պիլոկարպինի մոլեկուլում ո՞ր ազդանյութով են որոշում բուտիրալակտոնի առկայությունը.

- ա. սալիցիլաթթվի լուծույթով
- բ. FeCl_3 լուծույթով
- գ. NH_2OH , OH^- , FeCl_3 , HCl -ով
- դ. աղաթթվով

2. Ո՞ր ազդանյութով չեն հաստատում աստրոպին սուլֆատը.

- ա. BaCl_2 լուծույթով
- բ. պիկրինաթթվով
- գ. $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, H_2SO_4 , t°
- դ. NaNO_2 , HCl լուծույթով

3. Ո՞ր եղանակներով են կատարում տրոպանի ածանցյալների քանակական որոշումը.

- 1. թթվահիմնային տիտրմամբ անջուր միջավայրում (սառցային քացախաթթու)
- 2. չեզոքացման (ջրասպիրտային միջավայր, քլորոֆորմ)
- 3. նիտրիտաչափության
- 4. կոմպլեքսաչափության
- ա) 2.3 բ) 1.2 գ) 3.4 դ) 1.3

4. Տիզոստիգմինի հիմնային հիդրոլիզից հետո առաջացած էզերոլինը օքսիդանում է առաջացնելով՝

- ա. բենզոյական թթու
- բ. ռուբրեզերին կարմիր

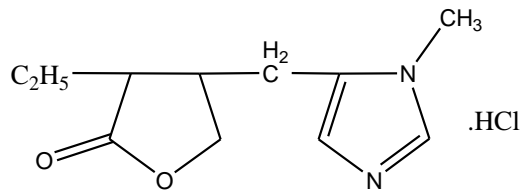
- գ. դիմերթիլամին
- դ. բենզալդեհիդ

5.Ո՞ր խմբի հաշվին է ֆիզոստիգմինը ըստ քիմիական կառուցվածքի պատկանում կարբամատներին (ուրետաններ).

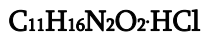
- ա. մեթիլուրետանային
- բ. ֆենոլի
- գ. իմիդազոլի
- դ. թիազոլի

Լաբորատոր աշխատանք N1

Պիլոկարպինի հիդրոքլորիդ



Pilocarpini hydrochloridum



Նկարագրություն

Անգույն բյուրեղներ են կամ սպիտակ բյուրեղական փոշի, անհոտ է և հիգրոսկոպիկ: Շատ հեշտ է լուծվում ջրում (1:1), հեշտ է լուծվում սպիրտում, գրեթե չի լուծվում եթերում և քլորոֆորմում:

Իսկությունը

• 0,01գ պատրաստուկը լուծել 5մլ ջրում կամ մի քանի կաթիլ 1%-անոց պիլոկարպինի հիդրոքլորիդի լուծույթին ավելացնել 1 կաթիլ նոսր ծծմբական թթու, 1մլ ջրածնի պերօքսիդի լուծույթ, 1 կաթիլ կալիումի բիքրոմատի լուծույթ և 1մլ քլորոֆորմ:

Խառնուրդը լավ թափահարելուց հետո քլորոֆորմային շերտը ներկվում է կապտամանուշակագույն:

• Մի քանի կաթիլ 1%-անոց պիլոկարպինի լուծույթին ավելացնել 0.5մլ 10%-անոց հիդրօքսիլամինի հիդրոքլորիդի լուծույթի և նույնքան էլ 10%-անոց նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթներ, այնուհետև ավելացնել 3 կաթիլ $FeCl_3$ -ի լուծույթ: Խառնուրդը մեկ րոպե թափահարելուց հետո կաթիլներով ավելացնել 0.5մլ աղաթթու մինչև առաջացած նստվածքի լրիվ լուծվելը: Ստացված լուծույթը ստանում է գորշ կարմիր գունավորում:

• 2մլ պիլոկարպինի 1%-անոց լուծույթին ավելացնել 0,5մլ HNO_3 -ի և 0,5մլ $AgNO_3$ -ի լուծույթներ: Առաջանում է սպիտակ շոռանման նստվածք, որը լուծվում է ամոնիակի լուծույթում:

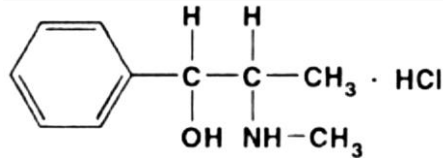
Քանակական որոշումը

0.2գ պատրաստուկը լուծել 10մլ սառցային քացախաթթվի և 5մլ սնդիկի ագետատի խառնուրդում տաքացման պայմաններում: Լուծույթը սառեցնելուց հետո ավելացնել 2 կաթիլ բյուրեղային մանուշակագույն և տիտրել 0,1Ն քլորաթթվի լուծույթով մինչև կանաչ գունավորման առաջանալը:

1մլ 0,1Ն քլորաթթվին համապատասխանում է 0,02447գ $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$, որը պատրաստուկում պետք է լինի 98,5%-ից ոչ պակաս:

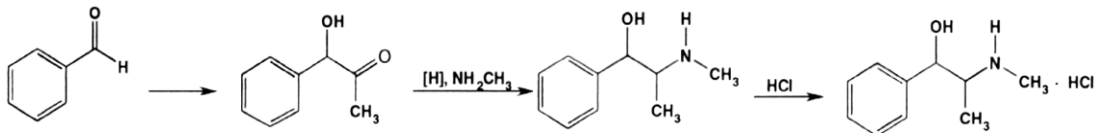
ԱՂԻՆՆԵՐԳԻԿ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՎՐԱ ԱԶԴՈՂ ԴԵՂԵՐ ԱՂԻՆԱՄԻՄԵՏԻԿՆԵՐ (ՖԵՆԻԼԱԼԿԻԼԱՄԻՆՆԵՐ)

Այս խմբի մեջ են մտնում էֆեդրինը և նրա դիաստերեոմեր պսևդոէֆեդրինը, որոնք առկա են Ephedraceae ընտանիքին պատկանող էֆեդրա բույսի տարատեսակներում: Ephedra monosperma տարատեսակը պարունակում է ամենամեծ քանակությամբ էֆեդրին, որն էլ նրա հիմնական ստացման աղբյուրն է: Էֆեդրինը հումքից անջատում են թորելով: Էֆեդրինի և պսևդոէֆեդրինի անջատումը միմյանցից իրականացվում է օքսալատների վերաբյուրեղացմամբ (պսևդոէֆեդրինի օքսալատը լավ է լուծվում ջրում): Էֆեդրինի բանաձևն է (ձախ պատող էրիթրո իզոմեր)



1-էրիթրո-2-մեթիլ-ամինո-1-ֆենիլպրոպանոլի-1-հիդրոքլորիդ

Հետագայում էֆեդրինի պահանջարկի մեծացումը և հումքի պաշարների նվազումը հիմք դարձան արդյունաբերական սինթեզի համար: Էֆեդրինի հիդրոքլորիդը ստանում են կիսասինթեզի եղանակով՝ կատարելով շաքարի խմորում բենզալդեհիդի առկայությամբ:



բենզալդեհիդ 1-ֆենիլացետիլկարբինոլ 1-էֆեդրինի հիմքը էֆեդրին հիդրոքլորիդ

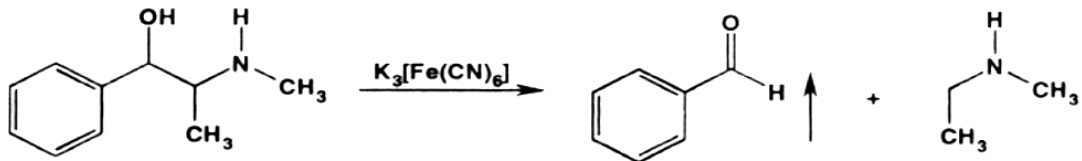
Ֆիզիկական հատկությունները.

Էֆեդրինի հիդրոքլորիդը և դէֆեդրինը սպիտակ կամ անգույն բյուրեղային նյութեր են, որոնք, լինելով օրգանական հիմքերի աղեր, լավ են լուծվում ջրում, գործնականորեն անլուծելի են եթերներում: Էթանոլում լուծելի է էֆեդրինի հիդրոքլորիդը և առավել լուծելի է դէֆեդրինը: Նրանք միմյանցից տարբերվում են հալման ջերմաստիճանով և պտտման տեսակարար անկյամբ, որն էլ հիմք է դրանք հաստատելու համար:

Իսկության որոշման եղանակները.

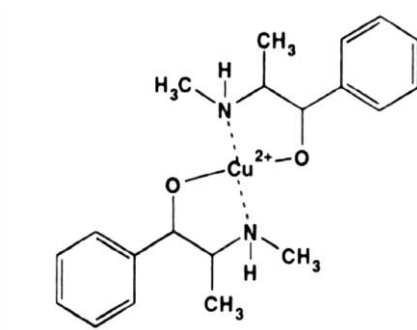
➤ Սպեկտրալուսաչափություն. 0.05%-անոց էֆեդրինի հիդրոքլորիդի ջրային լուծույթը ՌԻՄ-մարզում առաջացնում է բնորոշ կլանումներ:

➤ Էֆեդրինը տաքացնելով տարբեր օքսիդիչների հետ (օրինակ՝ կալիումի հեքսացիանոֆերատ (III)-ով) օքսիդանալով քայքայվում է՝ առաջացնելով բենզալդեհիդ, որը կարելի է որոշել օրգանոլեպտիկ նրան բնորոշ դառը նշի հոտով:



➤ Նատրիումի հիդրօքսիդի առկայությամբ էֆեդրինը, փոխազդելով պղնձի սուլֆատի լուծույթի հետ, առաջացնում է բնորոշ կապույտ գույնի կոմպլեքսային միացություն: Ռեակցիոն խառնուրդը եթերի հետ թափահարելուց հետո վերջինս ստանում է կարմրա-

մանուշակագույն գունավորում, իսկ ջրային շերտը պահպանում է իր կապույտ գունավորումը:



➤ Էֆեդրինը կարելի է տարբերել այլ արիլալկիլամիններից՝ ֆոսֆորամոլիբդենային թթվի հետ փոխազդեցությամբ, որի արդյունքում առաջանում է դեղին նստվածք, որը լուծվում է ամոնիակի լուծույթում:

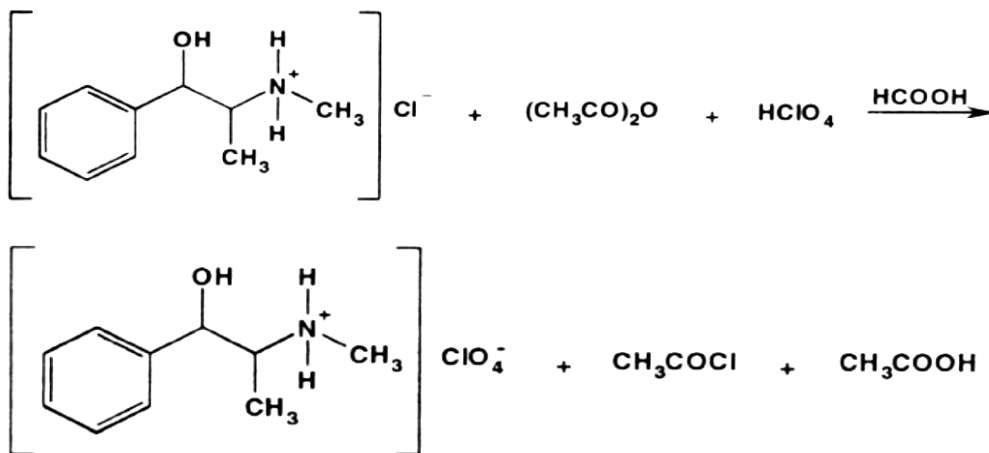
➤ Էֆեդրինը ամինաթթուների, ամինասպիրտների և ամինաֆենոլների նման հիմնային միջավայրում փոխազդում է նինհիդրինի հետ՝ առաջացնելով մուգ մանուշակագույն միացություն:

➤ Էֆեդրինի հիդրոքլորիդի լուծույթում քլորիդ իոնը որոշվում է արծաթի նիտրատի լուծույթով:

➤ Էֆեդրինի հիմքը ջրում լուծելի է, այդ պատճառով նրա հիդրոքլորիդի լուծույթին ավելալու լուծույթ ավելացնելիս նստվածք չի առաջանում: Այս հատկության շնորհիվ էֆեդրինը տարբերվում է մյուս ալկոլիդների աղերից:

Քանակական որոշման եղանակները.

➤ թթվահիմնային տիտրում անջուր միջավայրում՝ մրջնաթթու և քացախաթթվի անհիդրիդ: Այսպիսի միջավայրը ընկճում է քլորաջրածնական թթվի դիսոցումը, որը հնարավորություն է ընձեռում իրականացնելու տիտրումը առանց սնդիկի ացետատի մասնակցության: Տիտրանտ է պերքլորական թթուն, ինդիկատորը՝ բյուրեղային մանուշակագույնը: ՄՖ-ն առաջարկում է իրականացնել թթվահիմնային տիտրումը սառցային քացախաթթվի միջավայրում՝ սնդիկի ացետատի առկայությամբ.



➤ Ալկալիչափություն. չեզոքացում ըստ քլորաջրածնական թթվի, տիտրանտը 0,1Մ նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթն է, ինդիկատորը՝ ֆենոլֆտալեինը (ՖՖ):

➤ Արգենտաչափություն (ըստ քլոր իոնի, Ֆուլգարդի եղանակ). արծաթի նիտրատի լուծույթի ավելցուկը տիտրվում է ամոնիումի ռոդանիդի լուծույթով, ինդիկատորը՝ երկաթ ամոնիումային շիբը:

➤ Պերյոդատաչափություն, որը հիմնված է էֆեդրինի օքսիդացման հատկության վրա՝ թույլ հիմնային միջավայրում տիտրելով կալիումի պերյոդատի լուծույթով, ինդիկատոր՝ օսլայի լուծույթ:

➤ Լուսագունաչափություն, որի հիմքում հիմնային միջավայրում պղնձի սուլֆատի և էֆեդրինի հետ փոխազդեցության արդյունքում առաջացող կոմպլեքսի գույնի ինտենսիվության որոշումն է: Կիրառում է նաև նինհիդրինի հետ առաջացած գունավոր ռեակցիան:

➤ Դեղաձևերում էֆեդրինի քանակական որոշման և բացահայտման համար օգտագործում են սպեկտրալուսաչափությունը տեսանելի ՈՒՄ-մարզում:

➤ Օգտագործվում է նաև էքստրակցիոն-ֆոտոչափումը, որը հիմնված է իոնային մնացորդների և ներկանյութերի հետ փոխազդեցության վրա (մեթիլ օրանժ, բրոմ թիմոլային կապույտ):

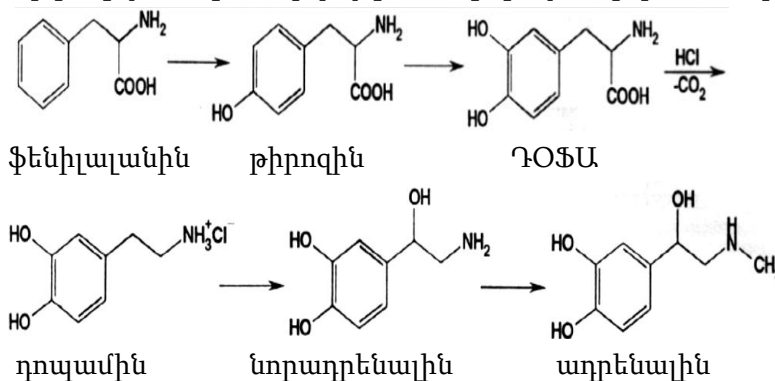
Պահում են Բ-ցուցակի համաձայն՝ լավ փակված սրվակներում, լույսից ապահով, զով և չոր տեղում:

Էֆեդրինը ադրենոմիմետիկ միջոց է և դրսևորում է անոթասեղմիչ, բրոնխոլայնիչ ազդեցություն: Նշանակվում է որպես ներքին և պարենտերալ ընդունում, որպես անոթասեղմիչ միջոց վնասվածքների և արյունահոսությունների, ինչպես նաև բրոնխային ասթմայի և ալերգիկ հիվանդությունների դեպքում:

Կատեխոլամիններ

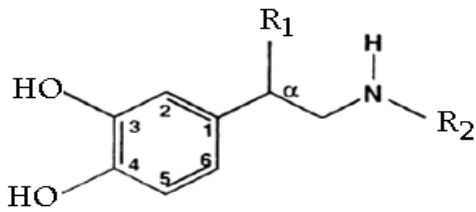
Օրգանիզմում բիոսինթեզի հետևանքով առաջացած դոպամինը, նորադրենալինը, ադրենալինը կոչվում են կատեխոլամիններ, որոնք կենսածին խումբ են կազմում և պիրոկատեխինի ածանցյալներ են (կատեխոլներ):

Օրգանիզմում կատարվող կենսասինթեզն է (ֆերմենտների ազդեցությամբ):



Կատեխոլամինների ընկալիչներ կան մարդու օրգանիզմի գրեթե բոլոր օրգաններում: Նրանք կարգավորում են ֆիզիոլոգիական բազմապիսի ֆունկցիաներ, մասնավորապես մեծացնում են սրտի կծկման ուժն ու հաճախականությունը: Խթանում են գլիկոգենոլիզը, լիպոլիզը, ինչպես նաև սպիտակուցային փոխանակումը: Մրանով էլ հենց բացատրվում է ադրեներգիկ համակարգի վրա ազդող դեղերի լայն կիրառումը բժշկության մեջ:

Կատեխոլամինների ընդհանուր բանաձևն է՝



որտեղ՝ $R_1=H; OH$ $R_2=H; CH_3$:

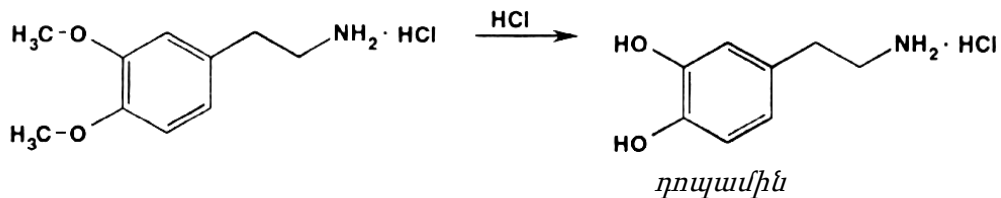
Որպես դեղեր օգտագործում են դոպամինը, էպինեֆրինը (ադրենալին), էպինեֆրինի հիդրոտարտրատը, նորէպինեֆրինի հիդրոտարտրատը (նորադրենալին):

Ադրենալինի և կորտիկոստերոիդների ստացման բնական աղբյուրը խոզերի և խոշոր եղջերավոր անասունների մակերիկամն է: Մակերիկամը գեղձ է, որը կազմված է երկու շերտից՝ կեղևային և միջուկային: Միջուկային շերտում էլ հենց կատարվում է ադրենալինի սինթեզը, իսկ կեղևային շերտում արտադրվում են մոտ 40 տարբեր հորմոններ, որոնք հայտնի են կորտիկոստերոիդներ անունով:

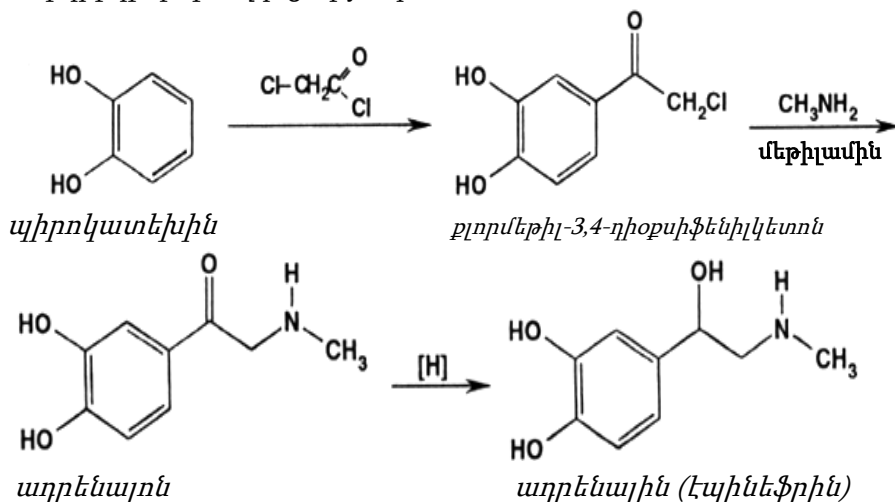
Հորմոնները էքստրակցում են հումքից 80%-անոց էթիլ սպիրտով: Սպիտակուցները ենթարկվում են դենատուրացիայի, որից հետո հանուկից հեռացնում են՝ սպիրտը: Մնացած ջրային լուծույթը ճարպազրկում են պետրոլեային էթերով, ապա թթվեցնում են և ավելացնում են դիքլորէթան: Լուծույթում մնացած ուղեկցող նյութերը հեռացնում են կապարի ացետատի միջոցով: Մնացած ադրենալինը խառնուրդից հեռացնում են նախապես նրան վերածելով ադրենալին-հիմքի (ամոնիակի լուծույթի միջոցով), ապա ադրենալինի դիտարտրատի (գինեթթվի միջոցով): Այս պրոցեսը կրկնում են մի քանի անգամ:

Ադրենալինը առաջին անգամ անջատել է ռուս գիտնական Ցիբուլսկին, որից հետո սինթեզով հաստատվել է քիմիական կառուցվածքը: Ներկայումս հայտնի են սինթեզի տարբեր եղանակներ:

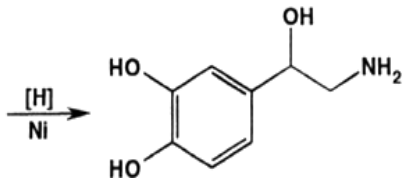
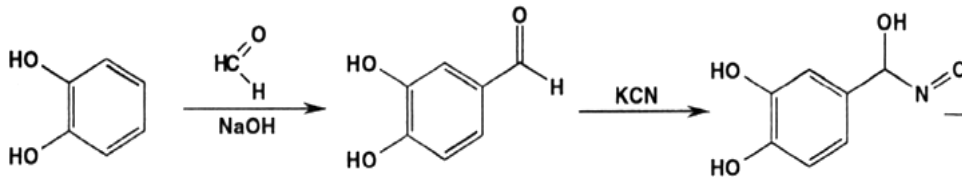
Միևթեզ: Դոպամինը ստանում են հումվերատրիլամինի հիդրոքլորիդի վրա քլորաջրածնական թթվով ազդելիս 100-115°C-ում.



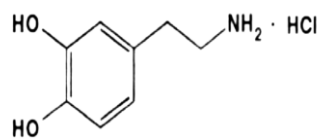
Ադրենալինի ստացումը իրականացվում է պիրոկատեխինի և քլորքացախաթթվի քլորանհիդրիդի փոխազդեցությամբ՝



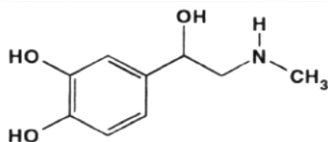
Նորէպինեֆրինի սինթեզն իրականացնում են պիրոկատեխինը ենթարկելով ֆորմալդեհիդացման, ցիանացման և հիդրման համապատասխանաբար.



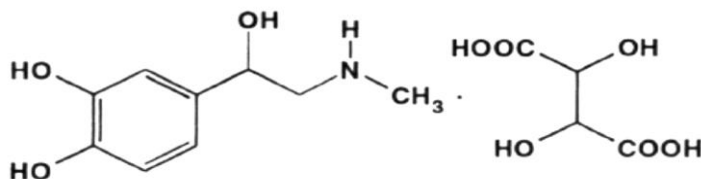
նորէպինեֆրին



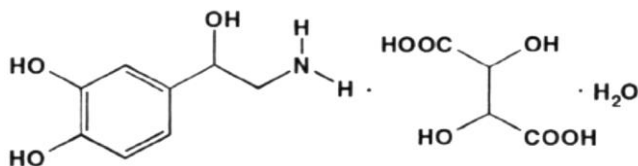
Ղոպասին (Dopamine hydrochloride)՝ 2-(3,4-դիօքսիֆենիլ)-էթիլամինի հիդրոքլորիդ



Ադրենալին (Epinephrine)՝ 1-1-(3,4՝-դիօքսիֆենիլ)-2-մէթիլամինաէթանոլ



Ադրենալինի հիդրոտարտրատ (Epinephrine Bitartrate)՝ 1-1-(3,4՝-դիօքսիֆենիլ)-2-մէթիլամինաէթանոլի հիդրոտարտրիդ



Նորադրենալինի հիդրոտարտրատ (Norepinephrine Bitartrate)՝ 1-1-(3,4՝-դիօքսիֆենիլ)-2-ամինաէթանոլի հիդրոտարտրատ

Ֆիզիկական հատկությունները:

Կատեխոլամինները սպիտակ բյուրեղային նյութեր են և կարող են ունենալ մոխրագույն կամ դեղին երանգ: Էպինեֆրինի և նորէպինեֆրինի մոլեկուլում ասիմետրիկ ածխածնի ատոմներով է պայմանավորված օպտիկական իզոմերների առկայությունը: Մինթեզի արդյունքում ստացված ռացեմատներն առանձնացնում են զինթեթվով: Բժշկական ասպարեզում օգտագործում են կենդանիների մակերիկամից անջատված կամ սինթետիկ էպինեֆրինը, ինչպես նաև ձախ պտտող օպտիկապես ակտիվ էպինեֆրինի և նորէպինեֆրինի հիդրոտարտրատները: Նա մոտ 12 անգամ ակտիվ է, քան աջ պտտող անտիպոդները: ՊՖ-ն վերահսկում է օպտիկական իզոմերների պարունակությունը էպինեֆրինում, նրա բիտարտ-

բատում և նորէպինեֆրինի բիտարտրատում: Էպինեֆրինի բիտարտրատի օպտիկապես ակտիվ իզոմերն անջատում են գինեթթվի միջոցով, ապա վերածում հիմքի, հետո հիդրոքլորիդի, որի դեպքում լուծույթի տեսակարար պտույտը պետք է լինի 48-54° տիրույթում: Էպինեֆրինը (հիմնային ձևը) վատ է լուծվում ջրում, չափավոր լուծվում է 0,1M քլորաջրածնական թթվում և գործնականորեն անլուծելի է էթանոլում ու քլորոֆորմում:

Այն դեղանյութերը, որոնք աղեր են, հեշտությամբ լուծվում են ջրում և գործնականորեն անլուծելի են եթերում և քլորոֆորմում: Դոպամինը, էպինեֆրինը և էպինեֆրինի բիտարտրատը քիչ կամ շատ քիչ են լուծելի էթանոլում: Լինելով ֆենոլներ՝ դրանք բոլորն էլ լուծվում են հիմնային լուծույթներում՝ առաջացնելով ֆենոլյատներ:

Կատեխոլամիններն ամֆոտեր միացություններ են. թթվային հատկությունը պայմանավորված է ֆենոլային խմբով, իսկ հիմնային հատկությունը՝ մոլեկուլում առկա առաջնային (դոպամին, նորէպինեֆրին) և երկրորդային (էպինեֆրին) ամինախմբերով (որի հաշվին էլ առաջացնում են աղեր):

Իսկության որոշման եղանակները.

➤ Դոպամինի, էպինեֆրինի և նորէպինեֆրինի բիտարտրատը որոշելու համար ՊՖ-ն առաջարկում է ԻԿ-սպեկտրալուսաչափությունը:

➤ ՈԻՄ-մարզում 0,005%-անոց դոպամինի լուծույթը 0,1Մ-անոց քլորաջրածնական թթվում 230-300 նմ տիրույթում պետք է ունենա առավելագույն կլանում 280 նմ-ում և նվազագույն կլանում 250 նմ-ում: Էպինեֆրինը և նորէպինեֆրինի բիտարտրատը այդ նույն լուծույթում ունեն առավելագույն կլանումներ 279 նմ-ում:

➤ Կատեխոլամինները տալիս են նաև գունավոր ռեակցիաներ՝ առաջացնելով

✓ α -նիտրոզո- β -նաֆթոլի հետ՝ վառ կարմիր գունավորում,

✓ նինհիդրինի հետ՝ դեղին գունավորում:

➤ Տարբերակման համար կարող են օգտագործվել որոշ նստեցնող ընդհանուր ալկալոիդային ազդանյութեր:

➤ Դոպամինի ջրային լուծույթը փոխազդելով 4-ամինաանտիպիրինի հետ առաջացնում է կարմիր գունավորում:

➤ Էպինեֆրինը և նորէպինեֆրինի բիտարտրատը, ինչպես և մյուս ֆենոլները դիագնոստիկային աղի հետ տալիս են ազոզուգակցման ռեակցիա՝ առաջացնելով գունավոր ազոմիացություն:

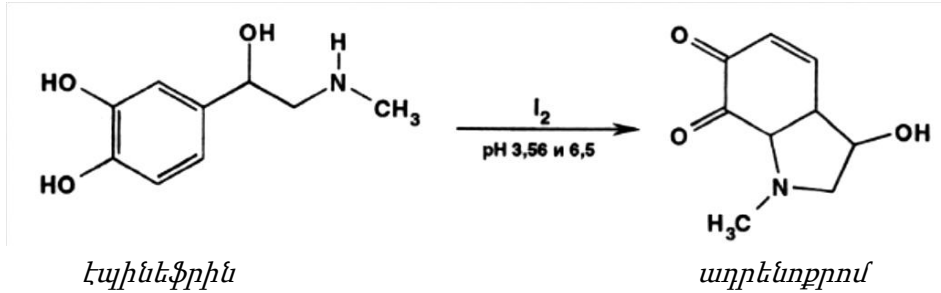
➤ Էպինեֆրինը կալիումի յոդատի հետ, նոսրացված օրթոֆոսֆորական թթվի 1%-անոց լուծույթի առկայությամբ մինչև 60°C տաքացնելիս տալիս է կարմրամանուշակագույն գունավորում: Ռեակցիան բնորոշ է երկատոմ ֆենոլին:

➤ ՊՖ-ն իսկության համար առաջարկում է ընդհանուր գունավոր ռեակցիաներ երկաթի (III) քլորիդի լուծույթի հետ: Դոպամինը, էպինեֆրինը և էպինեֆրինի բիտարտրատը այս ազդանյութի հետ առաջացնում են զմրուխտ-կանաչ գունավորում, որին մեկ կաթիլ ամոնիակի լուծույթ ավելացնելու դեպքում լուծույթը ձեռք է բերում մուգ կարմիր գունավորում, միջավայրի pH-ի փոփոխությունը հանգեցնում է գունավոր կոմպլեքսային միացությունների բաղադրության փոփոխության:

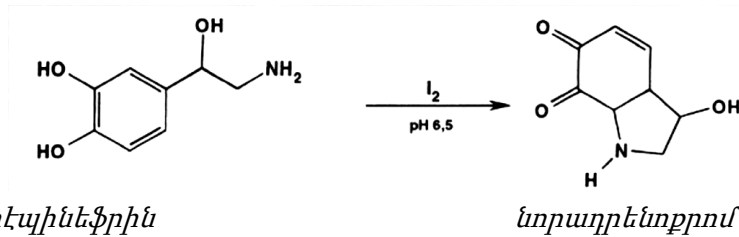
➤ Էպինեֆրինի հաստատման յուրահատուկ ռեակցիայի համար սնդիկի դեղին օքսիդը տրորում են կալիումի թիոցիանատով նոսր ազոտական թթվի միջավայրում. խառնուրդը տաքացնելու դեպքում առաջանում է կարմիր կամ ալ կարմիր գունավորում:

➤ Մյուս բոլոր ֆենոլների նման կատեխոլամիններն օքսիդանում են օդի թթվածնով՝ առաջացնելով գունավոր վերջնանյութեր: Հայտնի են քիմիական մի շարք ռեակցիաներ, որոնք հիմնված են դրանց օքսիդացման վրա:

➤ Էպինեֆրինը և նորէպինեֆրինը միմյանցից կարելի է տարբերել 0,1M յոդի լուծույթով օքսիդացման ռեակցիայով երկու բուֆերային լուծույթներում, երբ pH-ի արժեքը համապատասխանաբար 3,56-ի և 6,5-ի տիրույթում է: Էպինեֆրինը ինչպես 3,56 այնպես էլ 6,5 pH-ի արժեքների դեպքում առաջացնում է ադրենոքրոմ, որն ունի մուգ կարմիր գունավորում:



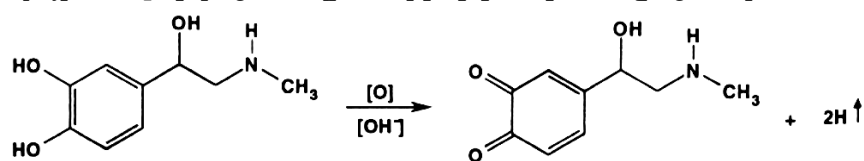
Գույնը պահպանվում է (pH-ը 3,56-ի դեպքում) նաև 0,1M նատրիումի թիոսուլֆատ ավելացնելիս: Նորէպինեֆրինն առաջացնում է նորադրենոքրոմ (կարմրամանուշակագույն), միայն 6,5 pH-ի դեպքում:



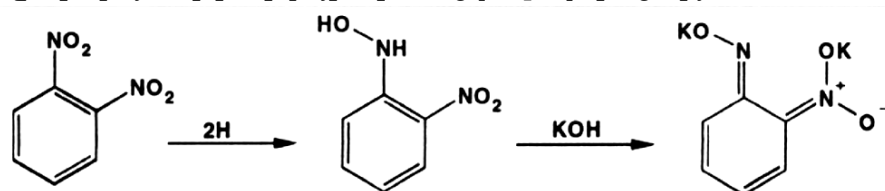
Էպինեֆրինը և նորէպինեֆրինը վերականգնում են արծաթը արծաթի նիտրատի ամոնիակային լուծույթից:

➤ Տալիս են դրական ռեակցիա Ֆելինգի լուծույթի հետ ($\text{KNa}[\text{Cu}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)_2]$):

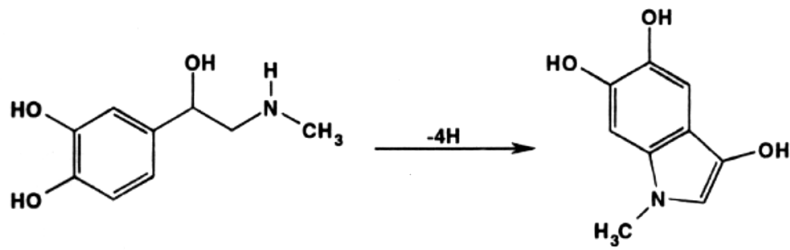
➤ 1,2-դինիտրոբենզոլի հետ փոխազդեցության գունավոր ռեակցիան հիմնված է հիմնային միջավայրում օքսիդացման վրա՝ օրթոխինոնի առաջացմամբ:



Կատարվում է 1,2-դինիտրոբենզոլի վերականգնում և օքսիդացում մինչև կապտամանուշակագույն օ-խինոնիդային կառուցվածքով միացություն:



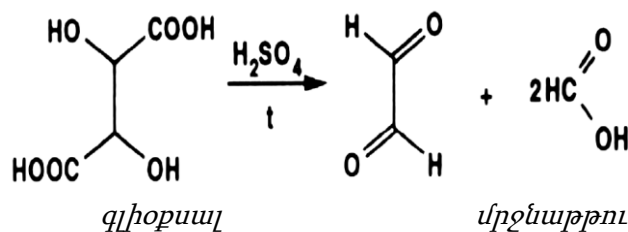
➤ Եթե էպինեֆրինի լուծույթին ավելացվի հիմքի լուծույթ (քիչ քանակությամբ), ապա առաջանում է դեղնականաչ լուսածորում, որը վերջինիս օքսիդացման արդյունք է (ադրենոյուտին):



ադրենալին

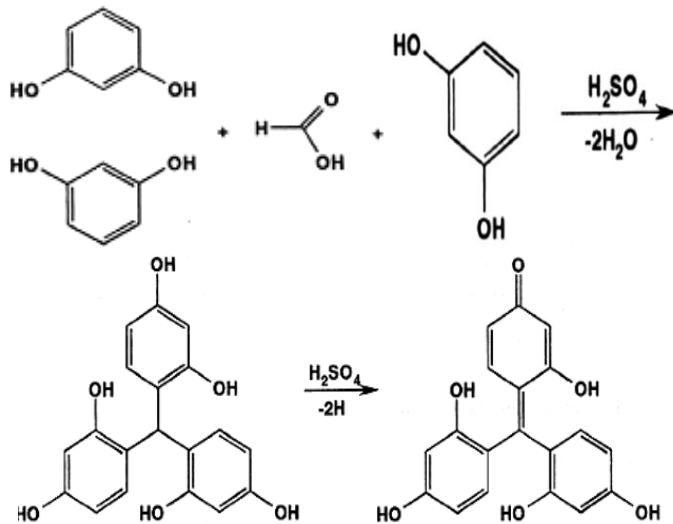
ադրենոլյուտին

- Հիդրոքլորիդների դեպքում քլոր իոնը որոշվում է արծաթի նիտրատի լուծույթով:
- Տարտրատ իոնը բացահայտվում է՝ հիմնվելով հետևյալ հաջորդական ռեակցիաների վրա՝ դեհիդրատացիա, որի դեպքում առաջանում է գլիօքսալ և մրջնաթթու: Առաջացած մրջնաթթուն կոնդենսանում է 3 մոլ ռեզորցինի հետ խիտ ծմբական թթվի առկայությամբ տաքացման պայմաններում: Արդյունքում առաջանում է խինոլինային կառուցվածքով աուրինային ներկանյութ:



գլիօքսալ

մրջնաթթու



Լավորակությունը

• Դոպամինի լավորակության համար ստուգվում է սինթեզի ելանյութ հումովերատ-րիլամինի թույլատրելի պարունակությունը, որը չպետք է գերազանցի 0,8%-ը: Իրականացվում է ՆՇՔ-ի միջոցով:

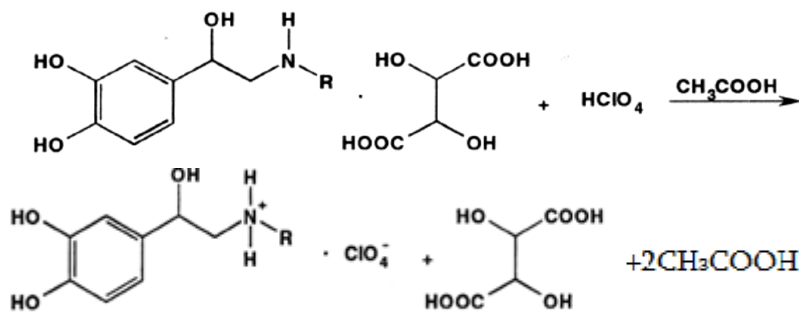
• Էպինեֆրինի և նորէպինեֆրինի համար հայտնաբերվում է համապատասխանաբար ադրենալոնի և նորադրենալոնի թույլատրելի պարունակությունը, որն իրականացվում է որոշելով լուծույթի օպտիկական խտությունը 0,01Մ քլորաջրածնական թթվում 310նմ-ի տիրույթում:

• Էպինեֆրինում և նրա բիտարտրատում որոշվում է նաև նորէպինեֆրինի պարունակությունը: Վերջինս հայտնաբերելու համար կիրառվում է գունավոր ռեակցիան 1,2-նաֆթոլինոն-4-կալիումի սուլֆոնատի հետ, ինչպես նաև ՆՇՔ-ի միջոցով Սիլուֆոլի թիթեղիկներով: Իսկ քանակական որոշման համար օգտագործվում է ԲԱՀՔ (թույլատրելի է ոչ

ավելի քան 0,0018%) որպես շարժուն ֆազ օգտագործվում է էթանոլ-ջուր (85:15) հարաբերությունը:

Քանակական որոշման եղանակները.

➤ Էպինեֆրինը, նորեպինեֆրինը և դրանց բիտարտրատները որոշվում են թթվահիմնային տիտրամբ անջուր (սառցային քացախաթթու) միջավայրում: Տիտրանտ է 0,1Մ քլորաթթուն, ինդիկատոր է մեթիլեն-մանուշակագույնը կամ բյուրեղային մանուշակագույնը: Այս նույն պայմաններում, բայց ավելացնելով սնդիկի ացետատ՝ որոշվում է դոպամինի հիդրոքլորիդի քանակական պարունակությունը:

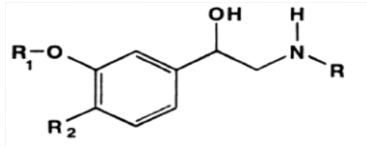


➤ Դեղաձևերում էպինեֆրինը, նորեպինեֆրինը և դրանց բիտարտրատները կարելի է որոշել ՈՒՄ-սպեկտրալուսաչափությամբ:

Այս դեղաձևերը պահվում են ըստ F-ցուցակի: Քանի որ դրանք շատ զգայուն են լույսի և օդի նկատմամբ, հեշտությամբ օքսիդանում են, ուստի անհրաժեշտ է պահել լավ փակված սրվակներում, անլույս պայմաններում, զով և չոր տեղում: Էպինեֆրինի և նորեպինեֆրինի բիտարտրատի ներարկման լուծույթների կայունացման համար ավելացնում են 0,1%-անոց նատրիումի մետաբիսուլֆիտ:

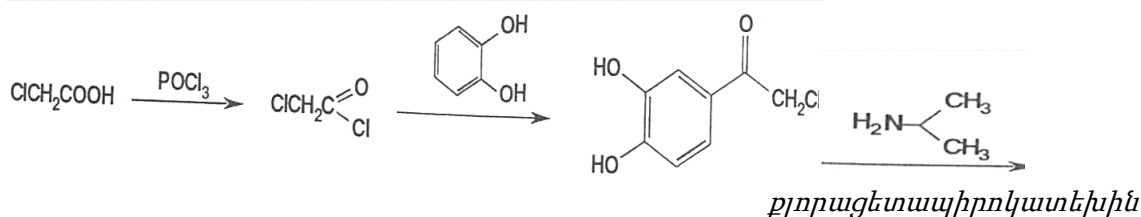
Ադրենալինի և նորադրենալինի սինթետիկ անալոգները

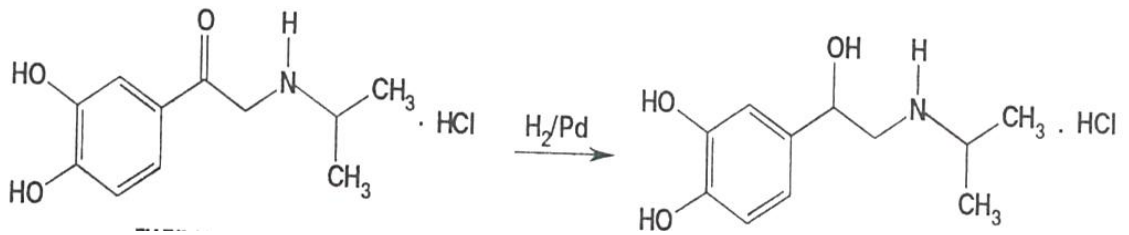
Նորադրենալինի և ադրենալինի առաջին սինթետիկ նմանակը՝ իզադրինը (իզոպրոպիլնորադրենալին), սինթեզվել է 1936թ., որը ի տարբերություն ադրենալինի, չունի անոթասեղմիչ ազդեցություն: Իզադրինն ոչ ընտրողական β-ադրենոմիմետիկ է, օգտագործվում է որպես արդյունավետ բրոնխակծկանքալուծ և կարդիոխթանիչ միջոց: Ավելի ուշ սինթեզվեցին վերջինիս անալոգները՝ ֆենոտերոլը, սալբուտամոլը և տերբուտալինը:



Սինթետիկ անալոգների ընդհանուր բանաձևն է՝

Արդյունաբերության մեջ իզադրինը ստացվում է քլորքացախաթթվից և պիրոկատեխինից:

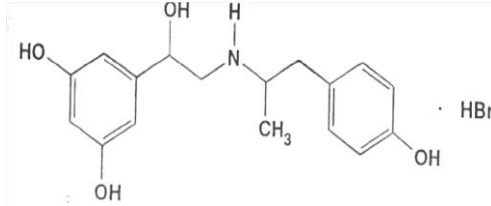




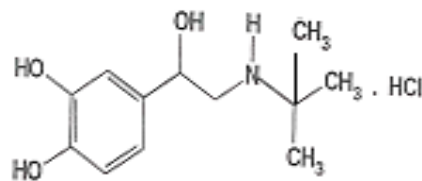
*α-իզոպրոպիլամինի
3,4 դիօքսիացետոֆենոնի հիդրոքլորիդ*

*իզոպրենալինի հիդրոքլորիդ
(իզադրին)*

Fenoterol hydrobromide
(ֆենոտերոլի հիդրոբրոմիդ)



Salbutamol (սալբուտամոլ)
(վենտոլին)



Ֆիզիկական հատկությունները.

Կատեխոլամինների սինթետիկ անալոգները սպիտակ բյուրեղային նյութեր են:

Իզոպրենալինի հիդրոքլորիդը հեշտությամբ լուծվում է ջրում և չափավոր լուծվում է էթանոլում: Բուրը նշված նյութերը եթերում գործնականորեն չեն լուծվում: Սալբուտամոլը չափավոր լուծվում է ջրում և էթանոլում:

Իսկության որոշման եղանակները.

- Նշված դեղերը որոշվում են ԻԿ և ՈւՄ- սպեկտրալուսաչափությամբ:
- Իզոպրենալինի հիդրոքլորիդը երկաթի (III) քլորիդի լուծույթի հետ առաջացնում է զմրուխտ-կանաչ գունավորում, որը մեկ կաթիլ ամոնիակի լուծույթից վերածվում է բալակարմիրի և վերջում դառնում է նարնջակարմիր:
- Սալբուտամոլը նույն ազդանյութով առաջացնում է կարմրամանուշակագույն նստվածք:
- Իզոպրենալինի հիդրոքլորիդը ազոտային թթվի հետ առաջացնում է խամրած մանուշակագույն նստվածք:
- Իզոպրենալինի հիդրոքլորիդը բուրբ ֆենոլների նման ազոգուգակցման ռեակցիայով առաջացնում է բալակարմիր գունավորում:
- Իզոպրենալինի հիդրոքլորիդը տալիս է գունավոր ռեակցիաներ հետևյալ ազդանյութերով՝
 - α-նիտրոգո-β-նավթոլով (գորշ կարմիր),
 - նինհիդրինով (դեղին),
 - կալիումի յոդատի հետ թթվային միջավայրում (բալակարմիր),
 - ֆոսֆորամոլիբդենային թթվով (կանաչ):
- Քլորամինի ազդանյութի հետ իզոպրենալինի հիդրոքլորիդն առաջացնում է մորուզույն, իսկ 4-ամինաանտիպիրինի ավելացումից հետո դառնում է կարմիր:
- Ցերիումի (IV) սուլֆատի լուծույթի հետ իզոպրենալինի հիդրոքլորիդն առաջացնում է նարնջագույն գունավորում:
- Որոշակի գունավոր ռեակցիաներով իզոպրենալինի հիդրոքլորիդը կարելի է տարբերակել բնական ծագում ունեցող արիլալկիլամիններից: Օրինակ՝ նատրիումի

հիդրօքսիդի լուծույթի առկայությամբ իզոպրենալինը պղնձի իոնների հետ առաջացնում է կոմպլեքսային միացություն, որը էֆեդրինից և մեզատոնից տարբերվում է մուգ կանաչ գույնով:

➤ Էֆեդրինից իզոպրենալինի հիդրօքսիդը տարբերվում է ֆոսֆորավոլֆրամային թթվի հետ առաջացած սպիտակ նստվածքով, որը որոշ ժամանակ անց դառնում է շագանակագույն:

➤ Նորէպինեֆրինից իզոպրենալինը տարբերվում է օքսիդացման ռեակցիայով՝ փոխազդելով 0,1Մ յոդի լուծույթով: 0,1Մ քլորաջրածնական թթվով ստեղծվում է pH-ը, հինգ րոպե անց ավելացվում է ավելցուկով վերցված 0,1Մ նատրիումի թիոսուլֆատի լուծույթ, յոդը անգունանում է, և լուծույթը դառնում է վարդագույն:

➤ 0,01գ սալբուտամոլին ավելացնում են 50մլ 2%-անոց նատրումի տետրաբորատի լուծույթ, 1մլ 3%-անոց 4-ամինաանտիպիրինի լուծույթ, 4մլ կալիումի հեքսացիանոֆերատ (III), 10մլ քլորոֆորմ և խառնում են: Քլորոֆորմային շերտը դառնում է կարմրանարնջագույն:

Քանակական որոշումը.

➤ Կատարվում է թթվահիմնային տիտրում՝ սառցային քացախաթթվի միջավայրում տիտրելով 0,1Մ քլորաթթվով բյուրեղային մանուշակագույնի առկայությամբ: Հիդրօքսիդների դեպքում տիտրումը կատարվում է սնդիկի ագեստատի առկայությամբ:

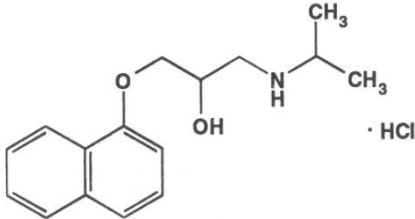
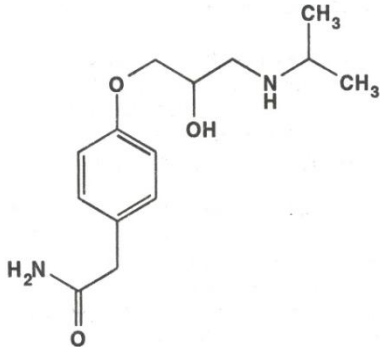
➤ Դեղաձևերում ֆենոտերոլի քանակական որոշումը կատարվում է ՈւՄ սպեկտրալուսաչափությամբ և լուսագունաչափությամբ՝ գունավոր ռեակցիաների հիման վրա:

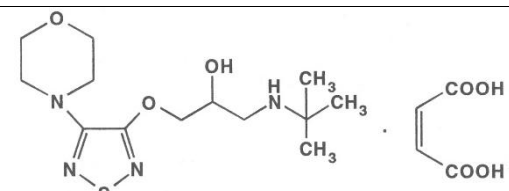
Մինթետիկ կատեխոլամինները հեշտությամբ օքսիդանում են լույսից և օդի թթվածնից, ուստի անհրաժեշտ է պահել լավ փակված սրվակներում, անլույս պայմաններում, չոր և զով տեղում:

Հիդրօքսիպրոպանոլամինի ածանցյալներ

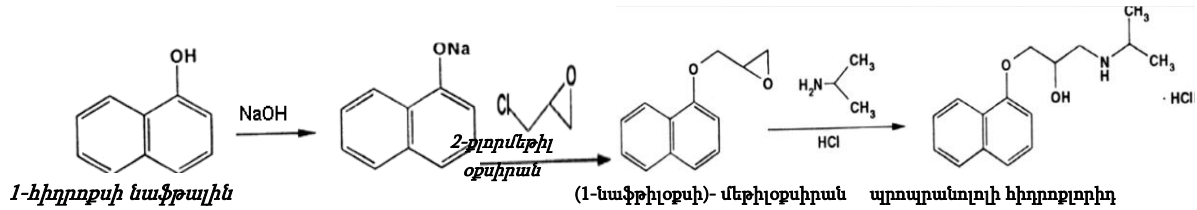
Այս խմբի դեղերը ադրենապաշարիչների շարքից են, նրանք իրենց մոլեկուլում պարունակում են հիդրօքսիամինապրոպանոլային խմբավորում:

Այս խմբի միացություններից են պրոպրանոլոլի հիդրօքսիդը (անապրիլին), ատենոլոլը, թիմոլոլի մալեատը:

<p>Propranolol hydrochloride - պրոպրանոլոլի հիդրօքսիդ (անապրիլին)</p>		<p>Սպիտակ, բյուրեղային փոշի է, հալման ջերմաստիճանը՝ 161-164°C է:</p>
<p>Atenolol - ատենոլոլ</p>		<p>Սպիտակ կամ սպիտակադեղնավուն կամ մարմնագույն երանգով բյուրեղային փոշի է, հալման ջերմաստիճանը՝ 152-155°C է:</p>

Timolol Maleate - Թիմոլոլի մալեատ		Սպիտակ, անհոտ, բյուրեղային փոշի է:
--------------------------------------	--	---------------------------------------

Նշվածներից առավել լայնորեն կիրառվում է պրոպրանոլոլի հիդրոքլորիդը, որը սինթեզվում է ըստ հետևյալ ռեակցիաների՝



Ֆիզիկական հատկությունները

Հիդրոքսիպրոպանոլամինի ածանցյալները սպիտակ կամ գրեթե սպիտակ, բյուրեղային, անհոտ միացություններ են: Անապրիլինը և թիմոլոլի մալեատը լուծվում են ջրում և էթանոլում, ատենոլոլը քիչ լուծելի է ջրում և լուծելի է էթանոլում: Քլորոֆորում ատենալոլը լուծելի է, անապրիլինը քիչ լուծելի է: Թիմոլոլի մալեինատը չափավոր լուծվում է քլորոֆորում և գործնականապես անլուծելի է էթերում:

Անապրիլինի ջրային լուծույթները ունեն օպալեսցենցիա, որն անհետանում է 2-3 կաթիլ հանքային թթուներով թթվեցման ժամանակ:

Իսկության որոշման եղանակները.

- հիմնական որոշման եղանակներն են ԻԿ և ՈՒՄ-սպեկտրալուսաչափությունը:
- Պրոպրանոլոլի հիդրոքլորիդի (անապրիլին) լուծույթից պրոպրանոլոլի հիմքը նստեցում են ալկալու լուծույթով, որից հետո նրան անջատում են էթերով, էթերն էլ հեռացնում թորմամբ՝ ջրային գոլորշիներով: Այնուհետև որոշվում է նստվածքի հալման ջերմաստիճանը (92-97 °C):

- Անապրիլինի լուծույթում քլորիդ իոնը որոշվում է արծաթի նիտրատի լուծույթով. առաջանում է շոռանման սպիտակ նստվածք:

- Թիմոլոլի մալեատում որոշվում է մալեինաթթուն: Թիմոլոլի հիմքը հիմնային միջավայրում անջատվում է էթերով, որից հետո ջրային ֆազը եռացվում է բրոմաջրով: Գոյացած մեզոդիբրոմ սադաթթվի լուծույթին ավելացվում է ռեզորցին և ծծմբական թթու: Ջրային բաղնիքում 15 րոպե տաքացնելուց հետո առաջանում է կապտասև գունավորում:

Քանակական որոշման եղանակները.

- ըստ ՊՖ-ի հողվածի՝ անապրիլինի քանակական որոշման եղանակ է թթվահիմնային տիտրումը անջուր սառցային քացախաթթվի միջավայրում, տիտրվում է 0.1Մ քլորաթթվով և որպես ինդիկատոր օգտագործվում է բյուրեղային մանուշակագույնը: Քանի որ անապրիլինը հիդրոքլորիդ է, ուստի տիտրումն իրականացվում է սնդիկի ացետատի առկայությամբ:

- Ատենալոլի և թիմոլոլի մալեատի տիտրման ժամանակ համարժեքության կետը որոշվում է պոտենցիալությամբ, տարբեր էլեկտրոդների միջոցով՝ ապակյա, պլատինային, կալոմելային:

- Դեղաձևերում այս միացությունների քանակական որոշման համար օգտագործվում է ԲԱՀՔ եղանակը:

Հիդրոքսիպրոպանոլամինի ածանցյալներն անհրաժեշտ է պահել լավ փակված սրվակներում, անլույս պայմաններում, զով և չոր տեղում: Պրոպրանոլոլի հիդրոքլորիդը և ատենոլոլը պահվում են ըստ F-ցուցակի:

Ատենոլոլը և անապրիլինը մեծ կիրառություն ունեն որպես հակահեղձուկային, հիպոտենզիվ և հակաառիթմիկ միջոցներ. օգտագործվում են կրծքային հեղձուկի բուժման նպատակով, նաև սրտային առիթմիայի և որոշ հիպերտոնիաների դեպքում: Անապրիլինը թողարկվում է 0,01գ և 0,04 գ դեղահատերով և 1 ու 5մլ-անոց 0,1%-անոց լուծույթով, ատենոլոլը՝ որպես 0,05 և 0,1գ դեղահատեր:

Թիմոլոլի մալեատը թողարկվում է որպես 0.25%-անոց և 0.5%-անոց աչքի կաթիլներ և կիրառվում է գլաուկոմա հիվանդության բուժման դեպքում:

Ամփոփիչ հարցեր

- Ինչպե՞ս են ստանում էֆեդրինը և պսևդոէֆեդրինը բնական հումքից:
- Ինչպե՞ս են ստանում էֆեդրինը կիսասինթետիկ եղանակով:
- Որո՞նք են էֆեդրինի հաստատման եղանակները և ազդանյութերը:
- Ինչպիսի՞ եղանակներով է որոշվում էֆեդրինի քանակը:
- Ինչպե՞ս է կատարվում օրգանիզմում կատեխոլամինների կիսասինթետիկ:
- Ո՞ր նյութերով են կատարվում կատեխոլամինների՝ դոպամինի, ադրենալինի, նորադրենալինի սինթեզները:
 - Որո՞նք են կատեխոլամինների իսկության ազդանյութերը և քանակական որոշման եղանակները:
 - Ինչպե՞ս է կատարվում ադրենալինի և նորադրենալինի առաջին սինթետիկ նմանակի՝ իզադրինի արդյունաբերական սինթեզը:
 - Որո՞նք են կատեխոլամինների սինթետիկ նմանակների՝ իզոպրենալինի հիդրոքլորիդի և սալբուտամոլի իսկության ազդանյութերը և որոշման եղանակները:
 - Որո՞նք են հիդրօքսիպրոպանոլամինի ածանցյալների՝ պրոպրանոլոլի հիդրոքլորիդի, ատենալոլի և թիմոլոլ մալեատի իսկության ազդանյութերը և քանակական որոշման եղանակները:

Թեստային առաջադրանքներ

1. Ո՞ր եղանակով և ազդանյութերով կարելի է հաստատել էֆեդրինի հիդրոքլորիդի իսկությունը.

1. ՈւՄ սպեկտրալուսաչափությամբ
2. կալիումի հեքսացիանոֆերատի (III) լուծույթով
3. նինհիդրինով, OH^-
4. նատրիումի կարբոնատի լուծույթով
ա) 1.2.3 բ) 1.2.4 գ) 1.3.4 դ) 2.3.4

2. Էֆեդրինի հիդրոքլորիդի քանակական որոշման համար չի կիրառվում հետևյալ եղանակը՝

ա. թթվահիմնային տիտրում անջուր միջավայրում (մրջնաթթվի և քացախաթթվի անհիդրիդի խառնուրդ)

- բ. չեզոքացման (ալկալիաչափության)
- գ. արգենտաչափության
- դ. աջիդաչափության

3. Ո՞ր ազդանյութերով է որոշվում ադրենալինի և նորադրենալինի իսկությունը.

1. FeCl_3 լուծույթով
2. α -նիտրոգո- β -նավթոլի լուծույթով
3. նինհիդրինով, OH^-
4. AgNO_3 , NH_4OH լուծույթով
ա) 1.2.3 բ) 2.3.4 գ) 1.2.4 դ) բոլոր ազդանյութերով

4. Ո՞ր ազդանյութերով կարելի է տարբերել ադրենալինը նորադրենալինից՝

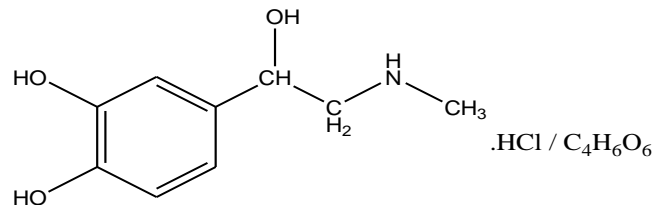
- ա. FeCl₃ լուծույթով
- բ. 0.1N-անոց յոդի լուծույթով (համապատասխան pH-ի արժեքում)
- գ. նինհիդրինով, OH⁻
- դ. ֆելինգի ազդանյութով

5. Ո՞ր եղանակով և ազդանյութերով կարելի է հաստատել դոպամինի և էպինեֆրինի իսկությունը.

- 1. ԻԿ-սպեկտրալուսաչափության
- 2. ՈւՄ-սպեկտրալուսաչափության
- 3. նինհիդրինով, OH⁻
- 4. α-նիտրոզո-β-նավթուրի լուծույթով
ա)1.2.3.4 բ)2.3.4 գ)1.3.4 դ)1.2.4

Լաբորատոր աշխատանք N2

Ադրենալինի հիդրոքլորիդ/հիդրոտարտրատ



Adrenalini hydrochloride/hydrotartrate

Նկարագրությունը.

Անգույն թափանցիկ լուծույթ է:

Իսկությունը.

• 1մլ պրեպարատի լուծույթը խառնել 4մլ ջրով և ավելացնել 1 կաթիլ FeCl₃-ի լուծույթ: Անմիջապես առաջանում է գմրուխտ-կանաչ գունավորում, որը 1 կաթիլ NH₄OH ավելացնելիս ստացվում է բալակարմիր երանգ, այնուհետև՝ կարմրաշագանակագույն:

• **Քլորիդ իոնի որոշումը:** 1 մլ պրեպարատի լուծույթին ավելացնել 0.5մլ նոսր ազոտական թթու և 0.5մլ AgNO₃-ի լուծույթ. առաջանում է սպիտակ շոռանման նստվածք, որը լուծվում է ամոնիակի լուծույթում:

• 1մլ պրեպարատի լուծույթին ավելացնել 2մլ 1%-անոց կալիումի յոդատի լուծույթ, 1մլ նոսր ֆոսֆորական թթվի լուծույթ և խառնուրդը տաքացնել 1ր ընթացքում 60°C ջերմաստիճանի պայմաններում: Առաջանում է ինտենսիվ կարմրամանուշակագույն գունավորում:

• 1մլ պրեպարատի լուծույթին ավելացնել 5մլ բուֆերային լուծույթ (pH 3,6), 2մլ 0,1N յոդի լուծույթ և թողնել 5ր, ապա ավելացնել 3մլ 0,1N նատրիումի թիոսուլֆատի լուծույթ: Ի տարբերություն ադրենալինի՝ նորադրենալինի լուծույթը պահպանում է մուգ կարմիր գունավորումը:

Քանակական որոշումը

Ադրենալինի հիդրոքլորիդի քանակը պրեպարատում որոշվում է կենսաբանական եղանակով:

1մլ պրեպարատի լուծույթում ադրենալինի քանակը պետք է լինի 0,0009-0,0011գ:

Տարտրատ իոնի որոշումը

• 1մլ պրեպարատին ավելացնում են մի քանի KCl-ի բյուրեղներ, 0.5մլ 96%-անոց սպիրտ և սառեցման պայմաններում ապակյա ձողիկով շփում են փորձանոթի պատերը. անջատվում է սպիտակ բյուրեղական նստվածք:

ՀՈԳԵՆԹԱՆԻՉ ԴԵՂԵՐ

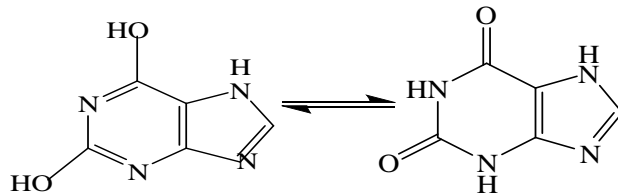
Հոգեխթանիչ դեղերը դրդում են գլխուղեղի (և հիմնականում կեղևի) ֆունկցիաները, հեշտացնում են միջնեյրոնային փոխանցումը, որը արտահայտվում է հոգեկան և շարժողական ակտիվությունների բարձրացմամբ: Հոգեխթանիչների ազդեցությամբ մեծանում է ուղեղի աշխատունակությունը, հիշողության կենտրոնացումը, նվազում է հոգնածությունը, ինչպես նաև ուտելու և քնի պահանջը: Մեծ դեղաչափերով այս միջոցները ցուցաբերում են անալեպտիկ ակտիվություն, այսինքն՝ խթանում են շնչառական ֆունկցիաները և վերականգնում են նորմալ ռեֆլեքսները, օրինակ՝ անզգայացումից հետո:

Մեթիլքսանտինի ածանցյալներ

Պսիխոմոտոր խթանիչների մեծ խումբ են կազմում մեթիլքսանտինի ածանցյալները:

Բնության մեջ մեթիլքսանտինի ածանցյալներից են կոֆեինը, թեոբրոմինը և թեոֆիլինը: Այս միացությունները ակալոիդներ են, որոնք պարունակվում են թեյի տերևներում, սուրճի, կակաոյի սերմերում և կոլա բույսի ընկույզներում: Հին ժամանակներից դեռ հայտնի էր կոֆեին, թեոբրոմին (աստվածային ուտելիք) և թեոֆիլին (աստվածային տերև) պարունակող բույսերի ԿՆՀ խթանող ազդեցությունը: Սակայն առաջին անգամ մաքուր վիճակում կոֆեինը բուսական հումքից անջատվել է 1820-ական թթ. Ռենջի կողմից, սինթեզվել 1897-ին Ֆիշերի և հետագայում Տրաուբեի կողմից (1900-1904): Այդ ժամանակներից սկսած՝ կոֆեինի և թեոֆիլինի ածանցյալները սկսեցին օգտագործվել բժշկության մեջ որպես հոգեխթանիչներ:

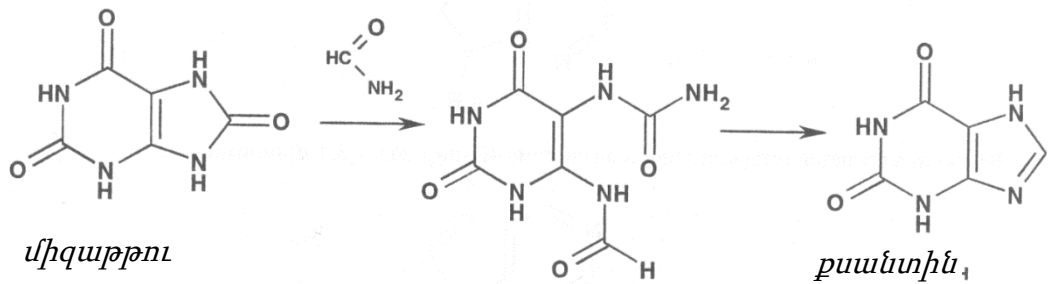
Քսանտինի օղակը 2,6 դիհիդրօքսիպուրին է, որը ենթարկվում է լակտամ-լակտիմային սառուտումների:



Պուրինային ակալոիդները կարելի է ստանալ ինչպես բնական աղբյուրներից, այնպես էլ սինթետիկ ճանապարհով:

Պուրինային ակալոիդների ստացման բնական աղբյուրներն են թեյի արտադրության թափոնները (թեյի փոշին, տերևների մնացորդը), որոնք պարունակում են 1%-ից մինչև 3% կոֆեին: Այն ստանում են հակահոսքային լուծամզման եղանակով, իսկ ստացված լուծամզվածքների սառը լուծույթներից կոֆեինը անջատվում է վերաբյուրեղացմամբ:

Կոֆեինի ստացման սինթետիկ եղանակներն ավելի մատչելի և տնտեսապես շահավետ են: Ներկայումս սինթեզի եղանակներից առավել մեծ գործնական նշանակություն ունի միզաթթվից ստացումը, որի վրա ֆորմամիդով ազդելիս առաջանում է քսանտին: Պայմանավորված քսանտինի մեթիլացման պայմաններով՝ առաջանում է կոֆեին կամ թեոբրոմին: Այսպես՝ քսանտինի վրա դիմեթիլսուլֆատով ազդելիս pH 8-9 պայմաններում առաջանում է կոֆեին, իսկ KOH-ի և մեթանոլի առկայությամբ 60-70°C-ում առաջանում է թեոբրոմին:



Քսանտինի ածանցյալների ֆիզիկական հատկությունները .

Դեղանյութը	Քիմիական կառուցվածքը	Նկարագրությունը
Caffeine Կոֆեին		Սպիտակ ասեղնաձև բյուրեղներ են կամ սպիտակ բյուրեղային փոշի: Հալման ջերմաստիճանը 235-238°C է: Դանդաղ է լուծվում սառը ջրում (1:60), հեշտությամբ՝ տաք ջրում:
Theobromine Թեոբրոմին		Սպիտակ բյուրեղային փոշի է առանց հոտի: Գրեթե չի լուծվում սառը ջրում (1:300), քիչ՝ տաք ջրում:
Theophylline Թեոֆիլին		Սպիտակ կամ համարյա սպիտակ, անհոտ բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 270-274°C է: Քիչ է լուծվում սառը ջրում (1:120), հեշտությամբ՝ տաք ջրում:

Իսկության որոշումը

➤ *Թթվահիմնային հատկությունները*

Կոֆեինի և թեոբրոմինի մոլեկուլներում 7-րդ դիրքի էլեկտրոդոնոր մեթիլ խմբի հաշվին մեծանում է 9-րդ դիրքի ազոտի ատոմի բացասական լիցքը: Կոֆեինի մոլեկուլում նշվածից բացի, պիրիմիդինային օղակում առկա են նաև երկու մեթիլ խմբեր, որոնք մեծացնում են ամբողջ մոլեկուլի բացասական լիցքը: Դրանով է բացատրվում, որ քսանտինի ածանցյալների շարքում կոֆեինը ավելի հիմնային հատկություն ունի, որին հաջորդում է թույլ հիմնային հատկությամբ թեոբրոմինը և ապա ավելի թույլ հիմնային հատկությամբ թեոֆիլինը:

Սակայն թեոֆիլինը և թեոբրոմինը, ի տարբերություն կոֆեինի, ցուցաբերում են նաև թթվային հատկություն: Թեոբրոմինի թթվային հատկությունը պայմանավորված է իմիդային խմբի շարժուն ջրածնի ատոմով, իսկ թեոֆիլինի դեպքում՝ 7-րդ դիրքի ազոտի մոտ առկա շարժուն ջրածնի ատոմի առկայությամբ:

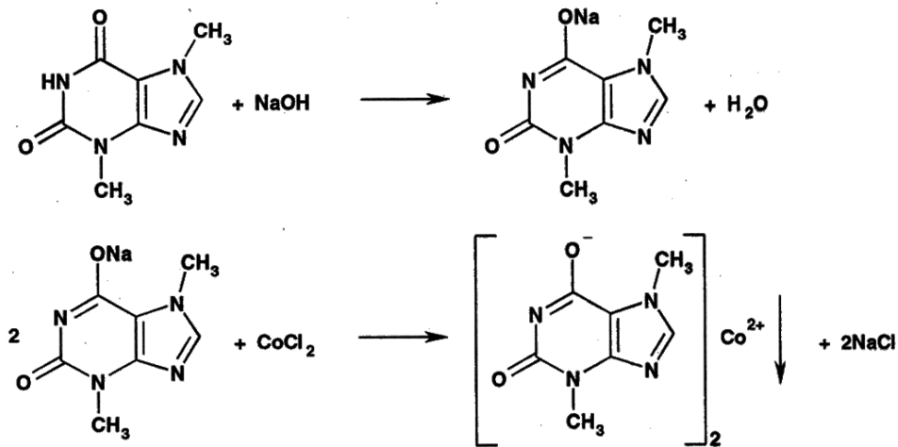
Ամֆոտեր հատկության շնորհիվ թեոբրոմինը և թեոֆիլինը լուծվում են թթուներում և հիմքերի նոսր լուծույթներում:

Կոֆեինի հիմնային հատկությամբ է պայմանավորված նրա փոխազդեցությունը՝

- ալկալոիդային ընդհանուր նստեցնող ազդանյութերի հետ՝ գունավոր կոմպլեքսների առաջացմամբ (չի փոխազդում Մայերի ազդանյութի հետ),
- հանքային թթուների հետ՝ անկայուն աղերի առաջացմամբ (հեշտ հիդրոլիզվում են):

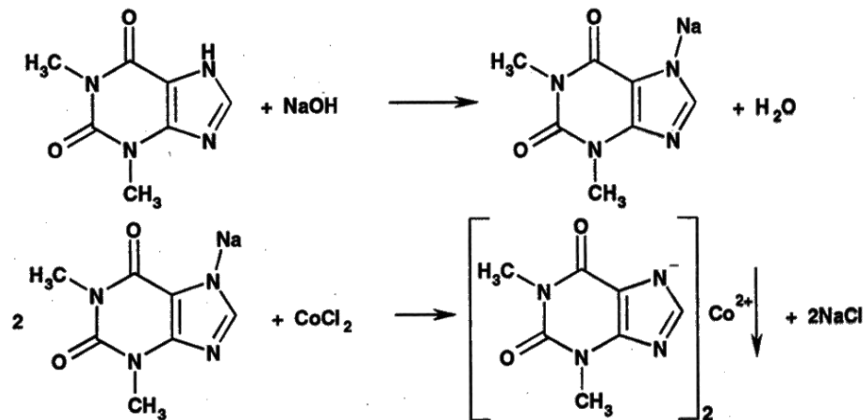
Թեոբրոմինի և թեոֆիլինի թթվային հատկությամբ է պայմանավորված նրանց փոխազդեցությունը՝

➤ նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթի հետ՝ առաջացնելով լուծելի նատրիումական աղեր, որից հետո փոխազդում են ծանր մետաղների աղերի հետ (Co^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Ag^{+})՝ առաջացնելով անլուծելի միացություններ:



Թեոֆիլինը նույն պայմաններում առաջացնում է սպիտակ վարդագույն երանգով նստվածք:

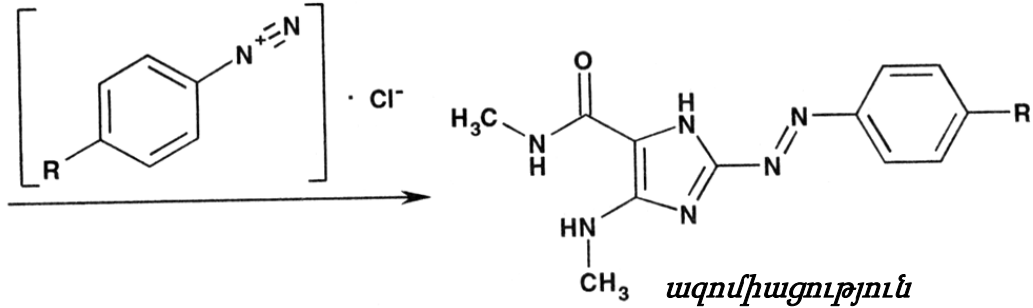
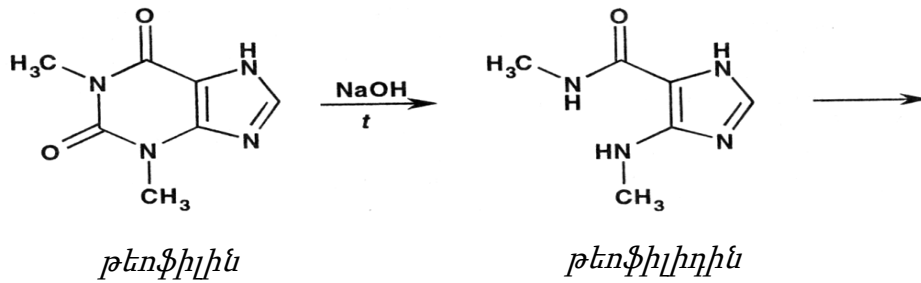
Կոֆեինը, թեոբրոմինը և թեոֆիլինը իրարից տարբերելու համար որպես տարբերիչ ազդանյութ կիրառվում է կոբալտի քլորիդի լուծույթը:



Թեոբրոմինի հետ առաջանում է կապտագորշ նստվածք, իսկ թեոֆիլինի հետ՝ վարդագույն երանգով նստվածք: Կոֆեինը կոբալտի քլորիդի հետ չի առաջացնում նստվածք (չունի թթվային հատկություն):

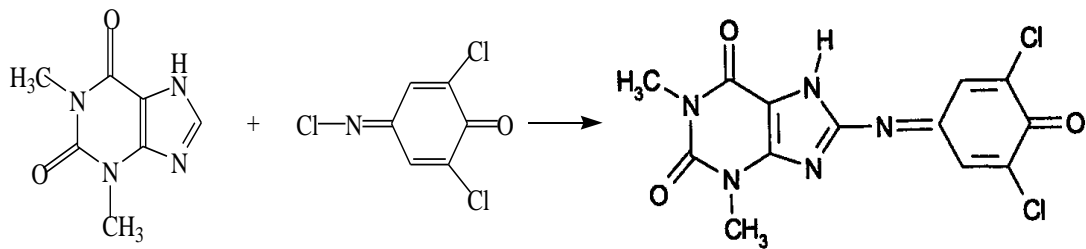
➤ Արծաթի նիտրատի հետ թեոֆիլինն առաջացնում է թափանցիկ, իսկ թեոբրոմինը շագանակագույն ժելատինե զանգված:

➤ Կոֆեինը, թեոֆիլինը և թեոբրոմինը թթվային միջավայրում փոխազդում են յոդի լուծույթի հետ՝ առաջացնելով գորշ պերյոդիդի նստվածք: Այս ռեակցիան կիրառվում է նաև դրանց քանակական որոշման համար:



Թեոբրոմինը և կոֆեինը, ունենալով 7-րդ դիրքում CH₃ խումբ, դիագոնիումային աղի հետ ազոներկ չեն առաջացնում:

➤ Թեոֆիլինը կարելի է նաև որոշել կապույտ գույնի մերցրիանինային ներկանյութի առաջացմամբ 2,6-դիքլորֆինոնքլորիմիդի հետ բորատային բուֆերում:



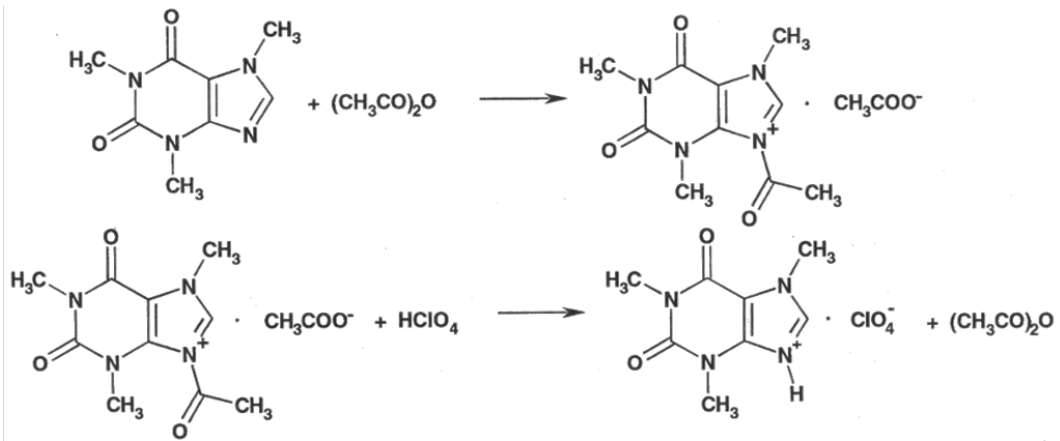
- Պուրինի ածանցյալները տալիս են բնորոշ կլանումներ ԻԿ- և ՈւՄ-մարզերում:
- Կոֆեինի, թեոբրոմինի և թեոֆիլինի հաստատման համար ընդհանուր ազդանյութ է սնդիկի (II) քլորիդի լուծույթը: Առաջանում է սպիտակ բյուրեղային կառուցվածքով կոմպլեքսային միացություն՝ երկու միացությունների համարժեք պարունակությամբ: Օրինակ՝ կոֆեինն առաջացնում է C₈H₁₀N₄O₂ x HgCl₂ բաղադրությամբ կոմպլեքսային միացություն: Այս ռեակցիան օգտագործվում է նշված դեղերի անուղղակի կոմպլեքսաչափական եղանակով քանակական պարունակությունը որոշելու համար:

Քանակական որոշումը.

➤ *Թթվահիմնային տիտրում անջուր միջավայրում*

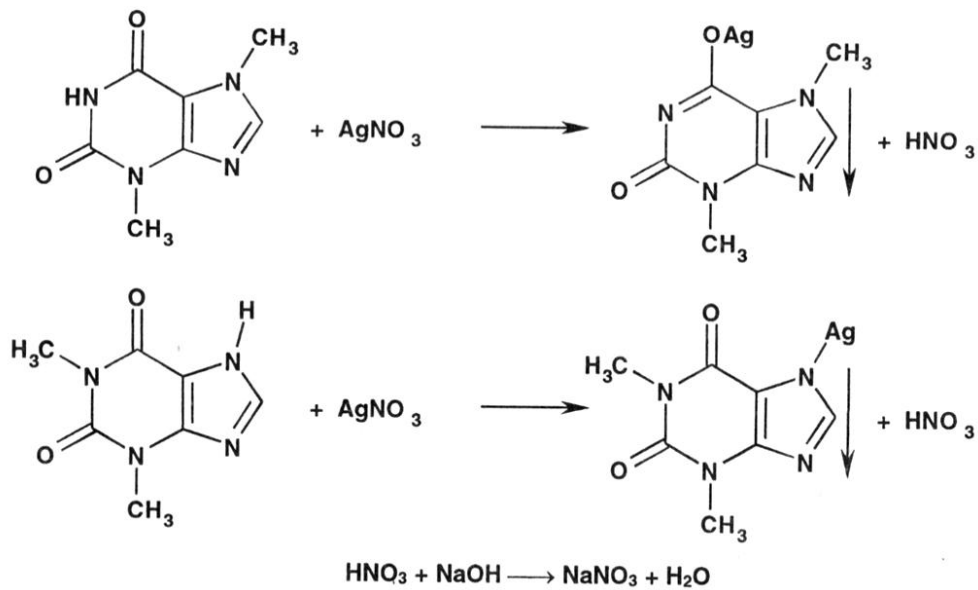
Կոֆեինը, ի շնորհիվ հիմնային հատկությունների, կարելի է որոշել թթվահիմնային տիտրմամբ անջուր միջավայրում՝ որպես միջավայր օգտագործելով քացախաթթվի անհիդրիդը, տիտրանտ՝ պերքլորական թթուն, ինդիկատոր՝ բյուրեղային մանուշակագույն:

Թեոբրոմինի և թեոֆիլինի դեպքում որպես միջավայր օգտագործվում է դիմեթիլֆորմամիդը և տիտրվում են կալիումի կամ նատրիումի մեթիլատով, ինդիկատոր՝ ֆենոլ կարմիր:

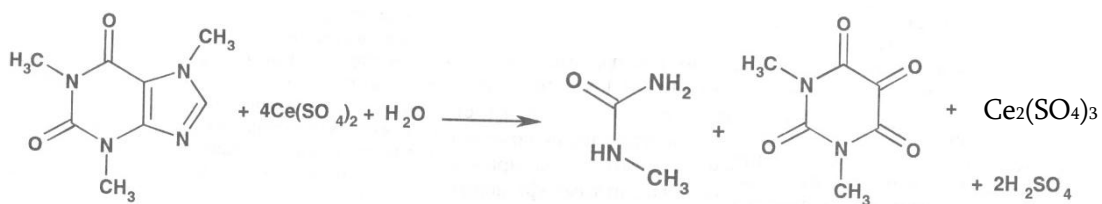


➤ **Արծաթաչափություն:** Թեոֆիլինը և թեոբրոմինը, փոխազդելով արծաթի նիտրատի լուծույթի հետ, առաջացնում են անլուծելի աղեր: Աղերը հեռացնելուց հետո արծաթի նիտրատի ավելցուկը որոշվում է տիտրելով ամոնիումի ռոտդանիդով, երկաթամոնիումային շիբի առկայությամբ (Ֆուլգարդի եղանակ):

➤ Թեոֆիլինի և թեոբրոմինի քանակը որոշվում է նաև արծաթաչափական և թթվահիմնային տիտրման գուգակցումով: Առաջանում են արծաթի աղեր, իսկ ազոտական թթվի քանակը տիտրվում է 0.1N նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով ֆենոլային կարմիր ինդիկատորի առկայությամբ:



➤ Կոֆեինի, թեոֆիլինի և թեոբրոմինի քանակը կարելի է որոշել ցերիմետրիկ եղանակով: Տիտրանտը ցերիումի սուլֆատն է, որը օքսիդացնում է նրանց՝ առաջացնելով ավօքսաններ. կոֆեինի և թեոֆիլինի դեպքում՝ 1,3 - դիմեթիլավօքսան, իսկ թեոբրոմինի դեպքում՝ 3-մեթիլ-ավօքսան:



➤ Կոֆեինի և թեոբրոմինի քանակը որոշվում է յոդաչափությամբ: Տիտրանտ է 0,1N յոդի լուծույթը, ստացված տիտրված լուծույթը ֆիլտրվում է, անջատվում առաջացած պերյոդիդը,

իսկ ֆիլտրատում յոդի ավելցուկը օսլայի լուծույթի (ինդիկատոր) առկայությամբ տիտրվում է 0,1Մ նատրիումի թիոսուլֆատի լուծույթով:

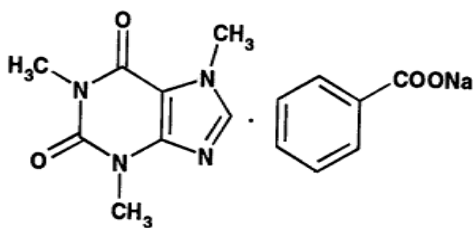
➤ *Ֆիզիկաքիմիական եղանակներ՝* ՈւՄ-սպեկտրաչափություն, ԲԱՀՔ, գազային քրոմատագրում:

Կիրառվում է կոֆեինը ցավազրկող միջոցների հետ զուգակցված պենտալզին, սեդալզին, կաֆետին կոմբինացված դեղերում: Թեոբրոմինը և թեոֆիլինը կիրառվում են որպես հաբեր և ներարկման լուծույթներ բրոնխոլայնիչ բրոնխային ասթմայի դեպքում:

Մեծ դեղաչափերի դեպքում առաջացնում են տախիկարդիա, սրտխառնոց, փսխում: Գերդոզավորումը կարող է առաջացնել ցնցումներ:

Պարինային ալկալոիդների կրկնակի աղեր

Թեոֆիլինի ածանցյալներից բժշկության մեջ լայնորեն օգտագործվում են էուֆիլինը և դիպրոֆիլինը, իսկ կոֆեինի՝ կոֆեին նատրիումի բենզոատը:



Coffeini- natii benzoas

Կոֆեինի նատրիումի բենզոատ

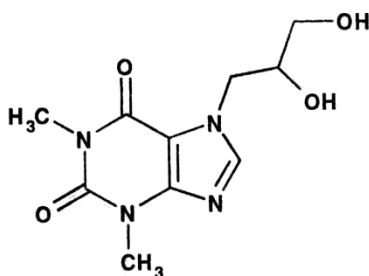
Պարունակում է 58-62% կոֆեին և 38-40% նատրիումի բենզոատ:

Իսկության որոշումը

➤ Ի հաշիվ կոֆեինի մնացորդի՝ որակական անալիզը կարելի է իրականացնել կոֆեինին բնորոշ բոլոր ռեակցիաներով:

➤ Բենզոատ իոնը որոշվում է երկաթի (III) քլորիդի լուծույթով. առաջանում է դեղնա-մարմնագույն նստվածք:

➤ Նատրիումի իոնի առկայությունը որոշվում է ցինկուրանիլ ացետատով կամ անգույն բոցի դեղին գույնով գունավորմամբ:

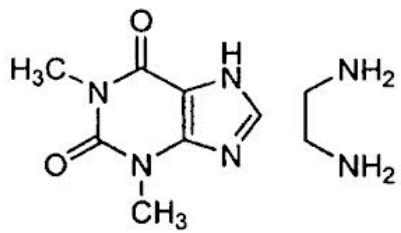


Diprophylline

Դիպրոֆիլին

➤ Դիպրոֆիլինին բնորոշ իսկության որոշումը կատարում են նաև հետևյալ փորձով: Վերցվում է փորձանոթ, որը ծածկված է ֆիլտրի թղթով՝ թրջված նատրիումի նիտրոպրուսիդի լուծույթով և մի կաթիլ պիպերիդինով: Փորձանոթում տեղավորվում է դիպրոֆիլինի փոշին կալիումի հիդրոսուլֆատի հետ և տաքացվում է: Դիպրոֆիլինը կալիումի հիդրոսուլֆատով ենթարկվում է դեհիդրատացման՝ առաջացնելով ցնդող ալդեհիդներ, որոնք, փոխազդելով նատրիումի նիտրոպրուսիդի հետ, առաջացնում են ֆիլտրի թղթի վրա կապույտ գունավորում: 2-3 կաթիլ նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթ ավելացնելուց հետո կապույտ հետքը վերածվում է վարդագույնի:

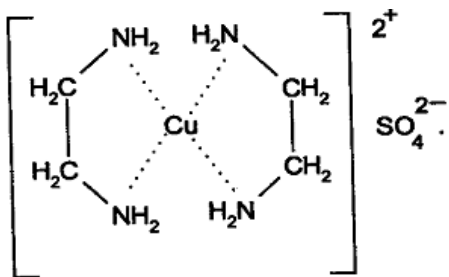
➤ Դիպրոֆիլինը նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթի հետ եռացնելիս անջատվում է ամոնիակ, որը հայտանբերվում է հոտով կամ խոնավ կարմիր լակմուսի թղթի կապտումով:



Euphylline (aminophylline)
Էուֆիլին (ամինաֆիլին)

Էուֆիլինը պարունակում է 14-18% էթիլենդիամին:

➤ Էուֆիլինի մոլեկուլում էթիլենդիամինի առկայությունը որոշվում է պղնձի սուլֆատի լուծույթով. առաջանում է կարմրամանուշակագույն կոմպլեքսային միացություն:



Էուֆիլինը և դիպրոֆիլինը ցուցաբերում են սպազմոլիտիկ և միզամուղ ազդեցություններ, իսկ կոֆեին նատրիումի բենզոատը օգտագործվում է որպես հոգեխթանիչ միջոց:

Ամփոփիչ հարցեր

- Ինչպիսիք քիմիական կառուցվածք ունեն մեթիլքսանտինի ածանցյալները:
- Ինչպե՞ս են միզաթթվից ստանում կոֆեին սինթետիկ եղանակով:
- Որո՞նք են հոգեխթանիչ դեղերի՝ կոֆեինի, թեոբրոմինի և թեոֆիլինի թթվահիմնային հատկությունները և դրա բացատրությունը:
 - Ո՞ր ազդանյութերով են հաստատվում քսանտինի բոլոր ածանցյալները:
 - Ո՞ր ազդանյութերով է կատարվում մուրեքսիդային նմուշի ռեակցիան:
 - Ո՞ր եղանակներով է որոշվում քսանտինի ածանցյալների՝ կոֆեինի, թեոֆիլինի և թեոբրոմինի քանակը:
 - Ո՞ր ազդանյութերով է կատարվում կոֆեինի նատրիումի բենզոատի որակական անալիզը:
 - Ո՞ր ազդանյութերով է հաստատվում դիպրոֆիլինը:
 - Ո՞ր ազդանյութով է որոշվում էթիլենդիամինը դիպրոֆիլինում:
 - Ո՞ր քիմիական եղանակներով են որոշում քսանտինի ածանցյալների քանակը:

Թեստային առաջադրանքներ

1. Թեոֆիլինը թթվային հատկությունների շնորհիվ ո՞ր միացությունների լուծույթների հետ է փոխազդում.

1. NaOH
 2. AgNO₃
 3. Co(NO₃)₂
 4. H₂O₂
- ա) 1.2.3 բ) 2.3 գ) 2.3.4 դ) 1.3

2. Քսանտինի ածանցյալների խմբակային որոշման եղանակի ազդանյութերն են՝

- ա. H₂O₂, H⁺, NH₃ (մուրեքսիդային նմուշի ռեակցիան)
բ. AgNO₃, NaOH լուծույթները
գ. Co(NO₃)₂, NaOH լուծույթները
դ. NaOH, CuSO₄ լուծույթները

3. Էուֆիլինի մոլեկուլում ո՞ր ազդանյութով է էթիլենդիամինը որոշվում՝

- ա. NaOH լուծույթով
բ. CuSO₄ լուծույթով
գ. NaNO₂ լուծույթով
դ. բրոմաջրով

4. Կոֆեինը, թեոբրոմինը և թեոֆիլինը իրարից տարբերելու համար որպես տարբերիչ ազդանյութ կիրառվում է

- ա. CoCl₂ լուծույթը
բ. մուրեքսիդային նմուշի ստացումը
գ. պիկրինաթթվի լուծույթը
դ. ֆոսֆորամոլիբդենային թթվի լուծույթը

5. Ո՞ր եղանակով չի որոշվում կոֆեինի քանակը.

ա. արծաթաչափության

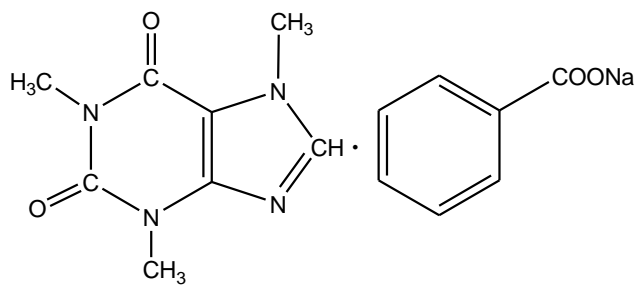
բ. թթվահիմնային տիտրումով անջուր միջավայրում (սառցային քացախաթթու)

գ. յոդաչափության

դ. ՈՒՄ-սպեկտրալուսաչափության

Լաբորատոր աշխատանք N3

Կոֆեինի նատրիումի բենզոատ



Caffeine natrii benzoate

Նկարագրությունը

Սպիտակ ասեղնաձև բյուրեղներ են առանց հոտի, դառը համով:

Դանդաղ է լուծվում ջրում, հեշտ տաք ջրում և քլորոֆորմում, դժվար է լուծվում սպիրտում, շատ քիչ է լուծվում եթերում:

Իսկությունը

• 0.05գ կոֆեինը լցնել հախճապակյա թասիկի մեջ, որից հետո ավելացնել 10 կաթիլ խիտ ջրածնի պերօքսիդ կամ բրոմաջուր, նուր աղաթթու և գոլորշիացնել ջրային բաղնիքում մինչև չորանալը: Նստվածքի վրա ավելացնել ամոնիակի խիտ լուծույթ, որից հետո առաջանում է ալ կարմիր գունավորում:

• 0,01գ կոֆեինը լուծել ջրում, ստացված լուծույթին ավելացնել 0,1%-անոց տանինի լուծույթ. առաջանում է սպիտակ նստվածք:

• 0.05գ կոֆեինը լուծել թորած ջրում և եռացնել, եռալուց հետո սառեցնել, ավելացնել 10 կաթիլ 0,1 ն յոդի լուծույթ և 1-2 կաթիլ նուր HCl: Առաջանում է շագանակագույն նստվածք (պերյոդիդ):

• 3-4 կաթիլ հետագոտվող կոֆեին –Na բենզոատի լուծույթին ավելացնել 1-2մլ ջուր և 1-2 կաթիլ FeCl3 լուծույթ. առաջանում է դեղնավարդագույն նստվածք (բենզոատ իոնի որոշում):

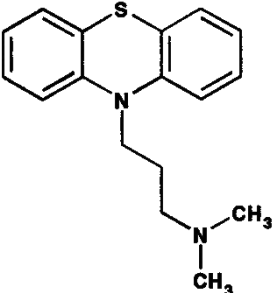
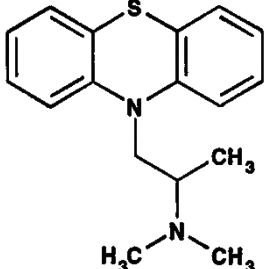
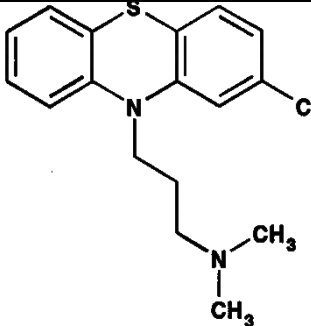
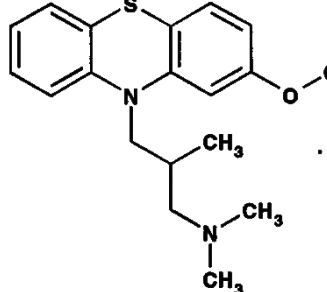
Քանակական որոշումը

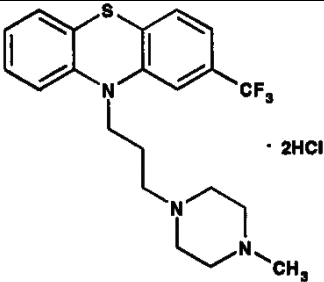
Կատարվում է ռեֆրակտոմետրիկ եղանակով: Նատրիումի կոֆեին-բենզոատի քանակական պարունակությունը հաշվարկվում է հետևյալ բանաձևով՝

$$x = \frac{n - n_0}{F} \quad F=0.00192$$
$$n_0(H_2O)=1.332$$

ՀԱԿԱՊՍԻԽՈՏԻԿ ԴԵՂԵՐ

Հակապսիխոտիկ (կամ նեյրոլեպտիկ կամ մեծ տրանքվիլիզատորներ) դեղերը՝ այն դեղերն են, որոնք օգտագործվում են պսիխոզները և հատկապես շիզոֆրենիան բուժելու նպատակով: Այս դեղերը, ի տարբերություն քնաբեր և հանգստացնող դեղերի, չեն թմրեցնում և չեն ճնշում ուղեղի կենսաբանական կենտրոնները: Ինչպես նաև այս խմբի դեղերը քիչ են առաջացնում ֆիզիկական և հոգեկան կախյալություն: Նեյրոլեպտիկների մեծ մասը բացի հակապսիխոտիկ ակտիվությունից ցուցաբերում են նաև հանգստացնող և տազնապամարիչ ազդեցություններ: Ինչպես նաև հակահիստամինային, խոլինոլիտիկ և հիպոտերմալ ակտիվություններ: Այս դեղերը պոտենցում են սեդատիվ, քնաբեր ու ցավազրկող դեղերի, ինչպես նաև ալկոհոլի ազդեցությունը:

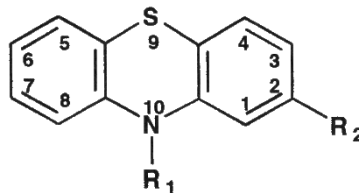
<p>Promazine hydrochloride պրոմազինի հիդրոքլորիդ (պրոպազին)</p>	 <p style="text-align: right;">· HCl</p>	<p>Անհոտ, սպիտակ կամ թույլ դեղնավուն երանգով բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 177-181°C է:</p>
<p>Promethazine hydrochloride պրոմեթազինի հիդրոքլորիդ (դիպրազին)</p>	 <p style="text-align: right;">· HCl</p>	<p>Անհոտ, սպիտակ, բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 221-225°C է:</p>
<p>Chlorpromazine hydrochloride քլորպրոմազինի հիդրոքլորիդ (ամինազին)</p>	 <p style="text-align: right;">· HCl</p>	<p>Սպիտակ կամ թույլ մարմնագույն երանգով բյուրեղային փոշի է: Հիգրոսկոպիկ է: Հալման ջերմաստիճանը 195-198°C է:</p>
<p>Levomepromazine լեվոմեպրամազին (տիզերգին)</p>	 <p style="text-align: right;">· HCl</p>	<p>Դեղնասպիտակավուն երանգով, փոքր-ինչ հիգրոսկոպիկ փոշի է: Անկայուն է օդի և լույսի նկատմամբ:</p>

<p>Trifluoperazine hydrochloride տրիֆլուոպերազինի հիդրոքլորիդ (տրիֆտազին)</p>		<p>Սպիտակ կամ թույլ դեղնականաչավուն երանգով, անհոտ, բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 232-240°C է:</p>
--	--	--

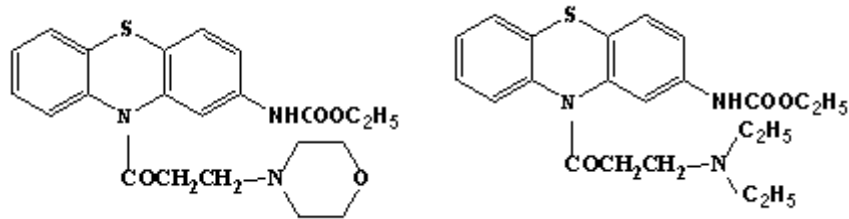
Ընդհանուր ֆիզիկական հատկությունները

Այս խմբի դեղերը հիմնականում առանց հոտի սպիտակ բյուրեղային փոշիներ են՝ տարբեր երանգներով: Քանի որ գրեթե բոլորը հանդես են գալիս որպես հիդրոքլորիդներ, ուստի լավ լուծվում են ջրում, և առաջացած ջրային լուծույթներն ունեն թթվային ռեակցիա՝ ակտիվացնելով դեպքում՝ pH=3-4, իսկ ացիլաճանցյալների դեպքում pH=4-6:

Ակտիվացնողների ընդհանուր բանաձևը



Ացիլաճանցյալներ



Մորացիզին (Էթմոզին) Էթացիզին

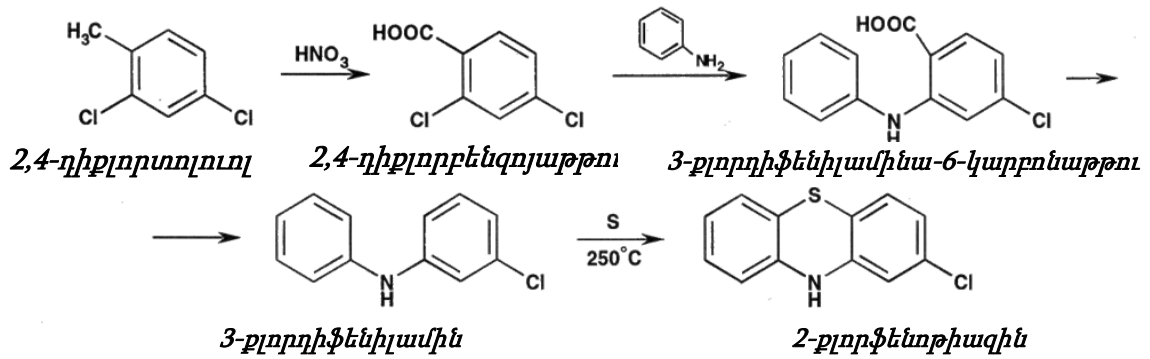
Բժշկության մեջ կիրառվում են որպես հիդրոքլորիդներ:

Միներզը

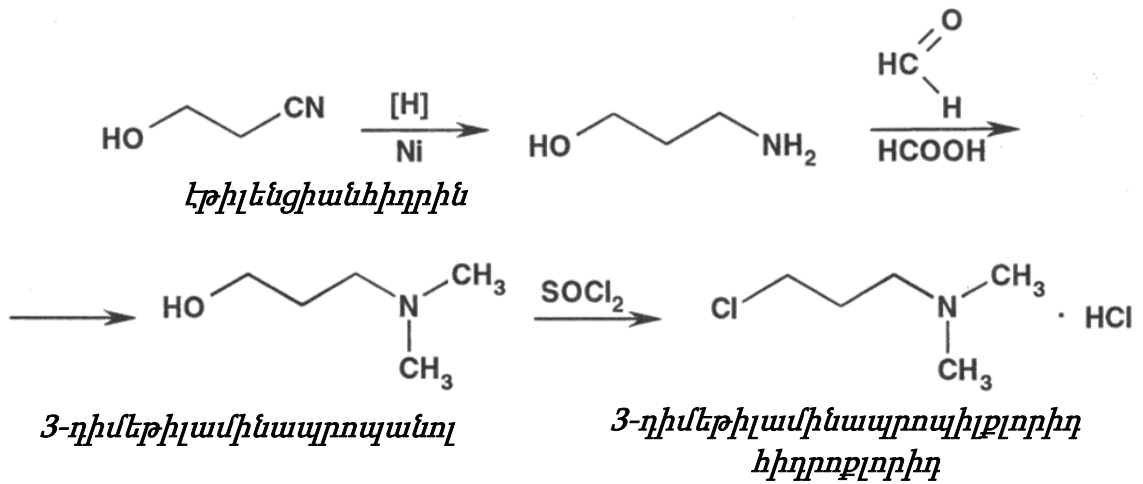
Ֆենոթիազինի աճանցյալները ստացվում են 3 փուլով՝

1. ֆենոթիազինային օդակի ստացում,
2. ակտիլային կամ ացիլային ռադիկալի ստացում,
3. ռադիկալի միացումը ֆենոթիազինային օդակին 10-րդ դիրքում ջրածնի ատոմի տեղակալումով և նրանց հիդրոքլորիդի ստացումը:

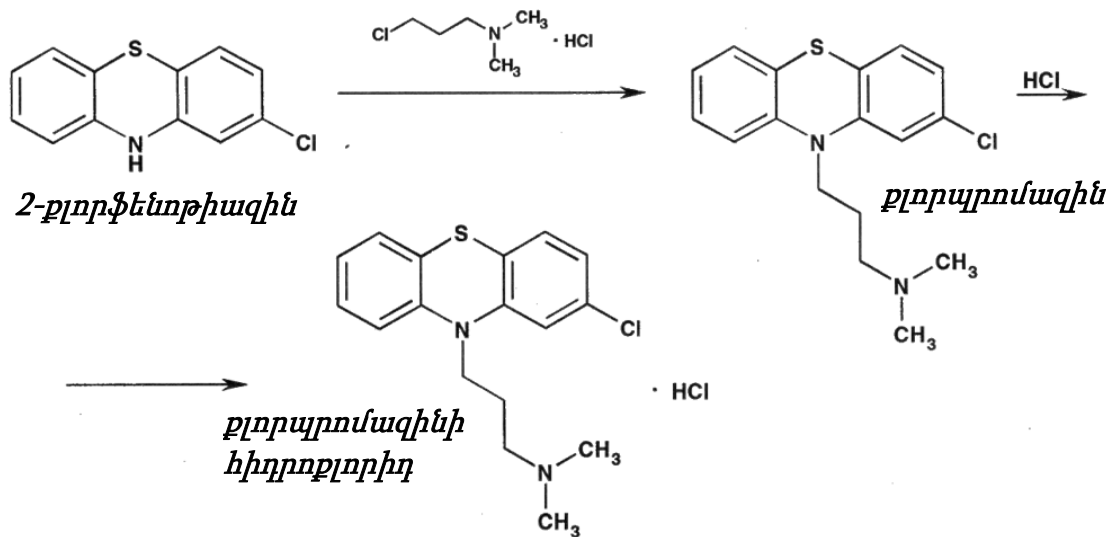
Ֆենոթիազինի օդակի ստացում



Ալկիլային ռադիկալի ստացումը

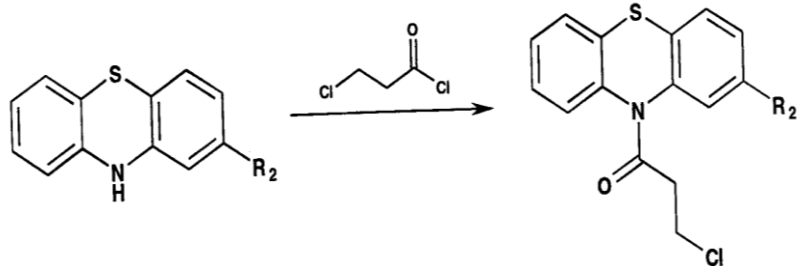


Ալկիլ ռադիկալի կոնդենսումը ֆենոթիազինի հետ



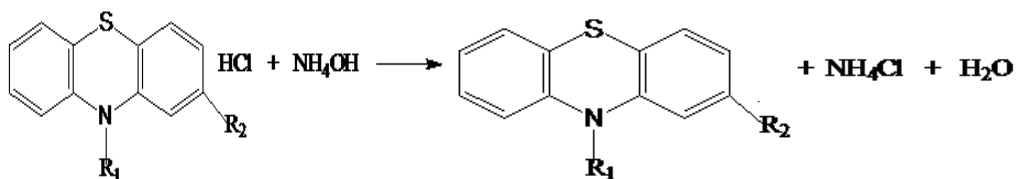
Ացիլային ռադիկալի կոնդենսումը ֆենոթիազինի հետ

Էթանոլինի սինթեզի դեպքում ֆենոթիազինը օրթո դիրքում կոնդենսացվում է β-քլորապրոպիոնաթթվի քլորանհիդրիդի հետ, որից հետո էլ մորֆոլինի հետ:



Քիմիական հատկությունները և իսկության որոշման եղանակները
Թթվահիմնային հատկությունները

➤ Քանի որ այս խմբի դեղերի մեծամասնությունը ուժեղ հանքային թթուների և օրգանական ազոտային հիմքերի աղեր են, ուստի նրանց ջրային լուծույթների վրա թույլ հիմքերով ազդելիս անջատվում են դեղերի հիմնային ձևերը որպես նստվածք, և որոշվում են բնորոշ հալման ջերմաստիճանները:

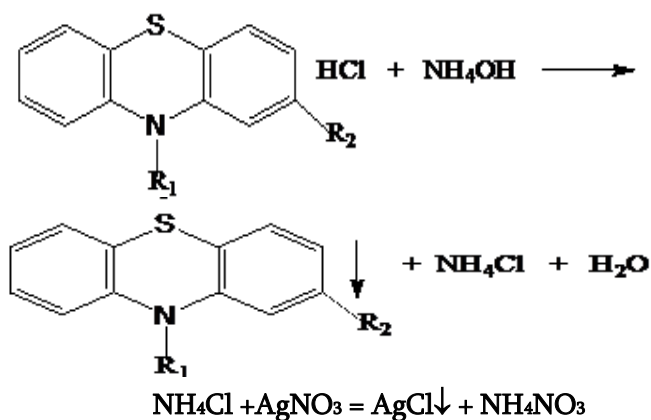


➤ Բացի դրանից, անջատված հիմնային տեսակները՝ պարունակելով III-ային ազոտի ատոմ, փոխազդում են ալկալոիդային նստեցնող ազդանյութերի հետ՝ առաջացնելով ջրում չլուծվող կոմպլեքսային միացություններ՝ բնորոշ հալման ջերմաստիճաններով կամ բյուրեղների կառուցվածքով:

➤ Ֆենոթիազինի ածանցյալները մալեինաթթվի անհիդրիդի ացետոնային լուծույթի հետ (խմբային ազդանյութ) առաջացնում են դեղնանարնջագույն արգասիքներ, որոնք կլանում են առաջացնում ՈՒՄ մարզում:

➤ Ծանր մետաղների աղերի հետ (Fe^{3+} , Co^{2+} , Hg^{2+}) առաջացնում են գունավոր կոմպլեքսային միացություններ:

➤ Ֆենոթիազինի ածանցյալների ջրային լուծույթներից հիմքով նստեցվում է դեղերի հիմնային տեսակը (սպիտակ նստվածք): Նստվածքը ֆիլտրելուց հետո ֆիլտրատում որոշվում է քլորիդ իոնը արծաթի նիտրատի լուծույթով ազոտական թթվի առկայությամբ:

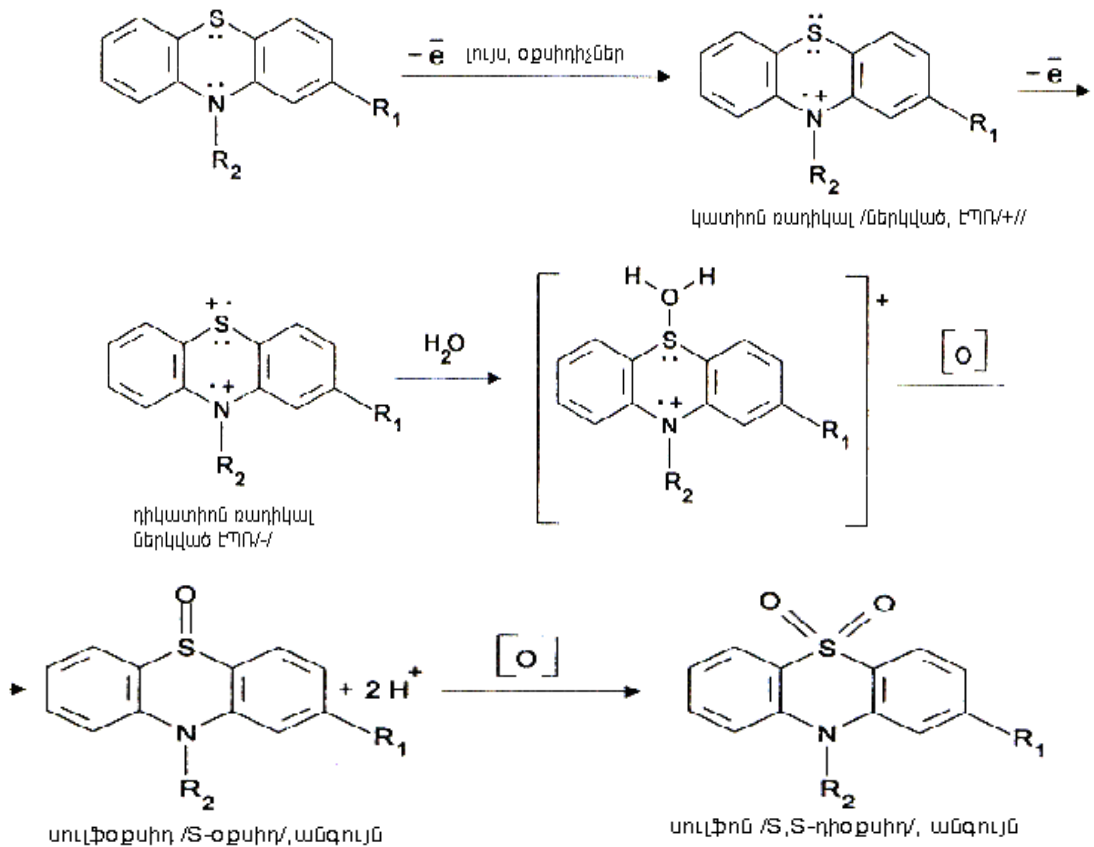


➤ Ֆենոթիազինի ածանցյալների մոլեկուլում ծծումբը (շիկացում Na_2CO_3 և KNO_3 խառնուրդի հետ) վերածվում է սուլֆատ իոնի, որն էլ որոշվում է ֆիլտրատում բարիումի քլորիդի լուծույթով:

➤ Ֆենոթիազինի ածանցյալները նատրիումի կոբալտի նիտրիտի հետ քացախաթթվի անհիդրիդի առկայությամբ տաքացման պայմաններում առաջացնում են կարմիր արգասիք: Տրիֆլուոպերազինը նույն պայմաններում առաջացնում է կանաչ գունավորում:

Օքսիդավերականգնիչ հատկությունները

➤ Ֆենոթիազինի ածանցյալները ցուցաբերում են ուժեղ վերականգնիչ հատկություններ: Միջազգային ֆարմակոպեաներում որպես օքսիդիչ օգտագործվում են տարբեր ազդանյութեր, որոնցից են, օրինակ, բրոմաջուրը և կալիումի բրոմատի թթվային լուծույթը (ՖՀ), խիտ ծծմբական թթուն (ԲՖ) և ցերիումի (IV) սուլֆատը (Ճապոնական ֆարմակոպեա): Օքսիդացման հետևանքով առաջացած նյութերի (S-օքսիդ կամ S,S-դիօքսիդ) գույնը պայմանավորված է C₂ ածխածնի ատոմի մոտի տեղակալիչի բնույթով և պայմանավորված չէ օգտագործված օքսիդիչի բնույթով:



Առանձին դեղերի բնորոշ ռեակցիաները

➤ Ամիդային խումբը ֆենոթիազինի ածանցյալներում կարելի է որոշել հիդրօքսամային ռեակցիայով:

➤ Ֆտորի ատոմը ֆտոր պարունակող ֆենոթիազինի ածանցյալներում (օրինակ՝ տրիֆլուոպերազինի հիդրօքսիդ) կարելի է որոշել թթվածնի միջավայրում այրումից հետո: Ստացված ֆտորիդ իոնը, փոխազդելով կարմրամանուշակագույն ցիրկոնիումի ալիզարինատի ազդանյութի հետ (ալիզարինային կարմիր և ցիրկոնիումի նիտրատ), առաջացնում է դեղին գույն (անջատված ազատ ալիզարինի գույն է):

Ֆտորիդ իոնը որոշվում է նաև կալցիումի քլորիդի լուծույթով առաջանում է կալցիումի ֆտորիդ:

➤ Էթմոզինի և էթացիզինի մոլեկուլում ուրետանային խմբի (կարբեթօքսի խումբ) առկայությունը որոշվում է հիմնային հիդրօքսիդի հետևանքով անջատված էթանոլով, որը

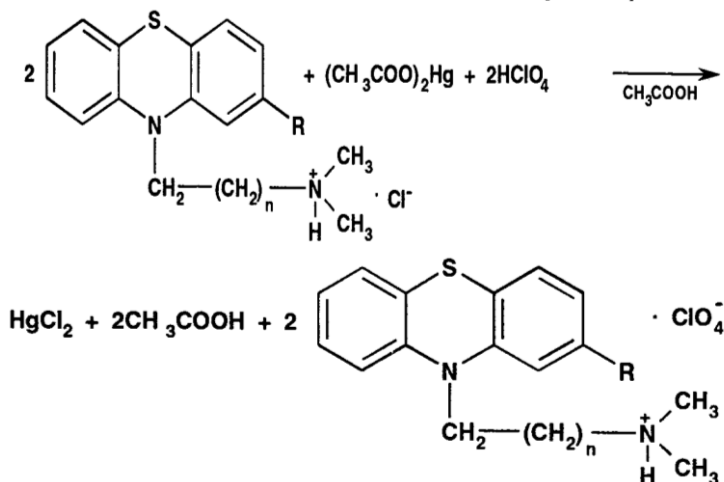
հայտնաբերվում է յոդի լուծույթ ավելացնելուց հետո յոդոֆորմի նմուշի առաջացմամբ (յուրահատուկ հոտով դեղին նստվածք):



Քանակական որոշման եղանակները

➤ Այս խմբի դեղերի քանակական որոշման դեղագրքային եղանակը թթվահիմնային տիտրումն է սառցային քացախաթթվի անջուր միջավայրում, սնդիկի (II) ացետատի առկայությամբ և տիտրելով 0.1Մ քլորաթթվի լուծույթով, ինդիկատորը՝ բյուրեղային մանուշակագույն:

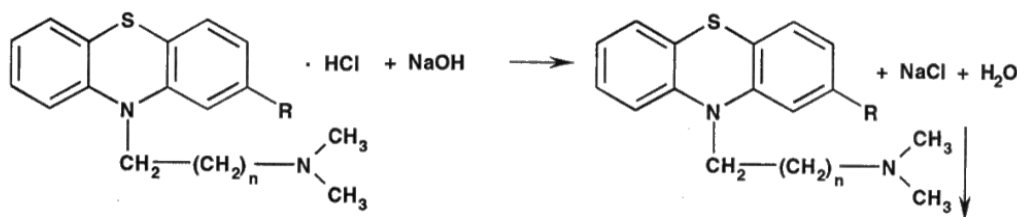
Պրոպագինի և ամինազինի դեպքում որպես լուծիչ կիրառում են նաև ացետոնը, իսկ դիպրազինի դեպքում՝ քացախաթթվի և մրջնաթթվի խառնուրդը:



Կարելի է կիրառել նաև այլ քանակական որոշման եղանակներ, ինչպիսիք են՝

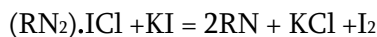
➤ **չեզոքացումը** (ավկալիչափություն քլորոֆորմի միջավայրում). տիտրանտը՝ 0.1Մ նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթ, ինդիկատոր՝ ֆենոլֆտալեին,

➤ գրավիմետրիկ եղանակը (կշռվում է առաջացած դեղերի հիմքը կամ ընդհանուր նստեցնող ավկալոիդային ազդանյութերի հետ առաջացրած կոմպլեքս միացությունների նստվածքները).



➤ ցերումաչափությունը՝ տիտրելով ցերիումի սուլֆատի լուծույթով,
 ➤ անուղղակի կոմպլեքսոնաչափությունը՝ ֆենոթիազինի ածանցյալների դեպքում,
 ➤ յոդաչափությունը (պոլիյոդիդի առաջացում)՝ քլորպրոմազինի հիդրոքլորիդի դեպքում,

➤ բրոմատաչափությունը՝ ամինազինի դեպքում (էլեկտրոֆիլ տեղակալում),
 ➤ յոդքլորաչափությունը՝ պրոմազինի և քլորպրոմազինի հիդրոքլորիդի դեպքում,



➤ ֆիզիկաքիմիական եղանակները (սպեկտրալուսաչափություն, ԲՄԶՔ և լուսագունաչափություն, էքստրակցիոն-ֆոտոչափություն):

Ամփոփիչ հարցեր

- Որո՞նք են ֆենոթիպի ալկիլ և ագիլ ածանցյալները:
- Որո՞նք են ֆենոթիպի ածանցյալների ստացման երեք փուլերը:
- Որո՞նք են ֆենոթիպի ածանցյալների քիմիական հատկությունները:
- Ո՞ր ազդանյութերով են հաստատվում ֆենոթիպի ածանցյալների վերականգնիչ հատկությունը:
 - Ո՞ր ազդանյութերով են որոշվում ֆտորի իոնը ֆտոր պարունակող ֆենոթիպի ածանցյալներում հանքայնացումից հետո:
 - Ո՞ր ռեակցիայով և ո՞ր ազդանյութերով են հաստատում էթմոզինի և էթացիզինի իսկությունը:
 - Ո՞ր ռեակցիայով են որոշվում ամիդային խմբի առկայությունը մորացիզինում և էթացիզինում (հակաառիթմիկ ազդեցություն ունեցողներ):
 - Ո՞ր եղանակներով է որոշվում ֆենոթիպի ածանցյալների քանակը:
 - Ֆենոթիպի ածանցյալների ո՞ր հատկության հաշվին է հնարավոր կատարել ցերիումաչափություն:
 - Նշե՛ք ֆիզիկաքիմիական եղանակները ֆենոթիպի ածանցյալների քանակը որոշելու դեպքում:

Թեստային առաջադրանքներ

1. Ֆենոթիպի ածանցյալները օքսիդավերականգնիչ հատկություններից ցուցաբերում են՝
 - ա. օքսիդիչ
 - բ. վերականգնիչ
 - գ. թթվային
 - դ. հիմնային
2. Ո՞ր եղանակով չի կատարվում ֆենոթիպի ածանցյալների քանակական որոշումը.
 - ա. թթվահիմնային տիտրումով (սառցային քացախաթթվի միջավայրում)
 - բ. ակալիչափությամբ
 - գ. գրավիմետրիկ
 - դ. նիտրիտաչափությամբ
3. Ֆենոթիպի ածանցյալները օքսիդանում են՝
 1. $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ -ի լուծույթով
 2. $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, H^+ լուծույթով
 3. բրոմաջրով
 4. H_2SO_4 (խիտ)

ա) 1.2 բ) բոլորով գ) 2.3.4 դ) 3.4

4. Ֆենոթիպի ածանցյալների օքսիդացման հետևանքով առաջանում է՝

1. սուլֆիդ իոն

2. S-օքսիդ

3. S.S-դիօքսիդ

4. SO₂

ա) 2.3 բ) 1.2 գ) 2.3.4 դ) 3.4

5. Բրոմատաչափությամբ ո՞ր ֆենոթիպի ածանցյալի քանակն է որոշվում.

ա. ամինազինի

բ. պրոպազինի

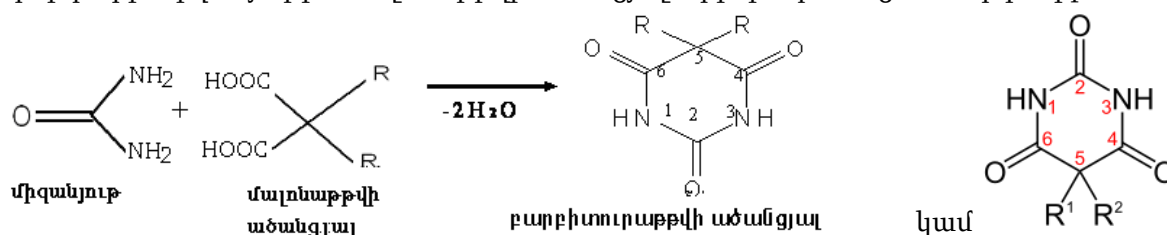
գ. դիպրոպինի

դ. էթնոզինի

ՔՆԱԲԵՐՆԵՐ

Բազմաթիվ քնաբերներ, հանգստացնող, հակացնցումային դեղեր բարբիտուրաթթվի (պիրիմիդին 2,4,6-տրիոն) ածանցյալներ են: Պիրիմիդինն վեցանդամանի հետերոցիկլ է երկու ազոտի ատոմներով 1,3 դիրքերում, դիագինների իզոմերներից մեկն է: Պիրիմիդինում պիրիդինի համեմատությամբ ազոտի ատոմների բացասական ինդուկցիոն ազդեցության պատճառով առկա է հետերոցիկլիկ միջուկի ակտիվությունն էլեկտրոֆիլ տեղակալման ռեակցիաներում:

Բարբիտուրաթթվի ածանցյալները (կամ ցիկլիկ ուրեիդները), ի տարբերություն ացիկլիկ ուրեիդների, միզանյութի և մալոնաթթվի ածանցյալների կոնդենսացման արգասիք են:

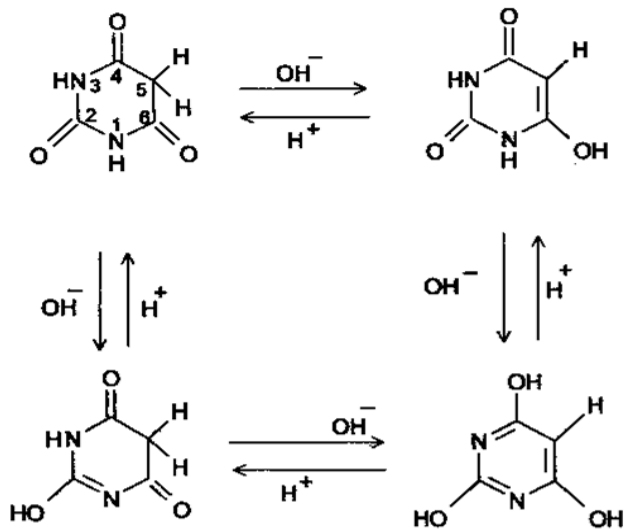


Բարբիտուրատների քնաբեր ազդեցությունն առաջին անգամ հայտնաբերվել է Ֆիշերի և Մերինգի կողմից 20-րդ դարում: Առաջին քնաբերը՝ բարբիտալը, սինթեզվել է Ֆիշերի կողմից 1904թ., հետագայում արդեն սինթեզվեցին մեծ թվով բարբիտուրատներ և ուսումնասիրվեց կապը ակտիվության և քիմիական կառուցվածքի միջև:

Բարբիտուրատներն առաջին սերնդի քնաբերներ են և բացի բուն քնաբեր ազդեցությունից նրանք ընկճող ազդեցություն են ցուցաբերում նաև կմախքային մկանների, հարթ մկանների և սրտամկանի ակտիվության վրա: Պայմանավորված դեղամիջոցով, դեղաչափով և ներմուծման ճանապարհով բարբիտուրատները կարող են դրսևորել տարբեր աստիճանի ԿՆՀ-ի ընկճում և կարող են օգտագործվել որպես հանգստացնող, քնաբեր, հակացնցումային կամ ընդհանուր անզգայացնող դեղեր:

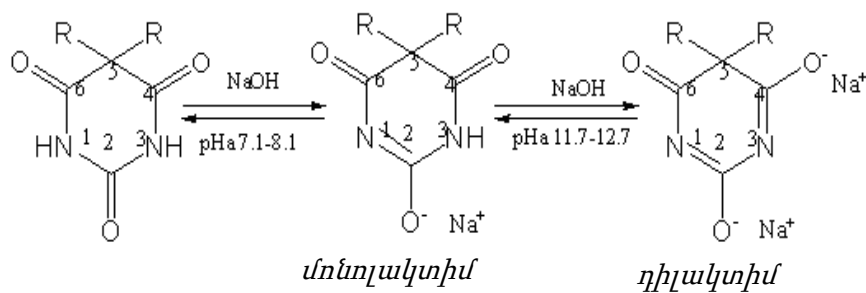
Ներկայումս բարբիտուրատները որպես հանգստացնողներ և քնաբերներ ավելի քիչ են օգտագործվում՝ ելնելով դրանց բարձր տոքսիկությունից. նրանք ընկճում են ԿՆՀ-ն և ակտիվացնում են լյարդի ֆերմենտները: Բացի այդ, առաջացնում են տոլերանտություն և կախյալություն:

Բարբիտուրաթթվին բնորոշ է երկու տեսակի տաուտոմերիա՝ լակտամ-լակտիմային և կետո-ենոլային: Տաուտոմերիան իզոմերների մեկը մյուսի փոխակերպումն է որևէ շարժուն ջրածնի տեղափոխմամբ և էլեկտրոնային խտության տեղաբաշխմամբ: Եթե բարբիտուրաթթվում 5-րդ դիրքի երկու ջրածիններն էլ տեղակալվեն խմբերով, ապա մոլեկուլը զրկվում է կետո-ենոլային տաուտոմերիայից:



Լակտիմային կամ ացի-ձևը պայմանավորում է բարբիտուրաթթվի ածանցյալների թթվային բնույթը, և դրանք ակալիի միջավայրում կարող են դիսոցվել և առաջացնել աղեր:

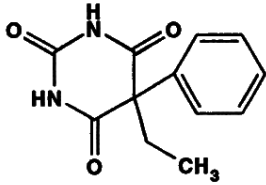
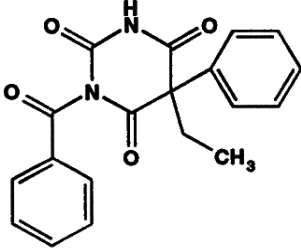
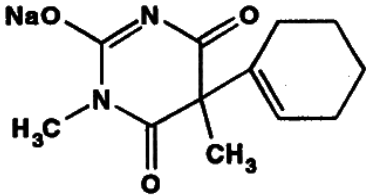
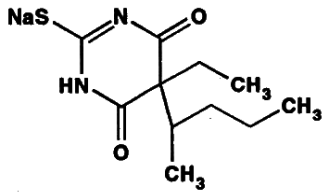
Բարբիտուրատների թթվայնությունը ջրային լուծույթում պայմանավորված է նաև տեղակալիչների քանակով: 5,5-երկտեղակալված և 1,5,5-տռատեղակալված բարբիտուրաթթուները համեմատաբար թույլ թթուներ են և հեշտությամբ են առաջացնում աղեր:



Բժշկության մեջ կիրառվող բարբիտուրաթթվի ածանցյալները կարելի է բաժանել երկու խմբերի՝ բարբիտուրատների (լակտամային ձև) և բարբիտուրատների նատրիումական աղեր (լակտիմային ձև):

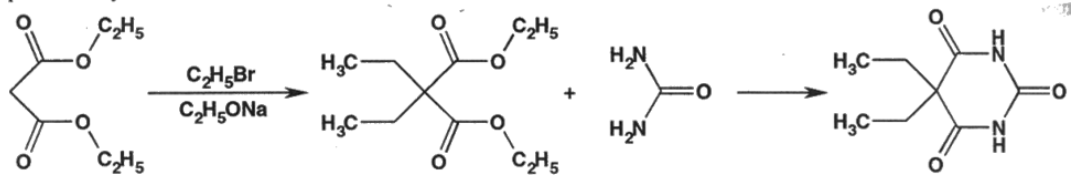
Բարբիտուրատներ են բարբիտալը, ֆենոբարբիտալը, բենզոբարբիտալը (բենզոնալը), նատրիումական աղեր են բարբիտալ նատրիումը, հեքսոբարբիտալ նատրիումը (հեքսենալ), թիոպենտալ նատրիումը, որոնք իրարից տարբերվում են ռադիկալներով R1, R2, R3:

Barbital - բարբիտալ		Մպիտակ, անհոտ, բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 189-192 °C է:
---------------------	--	--

Phenobarbital - ֆենոբարբիտալ		Սպիտակ, անհոտ, բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 175-179 °C է:
Benzobarbital - բենզոբարբիտալ		Սպիտակ, բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 134-137 °C է:
Hexobarbital Sodium - հեքսոբարբիտալ նատրիում		Սպիտակ, փրփրանման գանգված է: Հիգրոսկոպիկ է:
Thiopental Sodium - թիոպենտալ նատրիում		Յուրահատուկ հոտով, դեղին կամ դեղնականաչավուն բյուրեղային փոշի է: Հիգրոսկոպիկ է:

Մինթեզը

Բարբիտուրաթթվի ածանցյալների սինթեզն իրականացվում է երկու փուլով: Սկզբում ստացվում է մալոնաթթվի համապատասխան էսթեր, իսկ երկրորդ փուլում արդեն ստացված էսթերը կոնդենսացվում է միզանյութի հետ (նատրիումի ալկոհոլատի առկայությամբ բացարձակ սպիրտի միջավայրում):

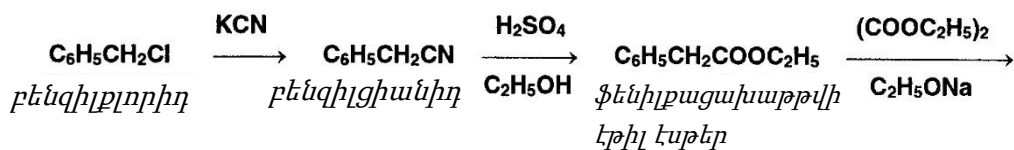


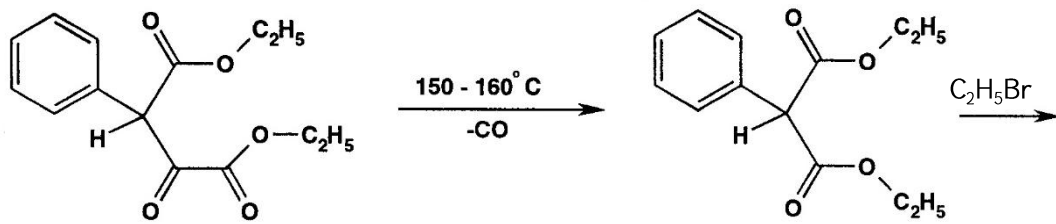
մալոնաթթվի դիէթիլէսթեր

բարբիտալ

աղ

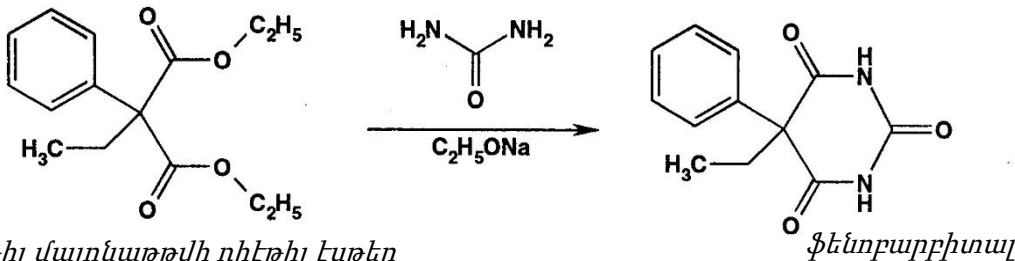
Ֆենոբարբիտալ ստանալու համար որպես էլանյութ օգտագործվում է բենզիլքլորիդ, որից սինթեզվում է ֆենիլքլորմալոնաթթվի դիէթիլէսթեր: Վերջինս այնուհետև կոնդենսացվում է միզանյութի հետ:





օքսալիլ ֆենիլ քացախաթթվի դիէթիլ էսթեր

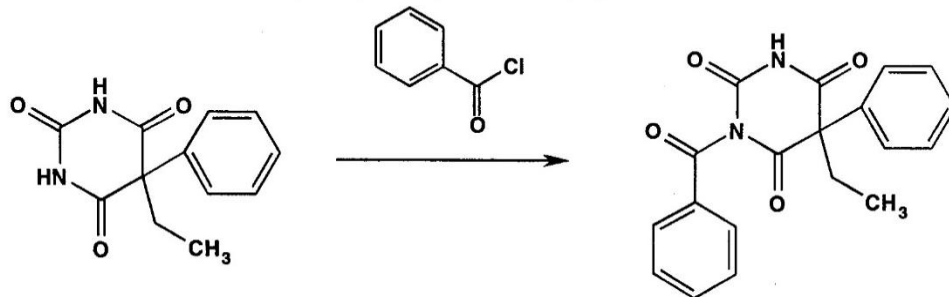
ֆենիլ մալոնաթթվի դիէթիլ էսթեր



ֆենիլ էթիլ մալոնաթթվի դիէթիլ էսթեր

ֆենոբարբիտալ

Ֆենոբարբիտալի և բենզոհիլքլորիդի փոխազդեցությունից ստացվում է բենզոբարբիտալ:



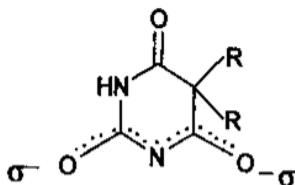
Բարբիտուրատների նատրիումական աղեր ստանալու համար բարբիտուրատները լուծում են համարժեք քանակությամբ նատրիումի հիդրօքսիդի սպիրտային լուծույթի մեջ, այնուհետև նատրիումական աղը նստեցնում են եթերով:

Բարբիտուրատները ջրում վատ են լուծվում, նրանց սպիրտային կամ ջրային լուծույթներն ունեն թթվային ռեակցիա: Բարբիտուրատների նատրիումական աղերը հեշտությամբ լուծվում են ջրում և սպիրտում, նրանց ջրային լուծույթները դրսևորում են հիմնային ռեակցիա:

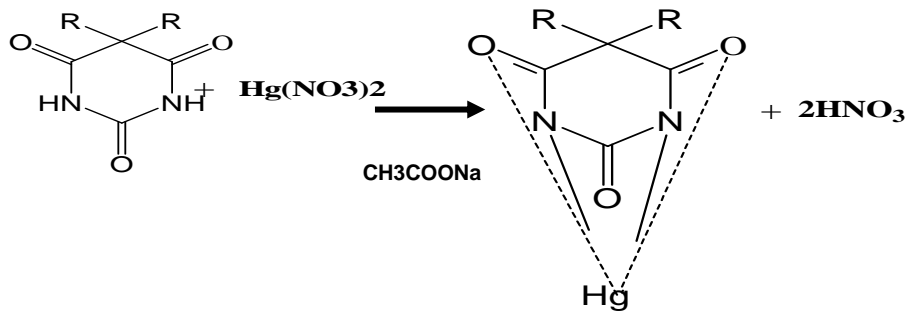
Իսկությունը

Բարբիտուրատների իսկությունը կարելի է հաստատել ԻԿ- և ՈւՄ-մարզերի սպեկտրաչափությամբ, նաև քիմիական ռեակցիաների միջոցով՝ ծանր մետաղների իոնների հետ կոմպլեքսազոյացմամբ, նատրիումական աղերի հետ չեզոքացմամբ, նատրիումի իոնների և ֆունկցիոնալ խմբերի հայտնաբերմամբ, օքսիդացմամբ և կծու ալկալիների հետ հալեցմամբ:

➤ Բարբիտուրաթթվի ածանցյալներն առաջացնում են անլուծելի աղեր արծաթի (I), սնդիկի (II), պղնձի (II), կոբալտի (II) իոնների հետ: Այս ռեակցիան իրականանում է միայն իոնիզացված ձևի հետ, որի պատճառով էլ բարբիտուրատների թթվային՝ լակտամային ձևը պետք է նատրիումի հիդրոկարբոնատի կամ կարբոնատի լուծույթում նախապես վերածել իոնականի՝ աղային կամ լակտիմային ձևի: Բարբիտուրատների աղային ձևի առաջացման դեպքում բացասական լիցքը դեռևս պահպանվում է այնպես, որ առաջանում է ամփոփնտ իոն, քանի որ այս վիճակով համակարգը էներգիապես ավելի նպատակահարմար է:

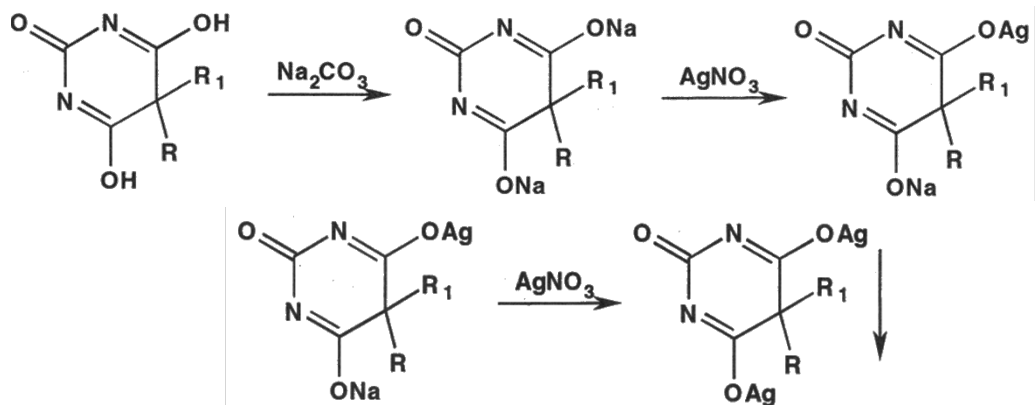


➤ Բոլոր բարբիտուրատները և նրանց նատրիումական աղերը կոբալտի իոնների հետ CaCl_2 -ի առկայությամբ առաջացնում են կոմպլեքս միացություններ, որոնք ունեն կապտամանուշակագույն գունավորում: 0.1M սնդիկի (II) նիտրատի լուծույթի հետ քացախաթթվի նատրիումական աղի առկայությամբ առաջանում է սնդիկի կոմպլեքսային աղ:

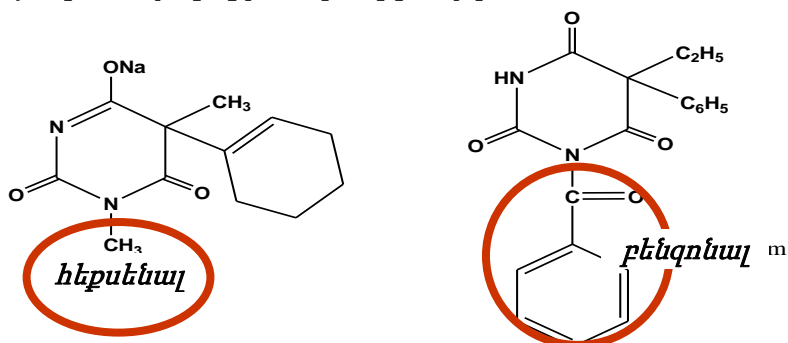


➤ Իսկ պղնձի աղերի հետ պիրիդինի առկայությամբ առաջացած կոմպլեքսները տարբերվում են իրենց գունավորմամբ և հնարավորություն են տալիս մեկը մյուսից տարբերակելու բարբիտուրաթթվի ածանցյալները:

➤ Բարբիտուրատները արծաթի իոնների հետ առաջացնում են միատեղակալված (լուծելի են ջրում) և երկտեղակալված (անլուծելի ջրում) արծաթի աղեր: Սկզբում նատրիումի կարբոնատի առկայության դեպքում առաջացնում են դինատրիումական աղ, հետո միատեղակալված արծաթի աղ: Արծաթի նիտրատի ավելցուկի դեպքում միատեղակալված արծաթի աղը վերածվում է երկտեղակալված արծաթի աղի, որն անջատվում է որպես նստվածք:

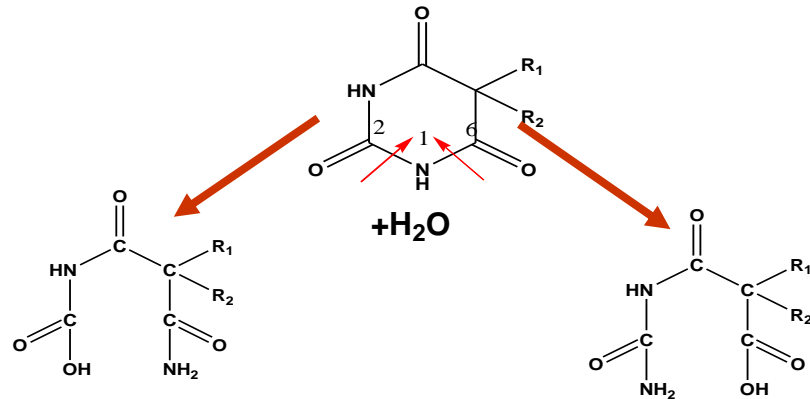


Հեքսենալը և բենզոնալը, որոնք պարունակում են տեղակալիչ առաջին դիրքում, առաջացնում են միայն միատեղակալված արծաթի աղեր:

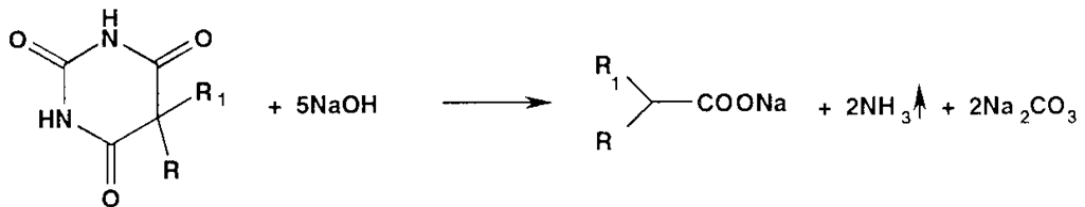


➤ Բարբիտուրատների ընդհանուր հատկություններից է նրանց հիդրոլիտիկ քայքայումը տարբեր պայմաններում: Օրինակ՝ համեմատաբար փափուկ պայմաններում (երկար

Ժամանակ խոնավ վայրում պահելու դեպքում) հնարավոր է ամփոփյին կապերի ձեռքում 1-2 և 1-6 դիրքերում՝ առաջացնելով ուրաթթու:

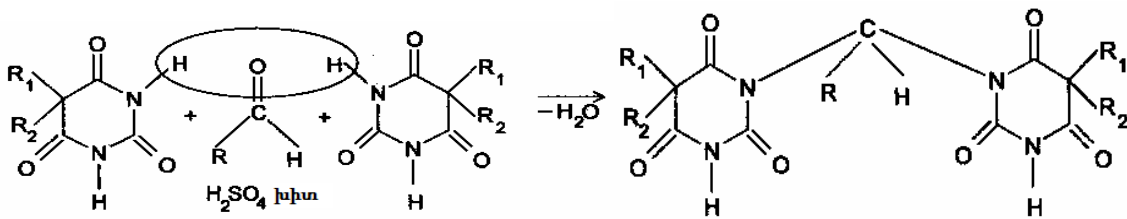


➤ Ավելի կոշտ պայմաններում (բարբիտուրատները կծու ալկալիների հետ հալելիս) կատարվում է մոլեկուլի ամբողջական դեստրուկցիա՝ առաջացնելով ամոնիակ, նատրիումի կարբոնատ, դիալկիլքացախաթթվի նատրիումական աղ:

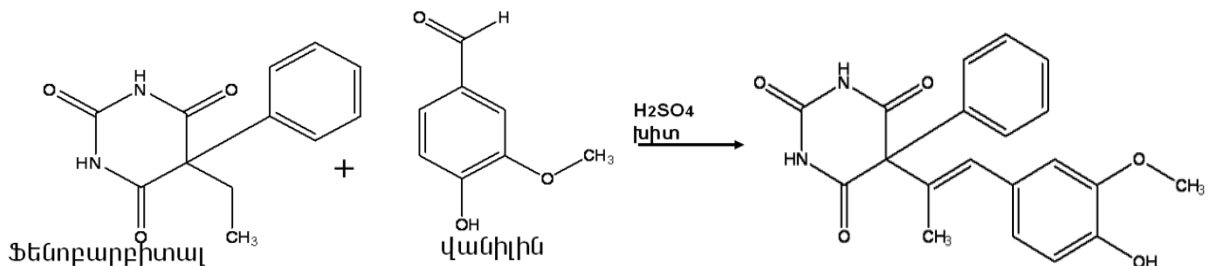


Ռեակցիայի արգասիքներին աղաթթվի ավելցուկ ավելացնելիս անջատվում է ածխածնի (IV) օքսիդ, և զգացվում է յուրահատուկ ճարպաթթվի հոտ:

➤ Ալդեհիդների հետ՝ ֆորմալդեհիդի կամ պ-դիմեթիլ ամինաբենզալդեհիդի հետ խիտ ծծմբական թթվի առկայությամբ (որը հանդես է գալիս որպես ջուր խլող և օքսիդացնող ազդանյութ) բարբիտուրատները և նրանց նատրիումական աղերը կարող են առաջացնել կոնդենսացման ռեակցիայի արգասիքներ:

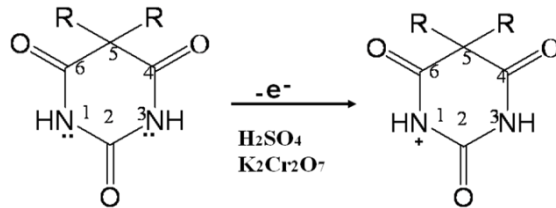


➤ Համապատասխան ալդեհիդ և պայմաններ ընտրելով՝ կարելի է ստանալ գունավորված միացություններ, որոնք կարելի է օգտագործել դեղերը հաստատելու համար: Օրինակ՝ եթե որպես ազդանյութ օգտագործվում է վանիլինը խիտ ծծմբական թթվի առկայության պայմաններում, ապա եռացնելուց հետո առաջանում է բալի գունավորում, որն վերածվում է կապտամանուշակագույնի:

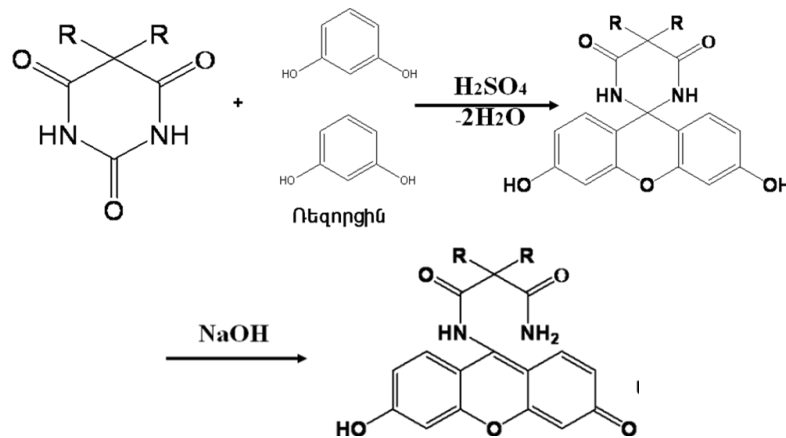


➤ Բարբիտուրատները կարող են հայտնաբերվել պիրիմիդինի ածանցյալներին բնորոշ օքսիդացման գունավոր ռեակցիաներով:

➤ Խիտ ծծմբական թթվի և կալիումի բիքրոմատի լուծույթի հետ փոխազդելով՝ բարբիտուրատները առաջացնում են կայուն կանաչ գունավորում:

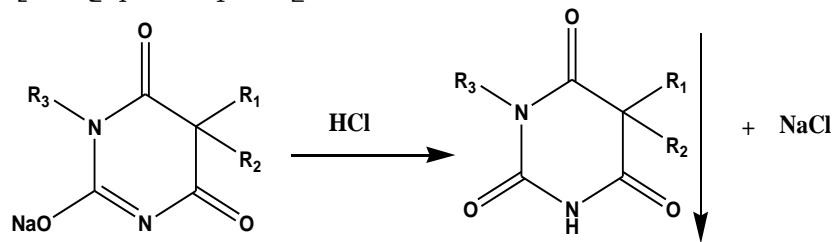


➤ Ռեզորցինի և խիտ ծծմբական թթվի հետ բարբիտուրատները հալեցնելիս և հետագայում նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով հիմնայնացնելիս (օքսիդացում) առաջանում է կանաչ լուսածորում:



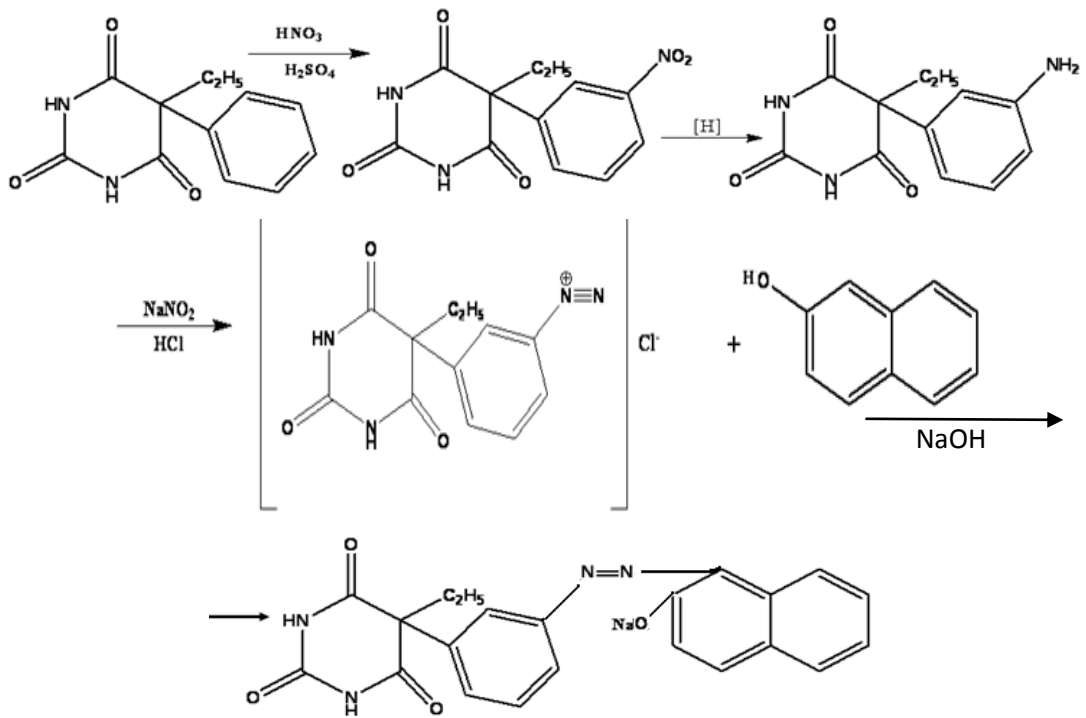
Մասնակի ռեակցիաները

➤ Բարբիտուրատների նատրիումական աղերը կարելի է հայտնաբերել չեզոքացման ռեակցիայով՝ նոսր աղաթթու ավելացնելիս: Անջատվում է ջրում չլուծվող բարբիտուրատը և որոշվում է նրա հալման ջերմաստիճանը:

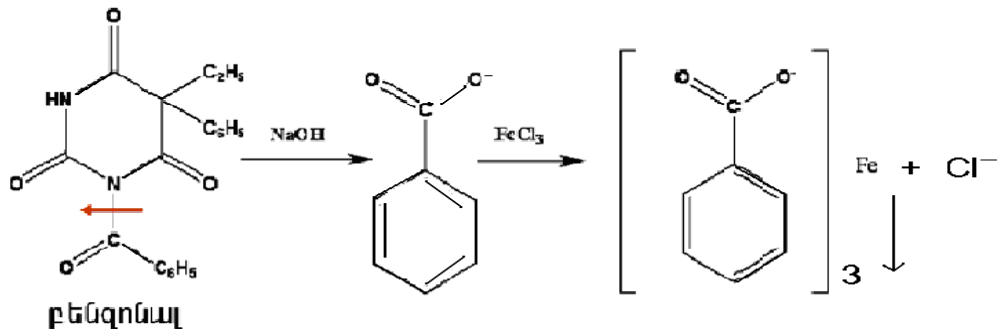


➤ Նատրիումի իոնը կարելի է հայտնաբերել անգույն բոցի դեղին գունավորմամբ և ցինկուրանիլացետատով:

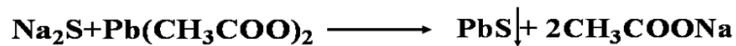
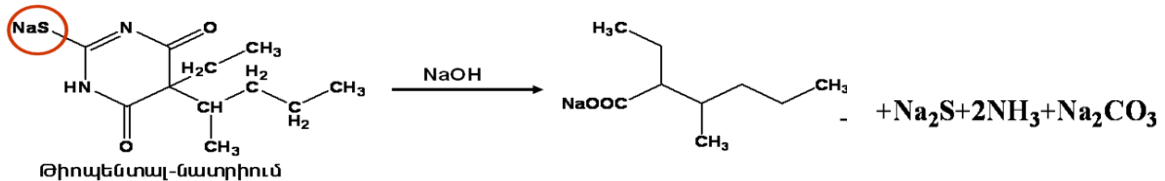
➤ Բարբիտուրատները մեկը մյուսից տարբերելու համար օգտագործվում են 1-ին և 5-րդ դիրքերում տեղակալված ֆունկցիոնալ խմբերի հայտնաբերման վրա հիմնված ռեակցիաներ: Օրինակ՝ ֆենիլ ռադիկալը ֆենոբարբիտալում հայտնաբերվում է խիտ ազոտական և խիտ ծծմբական թթուների խառնուրդով, առաջանում է դեղին գույնի մ-նիտրոմիացություն: Այս ռեակցիան տալիս է նաև բենզոնալը: Ստացված մ-նիտրոֆենոբարբիտալում նիտրո խումբը հիդրոլիզում են (Zn, HCl) մինչև ամինախումբ: Նատրիումի նիտրիտի աղաթթվային և β-նավթիլի հիմնային լուծույթներով կատարվում են դիագնոստիկ և ազոտագնացման ռեակցիաներ՝ մինչև կարմիր գույնի ազոներկի ստացումը:



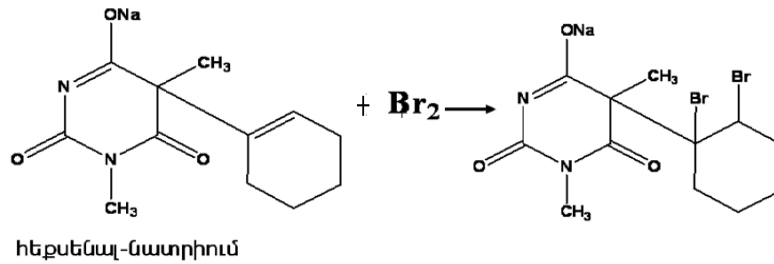
➤ Բենզոնալի համար յուրահատուկ ռեակցիա է փոխազդեցությունը երկաթի (III) քլորիդի լուծույթի հետ: Նախապես բենզոնալը թափահարվում է նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթի հետ (հիդրոլիզ), առաջանում է բենզոատ իոնը, որն էլ երկաթի իոնների հետ առաջացնում է դեղնավարդագույն նստվածք:



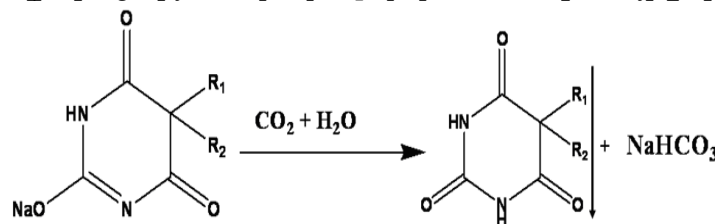
➤ Թիոպենտալ նատրիումը, որը պարունակում է մոլեկուլում ծծմբի ատոմ նատրիումի հիդրօքսիդի հետ հալելիս և կապարի ագետատի լուծույթ ավելացնելուց հետո առաջացնում է կապարի սուլֆիդ, որն էլ անջատվում է որպես սև նստվածք:



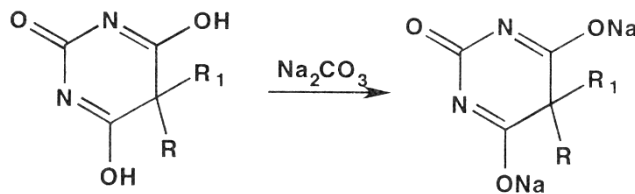
➤ Հեքսենալ նատրիումը, որն իր մոլեկուլում պարունակում է ցիկլոհեքսեն, գունազրկում է բրոմաջուրը:



Որակի հսկումը: Բարբիտուրատների քիմիական հատկություններով և սինթեզի եղանակներով պայմանավորված՝ կարող է փոխվել նրանց որակը: Ստուգվում են բարբիտուրատների թե՛ աղային և թե՛ թթվային ձևերի թափանցիկությունը: Թափանցիկությունը կարող է փոխվել՝ պայմանավորված ածխածնի օքսիդի հետ և օդի խոնավության հետ աղային ձևերի հնարավոր փոխազդեցությամբ, և արդյունքում առաջանում են անլուծելի միացություններ, որոնք դարձնում են լուծույթը պղտոր:



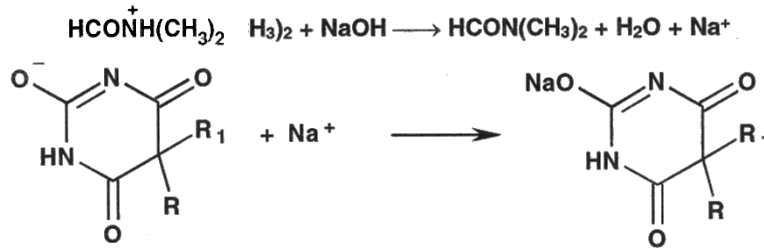
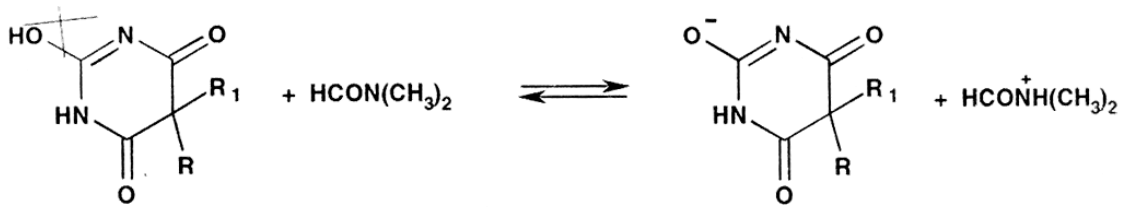
Իսկ բարբիտուրատների թթվային ձևի թափանցիկությունը ստուգվում է՝ նրանց լուծելով նատրիումի կարբոնատի լուծույթի մեջ. առաջանում են լուծելի նատրիումական աղեր: Մինթեզի որոշ կիսաարգասիքներ և ուղեկցող նյութեր չեն լուծվում կարբոնատներում:



Որակի համար պետք է որոշել բարբիտալում էթիլբարբիտուրաթթվի, իսկ ֆենոբարբիտալում՝ ֆենիլբարբիտուրաթթվի առկայությունը, այսինքն՝ միատեղակալված ածանցյալները: Այս նյութերը դրսևորում են ուժեղ թթվային ռեակցիա, քան համա-պատասխան բարբիտուրատները, և նրանց քանակը կարելի է հայտնաբերել պոտենցիոմետրիկ եղանակով pH-ի որոշմամբ:

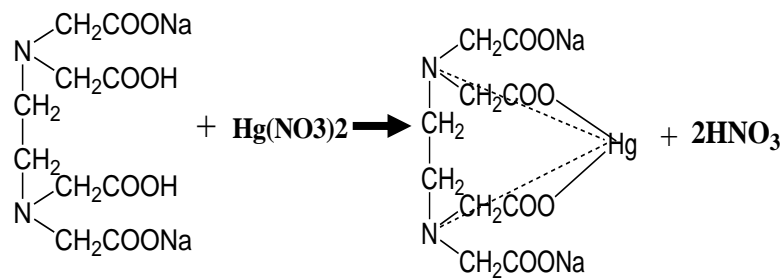
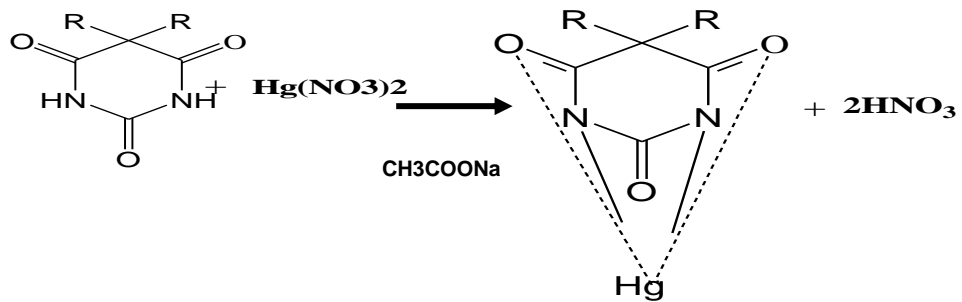
Քանակական որոշումը

➤ Բարբիտուրատների թթվային ձևը (լակտամային ձևը) քանակապես որոշվում է թթվա-հիմնային տիտրումով հիմնային բնույթ ունեցող անջուր լուծիչում՝ դիմէթիլֆորմամիդում: Դա պայմանավորված է նրանով, որ բարբիտուրատները ջրային միջավայրում դրսևորում են թույլ թթվի հատկություններ, իսկ դիմէթիլֆորմամիդում դիտվում է նրանց թթվայնության մեծացում: Քննարկենք այն բարբիտալի օրինակով: Դիմէթիլֆորմամիդը, լինելով բավականին ուժեղ հիմք, ունակ է դեպրոտոնացնելու բարբիտուրատի մոլեկուլը: Որպես տիտրանտ օգտագործվում է 0.1Մ նատրիումի հիդրօքսիդը: Շատ թույլ թթուների դեպքում տիտրում են 0.1Մ նատրիումի մեթիլատի լուծույթով (նատրիումի հիդրօքսիդը լուծված մեթանոլի և բենզոլի խառնուրդում), ինդիկատորը՝ թիմոլային կապույտը:



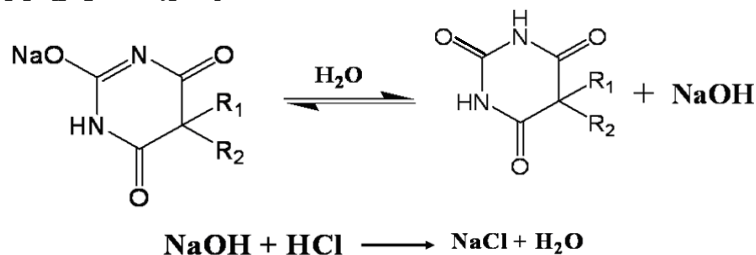
➤ Բարբիտուրաթթվի ածանցյալների քանակը որոշվում է նաև կոմպլեքսոնաչափությամբ:

Բարբիտուրատների թթվային ձևերը լուծում են էթանոլում, նատրիումական աղերը՝ ջրում, ավելացվում են նատրիումի ացետատի 10%-անոց լուծույթ և 0.1Մ սնդիկի (II) նիտրատի լուծույթի ավելցուկ: Սնդիկի բարբիտուրատի նստվածքը ֆիլտրելուց հետո ֆիլտրատում պարունակվող սնդիկի II նիտրատի ավելցուկը կոմպլեքսոնաչափության եղանակով տիտրվում է 0.05Մ տրիլոն Բ լուծույթով, ինդիկատորը՝ քսիլենոլային օրանժ և հեքսամեթիլենտետրամին (հակադարձ տիտրում) :



տրիլոն Բ

➤ Բարբիտուրատների նատրիումական աղերի քանակական որոշումը իրականացվում է ացիդաչափությամբ: Դեղերը, լուծելով ջրում, ենթարկվում են հիդրոլիզի, և առաջացած նատրիումի հիդրօքսիդը մեթիլային օրանժի առկայությամբ տիտրվում է 0.1Մ քլորաջրածնական թթվի լուծույթով:



➤ Բարբիտուրատների թթվային ձևերը և նրանց նատրիումական աղերը կարելի է որոշել նաև արծաթաչափությամբ՝ հիմնվելով նրանց մոնո և երկարժաթի աղերի առաջացման վրա:

➤ Բարբիտուրատների նատրիումական աղերը կարելի է քանակապես որոշել գրավիմետրիկ եղանակով: Բարբիտուրատների նատրիումական աղերը նախապես վերածվում են թթվային ձևերի և այնուհետև չափվում գրավիմետրիկ եղանակով (որպես էքստրագենտ օգտագործվում է էթեր կամ քլորոֆորմ):

➤ Թիոպենտալ նատրումի քանակը կարելի է որոշել յոդքլորաչափությամբ, որը հիմնված է յոդմոնոքլորիդով ծծմբի օքսիդացման վրա (տաքացնելով 80°-90°C):

➤ Հեքսենալ նատրումի քանակը որոշվում է բրոմատաչափությամբ:

➤ Առավելապես օգտագործվում են ԲԱՀՔ, սպեկտրալուսաչափություն և այլ ֆիզիկաքիմիական եղանակներ:

Ամփոփիչ հարցեր

- Ո՞ր նյութերով է որոշվում բարբիտալը:
- Ո՞ր նյութերով են սինթեզվում ֆենոբարբիտալը և բեզոբարբիտալը:
- Ո՞ր ընդհանուր ազդանյութերով են որոշվում բարբիտուրատները:
- Որո՞նք են բարբիտուրատների հաստատման համար ընդհանուր ռեակցիաները:
- Որո՞նք են ֆենոբարբիտալի և բենզոնալի մասնավոր ռեակցիաները:
- Որո՞նք են հեքսենալ նատրիումի և նատրիումի բարբիտալի մասնավոր ռեակցիաները:
 - Բացատրե՛լ բարբիտուրատների լակտամային ձևի քանակական տիտրման եղանակը:
 - Ո՞րն է բարբիտուրաթթվի ածանցյալների քանակի որոշման եղանակը՝ մերկուրիաչափության գուգակցումը կոմպլեքսոնաչափությամբ:
 - Որո՞նք են բարբիտուրատների նատրիումական աղերի քանակական որոշման եղանակները:
 - Որո՞նք թիոպենտալ նատրիումի և հեքսենալ նատրիումի քանակական որոշման եղանակները:

Թեստային առաջադրանքներ

1. Բարբիտուրատների սինթեզի սկզբնանյութերն են՝

1. մալոնաթթուն
2. պիրիդին
3. միզանյութը
4. մալոնաթթվի ածանցյալները
ա) 1.3 բ)2.3 գ)1.2 դ)3.4

2. Ո՞ր նյութը չի առաջանում բարբիտուրատները NaOH-ի հետ հալելիս.

- ա. պիրիդին
- բ. ամոնիակ
- գ. դիալկիլքացախաթթվի նատրիումական աղը
- դ. նատրիումի կարբոնատը

3. Բարբիտուրատների քանակը (թթվային ձևերը) որոշվում է հետևյալ եղանակով՝

- ա. թթվահիմնային տիտրումով անջուր միջավայրում (դիմեթիլֆորմամիդում)
- բ. թթվահիմնային տիտրումով անջուր միջավայրում (սառցային քացախաթթվում)
- գ. Կելդալի
- դ. նիտրիտաչափության

4. Ո՞ր ազդանյութով է տարբերվում հեքսենալ նատրիումը մյուս բարբիտուրատներից՝

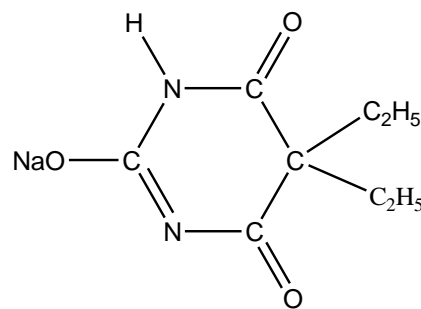
- ա. կծու ալկալու հետ (հալում)
- բ. բրոմաջրով
- գ. Na_2CO_3 , AgNO_3 լուծույթներով
- դ. ցինկուրանիլացետատով

5. Ո՞ր նույն եղանակներով են որոշվում բարբիտուրատների թթվային և աղային ձևերի քանակները՝

1. չեզոքացման (ացիդաչափություն)
 2. բրոմատաչափության
 3. մերկուրիչափությունը գուգակցելով կոմպլեքսոնաչափությամբ
 4. արծաթաչափության
- ա) 1.2 բ) 3.4 գ) 1.4 դ) 2.3

Լաբորատոր աշխատանք N4

ԲԱՐԲԻՏԱԼ ՆԱՏՐԻՈՒՄ



Barbital natrium

Նկարագրությունը

Սպիտակ բյուրեղական փոշի է, անհոտ, դառը համով: Ջրային լուծույթն ունի հիմնային ռեակցիա (որը հաստատվում է ֆենոլֆտալեինով): Հեշտ է լուծվում ջրում, քիչ՝ 95%-անոց սպիրտում, չի լուծվում եթերում:

Իսկությունը

• 0.1գ պատրաստուկը լուծել 2մլ ջրում, ավելացնել 1-2 կաթիլ նոսր աղաթթու, 3մլ եթեր և 2-3 բուպե թափահարել: Եթերային շերտը առանձնացնել և գոլորշիացնել մինչև չոր մնացորդ: Մնացորդը լուծել 2մլ սպիրտում, ավելացնել 1 կաթիլ կալցիումի քլորիդի լուծույթ, 2 կաթիլ կոբալտի նիտրատի և 2 կաթիլ նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթներ: Առաջանում է կապտամանուշակագույն գունավորում:

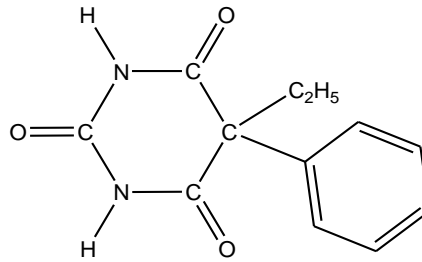
• 0.1գ պատրաստուկը լուծել 1մլ ջրում, ավելացնել 0.2մլ նատրիումի հիդրոկարբոնատի և նատրիումի կարբոնատի խառնուրդի լուծույթ նաև 0.1մլ պղնձի սուլֆատի լուծույթ: Առաջանում է կապտավուն գունավորում, այնուհետև նստում է կարմրայասամանագույն նստվածք:

Քանակական որոշումը

• 0.5գ պատրաստուկը լուծել 30մլ թարմ եռացրած և սառեցված ջրում և տիտրել 0.1ն աղաթթվի լուծույթով մինչև վարդագույնի առաջացումը: Որպես ինդիկատոր վերցնել մեթիլ նարնջագույնը:

1մլ 0.1ն աղաթթվի լուծույթին համապատասխանում է 0.02062գ $C_8H_{12}NaO_3$, որը պատրաստուկում պետք է 98.5%-ից ոչ պակաս լինի:

ՖԵՆՈԲԱՐԲԻՏԱԼ



Phenobarbitalum

Նկարագրությունը

Սպիտակ բյուրեղական փոշի է, անհոտ, դառը համով: Շատ քիչ է լուծվում սառը ջրում, դժվար էռացող ջրում և քլորոֆորմում: Հեշտ է լուծվում 95%-անոց սպիրտում և հիմնային լուծույթներում:

Իսկությունը

• 0.05գ պատրաստուկը լուծել 2մլ 95%-անոց սպիրտում, ավելացնել 1 կաթիլ կոբալտի քլորիդի և 2 կաթիլ նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթներ. առաջանում է կապտայասամանագույն գունավորում:

• 0.1գ պատրաստուկը 1-2 բոպե թափահարել 1մլ 1%-անոց նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթի հետ: Ավելացնել 0.2մլ նատրիումի հիդրոկարբոնատի, նատրիումի կարբոնատի և 0.1մլ պղնձի սուլֆատի լուծույթներ: Ակնթարթորեն առաջանում է գունատ յասամանագույն նստվածք:

Քանակական որոշումը

• 0.2գ պատրաստուկը լուծել 10մլ դիմեթիլֆորմամիդում (նախօրոք չեզոքացված թիմոլ կապույտով):

Խառնուրդը տիտրել թիմոլ կապույտի առկայությամբ 0.1ն նատրիումի հիդրօքսիդով՝ մեթիլ սպիրտի և բենզոլի խառնուրդում մինչև կապույտ գունավորում:

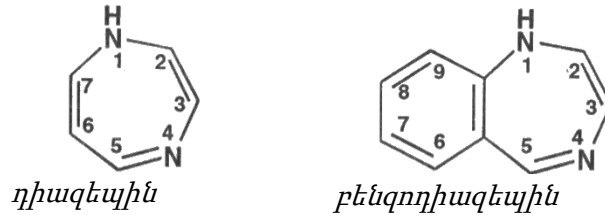
1մլ 0.1ն նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթին համապատասխանում է 0.02322գ C₁₂H₁₂N₂O₃: Դեղանյութի պարունակությունը պետք է 99,0%-ից ոչ պակաս լինի և 101%-ից ոչ ավելի:

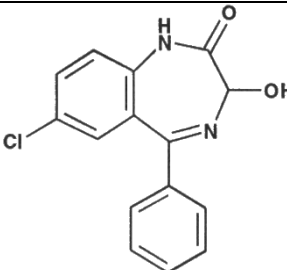
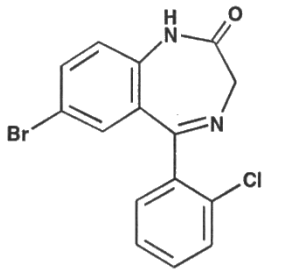
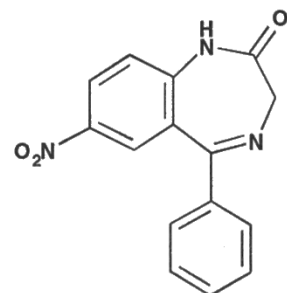
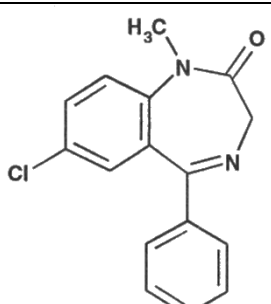
ԲԵՆԶՈՂԻԱԶԵՊԻՆՆԵՐ

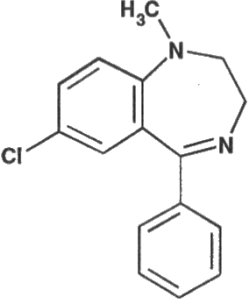
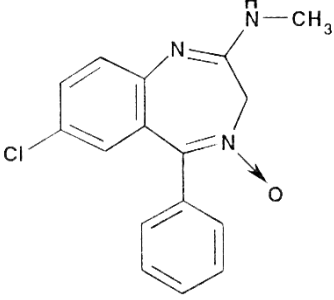
Բենզոդիազեպինները օգտագործվում են որպես քնաբերներ (II սերնդի), բայց օժտված են նաև տազնապամարիչ, անզգայացնող, հակացնցումային և մկանապալարիչ հատկություններով:

Բենզոդիազեպինների կառուցվածքի հիմքում առկա է 1,4-բենզոդիազեպին բիցիկլիկ համակարգը: Բենզոդիազեպինը բենզոլի միջուկից և 1,4 դիազեպինից (1,4 դիրքերում 2 ազոտի ատոմով յոթանդամանի հետերոցիկլ) կազմված հետերոցիկլիկ միացություն է:

Բենզոդիազեպինի ածանցյալներն են՝



Oxazepam – օքսազեպամ		Անհոտ, սպիտակ կամ թեթև դեղնավուն երանգով մանր բյուրեղային փոշի է:
Phenazepam – ֆենազեպամ		Անհոտ, սպիտակ, բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 225-230 °C է:
Nitrazepam – նիտրազեպամ		Բաց դեղնավուն, սպիտակ, բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 225-230°C է:
Diazepam - դիազեպամ		Անհոտ, սպիտակ կամ թեթև դեղնավուն երանգով մանր բյուրեղային փոշի է:

<p>Medazepam – մեդազեպամ</p>		<p>Սպիտակ, դեղնականաչավուն երանգով մանր բյուրեղային փոշի է:</p>
<p>Chlordiazepoxide – քլոզեպիդ</p>		<p>Սպիտակ կամ թեթև դեղնավուն երանգով, անհոտ, մանր բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 239-243°C է:</p>

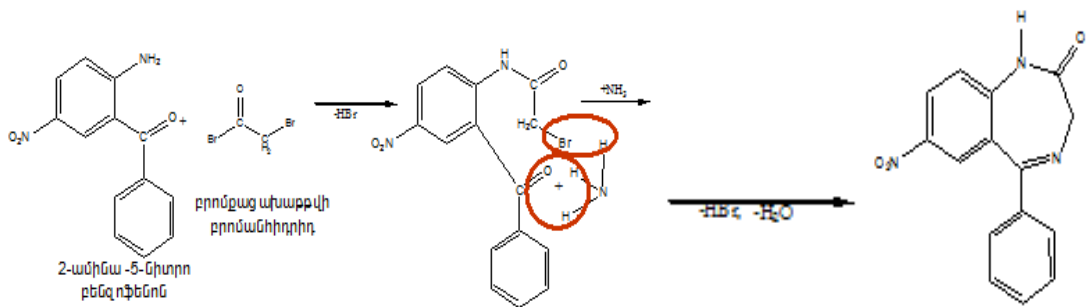
Ընդհանուր ֆիզիկական հատկությունները

Այս խմբի բոլոր դեղերն ունեն թույլ գունավորում՝ թույլ դեղնավուն գույնից մինչև կիտրոնագույն: Բոլոր դեղերը վատ են լուծվում կամ ընդհանրապես չեն լուծվում ջրում: Դա պայմանավորված է նրանով, որ մոլեկուլում ազոտեթինային հատված պարունակող բենզոդիազեպինները հիդրոֆորություն ցուցաբերող Շիֆի հիմքեր են:

Ընդհանուր բենզոդիազեպինային ցիկլը՝ ֆենիլային ռադիկալով, կարբոնիլային խմբով և տեղակալիչներով, պայմանավորում է լույսի կլանումը սպեկտրի որոշակի ԻԿ և ՈւՄ մարզերում: Այս հատկությունները կիրառվում են դեղերի իսկությունը որոշելու համար:

Ստացումը

1,4-բենզոդիազեպինային դեղերի սինթեզի եղանակները շատ տարբեր են: Օրինակ՝ նիտրազեպամը ստացվում է ամոնիակի առկայությամբ 2-ամինա-5-նիտրոբենզոֆենոնի և բրոմքացախաթթվի բրոմանհիդրիդի փոխազդեցությունից:



Քիմիական հատկությունները և որակի անալիզը

Բենզոդիազեպինի ածանցյալների քիմիական կառուցվածքի առանձնահատկությունները հնարավորություն են տալիս դասակարգելու նրանց հատկությունները և ռեակցիաները.

- ա) թթվահիմնային հատկություններ,
- բ) օքսիդացման ռեակցիաներ,
- գ) հիդրոլիտիկ ճեղքման և հիդրոլիզի արգասիքների հետագա հայտնաբերում,

- դ) կովալենտ կապով կապված հալոգենի ատոմի ապացուցում,
- ե) մասնավոր ռեակցիաներ:

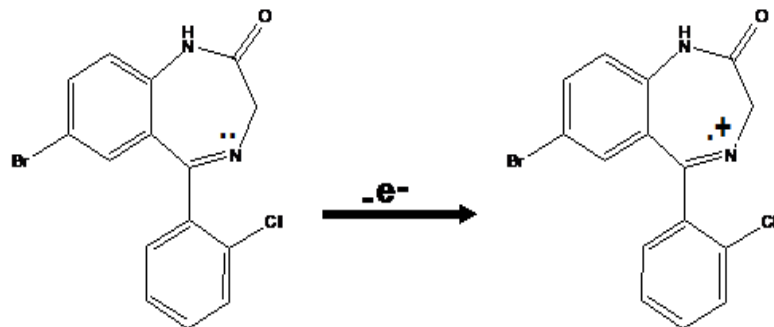
Թթվահիմնային հատկությունները

Քլոգեպիդը և մեզապամը օժտված են վառ արտահայտված հիմնային հատկություններով: Նիտրազեպամը, ֆենազեպամը, նոզեպամը ամֆոլիտներ են: Թույլ հիմնային հատկությունը պայմանավորված է ազոմեթինային հատվածով, իսկ թույլ թթվային հատկությունը՝ լակտիմ-լակտամային և կետո-ենոլային տաուտոմերիանե-րով այն դեպքում, երբ ամիդային ջրածինը տեղակալված է ռադիկալով: Այս միացությունների թթվային հատկությունները պայմանավորում են նրանց լուծելիությունը հիմքերում և ծանր մետաղների աղերի հետ (Co^{2+}) անլուծելի կոմպլեքսային միացությունների առաջացումը:

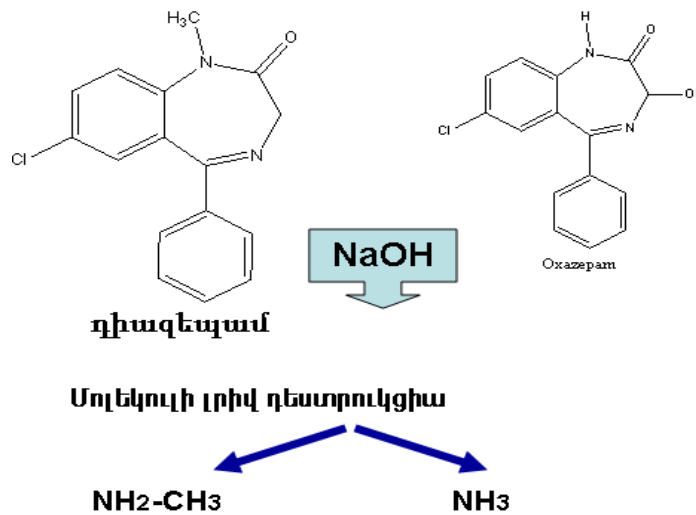
➤ Շնորհիվ ազոմեթինային խմբի (որպես հիմնայնության կենտրոն)՝ բենզոդիազեպինի ածանցյալները լուծվում են նոսր թթուներում և առաջացնում են նստվածքներ՝ ընդհանուր նստեցնող ալկալոիդային ազդանյութերի հետ: Որոշ նստվածքներ ունեն բնորոշ բյուրեղների տեսք (օրինակ՝ Դրազենդորֆի և Մայերի ազդանյութերի հետ):

➤ *Օքսիդացման ռեակցիաներ*

Բենզոդիազեպինի ածանցյալներն օքսիդանում են կալիումի պերմանգանատով, քլորաթթվով, խիտ ծծմբական թթվով, բիքրոմատով և այլ օքսիդիչներով: Օրինակ՝ ֆենազեպամը քլորոֆորմի, էթանոլի և քլորաթթվի խառնուրդում առաջացնում է կանաչ լուսածորմամբ դեղնականաչավուն օքսիդացված արգասիք:

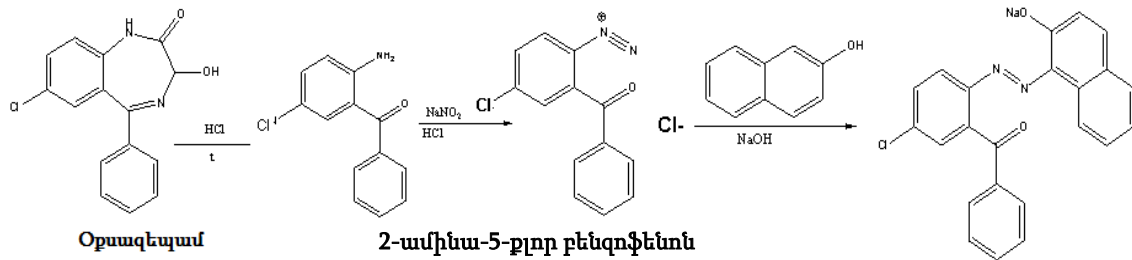


➤ *Հիդրոլիտիկ ճեղքում*՝ կոշտ պայմանը (ալկալիների հետ հալեցում) հանգեցում է մոլեկուլի լրիվ դեստրուկցիայի և ամիդային խմբից ամոնիակի (օքսազեպամ) և մեթիլամինի (դիազեպամ) անջատման, որոնք հայտնաբերվում են թաց կարմիր լակմուսի թղթի կապտումով:

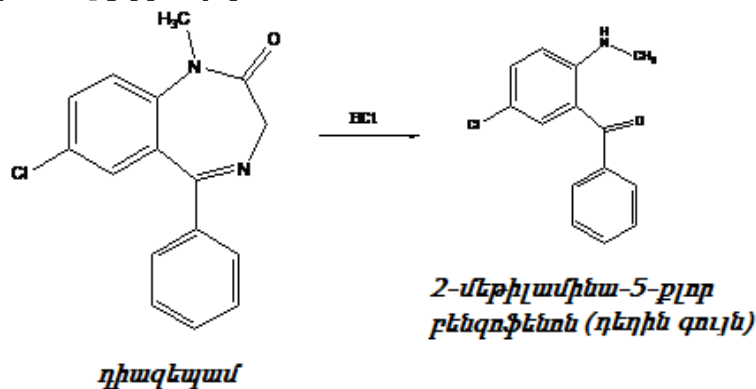


➤ Թթվային հիդրոլիզի ժամանակ ամիդային և ազոմեթինային խմբերը բենզոդիազեպինի ածանցյալների դեպքում քայքայվում են: Այդ դեպքում առաջացած բենզոֆենոնի ածանցյալներն ունեն դեղին գունավորում (ավելի լավ են կլանում ՈւՄ մարզի լույսի սպեկտրը):

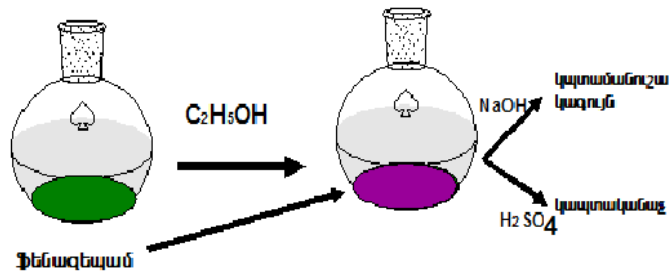
➤ Բենզոդիազեպինների ածանցյալների թթվային հիդրոլիզից (եռացնելուց հետո) առաջացած առաջնային արոմատիկ ամինոխումբը որոշվում է ազոների կի առաջացմամբ, որն ընթանում է դիազոտացման և ազոզուգակցման ռեակցիաներով: Դիազոտացման ռեակցիան կիրառվում է նաև նիտրիտաչափական եղանակով բենզոդիազեպինների քանակական որոշման համար:



Դիազոտացման ռեակցիա թթվային հիդրոլիզից հետո տալիս են բենզոդիազեպինի այն ածանցյալները, որոնք չեն պարունակում տեղակալիչ առաջին դիրքում՝ օքսազեպամը, նիտրազեպամը, ֆենազեպամը: Իսկ տեղակալիչ ունեցողները հիդրոլիզից հետո վերածվում են բենզոֆենոնի գունավոր ածանցյալների: Օրինակ՝ դիազեպամն առաջացնում է դեղին գույնի 2-մեթիլամինա-5-քլորբենզոֆենոն:



➤ Բենզոդիազեպինի ածանցյալների հաստատման համար հնարավոր է կիրառել պիրոլիզի ռեակցիաները: Դեղերի 0.01գ-ը կրակի վրա տաքացնելիս առաջացնում է կանաչ գույնով հալույթներ, որոնք իրենց գույնը պահպանում են էթանոլ ավելացնելիս՝ անկախ միջավայրի pH-ից: Բացառություն է ֆենազեպամը, որն առաջացնում է մանուշակագույն հալույթ, որի գույնը փոխվում է՝ պայմանավորված միջավայրի pH-ով: Էթանոլ և ալկալու լուծույթ ավելացնելիս հալույթը դառնում է կապտամանուշակագույն, իսկ նոսր ծծմբական թթվի դեպքում փոխվում է կապտականաչի, ապա՝ դեղինի: Սա հնարավորություն է տալիս տարբերակելու ֆենազեպամը բենզոդիազեպինի այլ ածանցյալներից:



հալույթ մանուշակագույն

➤ Բենզոդիազեպինների ածանցյալների իսկությունը որոշվում է նաև ՈւՄ-սպեկտրալուսաչափությամբ:

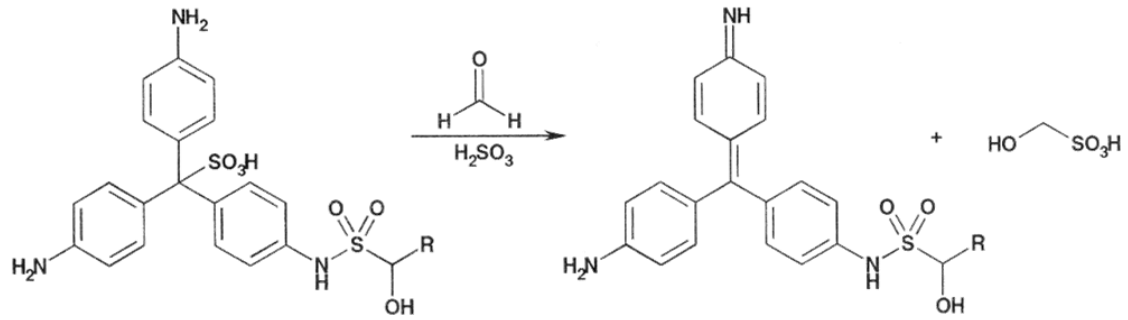
➤ Քանի որ բենզոդիազեպինների մոլեկուլում առկա է երրորդային ազոտը, ուստի նրանք փոխազդում են ալկալոիդային նստեցնող ազդանյութերի հետ (Դրա-գենդորֆի, Բուշարդի, Մայերի, պիկրինաթթվի) և առաջացնում են իոնային ասոցիատներով նստվածքներ: Օրինակ՝ նոսր աղաթթվում լուծված դիազեպամի լուծույթին ամոնիումի ռեյնեկատ ($(NH_4)[Cr(NH_3)_2(NCS)_4]$) ավելացնելիս անջատվում է վարդագույն նստվածք, որը լուծվում է ացետոնում: Պիկրինաթթվի հետ բենզոդիազեպիններն առաջացնում են դեղին նստվածքներ:

➤ Քլորի ատոմները օքսազեպամում, դիազեպամում և բրոմի ատոմները ֆենազեպամում հայտնաբերվում են հանքայնացումից հետո՝ արծաթի նիտրատի լուծույթով: Հալոգենի ատոմները կարելի է հայտնաբերել նաև՝

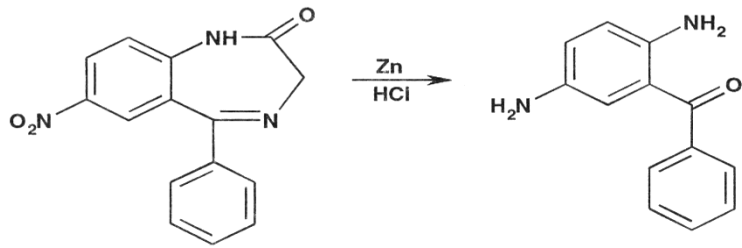
- Բեյլշտեյնի նմուշով. նախապես շիկացրած պղնձի լարի վրա նյութի փշրանքը նստեցնելով և կրակի վրա պահելով՝ առաջանում է կանաչ գույնի ցնդող պղնձի հալոգենիդներ:

- Փորձանոթում դեղը այրում են թթվածնի հետ՝ օգտագործելով նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթը՝ որպես կլանիչ հեղուկ: Հետո ստացված լուծույթը թթվեցնում են ծծմբական թթվով և իրականացնում են քլորիդների և բրոմիդների հայտնաբերման ռեակցիաները:

➤ Օքսազեպամի սպիրտային լուծույթը խիտ ֆոսֆորական թթվի հետ տաքացնելիս առաջանում է ֆորմալդեհիդ (ամիդոկարբոնիլային խմբի հիդրոլիզի արդյունք), որը, ծծմբային թթվի առկայությամբ կապվելով ավելացված ֆոսֆինծծմբային թթվի հետ, առաջացնում է խինոիդային կառուցվածքով մանուշակագույն միացություն:



➤ Նիտրազեպամը կարելի է հիդրել ցինկի փոշով աղաթթվի առկայությամբ: Կատարվում է հիդրոլիզ, և միաժամանակ նիտրո խումբը վերականգնվում է մինչև ամինախումբ՝ առաջացնելով 2,5-դիամինաբենզոֆենոն: Երկու ամինախմբերն էլ նատրիումի նիտրիտի աղաթթվային և β-նավթոլի հիմնային լուծույթների հետ առաջացնում են մուգ կարմիր երկազոմիացություն:



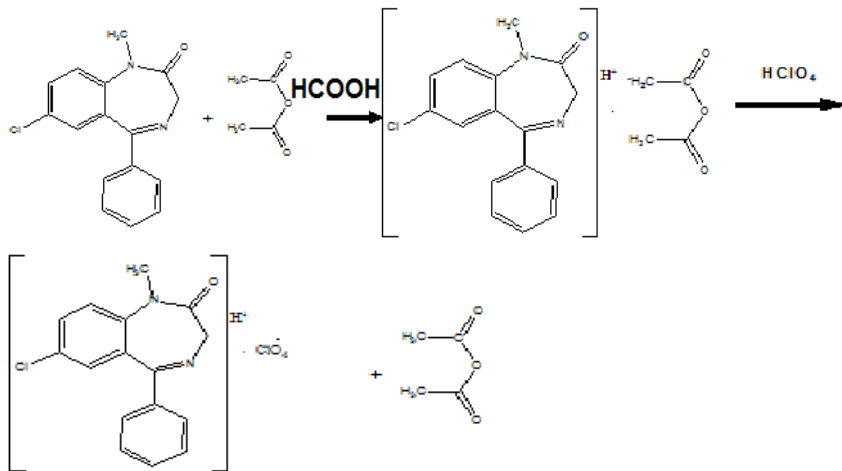
➤ Տենազեպամի լուծույթը եռացնելիս նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթում անջատվում է ամոնիակ, որը կարելի է հայտնաբերել խոնավ, կարմիր լակմուսի թղթի կապտությամբ, իսկ լուծույթը աղաթթվով թթվեցնելուց և ֆիլտրելուց հետո լուծույթում հայտնաբերվում են բրոմի իոնները՝ արծաթի նիտրատի լուծույթով:

➤ Դիազեպամը հայտնաբերվում է նինհիդրինով էթանոլի հետ եռացնելիս: Առաջանում է բաց կապույտ գունավորում, որին պղնձի սուլֆատ ավելացնելիս դառնում է կարմիր:

➤ Այլ խառնուրդների առկայությունը կարելի է որոշել ՆՇՔ-ի միջոցով:

Քանակական որոշումը

Բենզոդիազեպինի ածանցյալների քանակական որոշումն իրականացվում է թթվահիմնային տիտրմամբ անջուր միջավայրում: Տիտրվում է 0.1Մ քլորաթթվով քացախաթթվի անհիդրիդի և մրջնաթթվի խառնուրդում կամ սառցային քացախաթթվի միջավայրում: Համարժեքության կետը որոշվում է բյուրեղային մանուշակագույն ինդիկատորով կամ պոտենցիալային մեթոդով:



➤ Բենզոդիազեպինների ածանցյալների դեղաձևերի քանակական որոշումը կատարվում է սպեկտրալուսաչափական, ինչպես նաև լուսագունաչափական եղանակներով՝ օգտագործելով ազոմիացության առաջացման (նախնական թթվային հիդրոլիզից և դիազոտացումից հետո) և այլ գունավոր ռեակցիաներ:

➤ Ներկայումս մեծապես կիրառվում է բենզոդիազեպինների ածանցյալների դեղաձևերի քանակական որոշման համար բարձր արդյունավետությամբ հեղուկային քրոմատագրության եղանակը (ԲԱՀՔ):

Ամփոփիչ հարցեր

- Ինչպիսի՞ քիմիական կառուցվածք ունեն բենզոդիազեպինները:
- Ինչո՞վ է պայմանավորված բենզոդիազեպինների լույսի կլանումը սպեկտրի որոշակի ԻԿ և ՈւՄ մարզերում:
 - Ո՞ր ելանյութերով է ստացվում նիտրազեպամը:
 - Ո՞ր ռեակցաներով են հաստատվում բենզոդիազեպինների ածանցյալները:
 - Որո՞նք են բենզոդիազեպինի քիմիական հատկությունները:
 - Վերլուծե՛լ բենզոդիազեպինների պիրոլիզի ռեակցիաները:
 - Վերլուծե՛լ բենզոդիազեպինների՝ օքսազեպամի, ֆենազեպամի, դեազեպամի թթվային հիդրոլիզի (եռացնելուց հետո) ռեակցիաները:
 - Ո՞ր ազդանյութերով է հաստատվում նիտրազեպամը հիդրելուց հետո:
 - Ո՞ր ազդանյութերով են հաստատվում ֆենազեպամը և դեազեպամը:
 - Որո՞նք են բենզոդիազեպինի ածանցյալների քանակական որոշման եղանակները:

Թեստային առաջադրանքներ

1. Բենզոդիազեպինների թթվահիմնային հատկությունները պայմանավորված են՝

1. կարբոնիլ խմբով
 2. լակտամ-լակտիմային տաուտոմերիայով
 3. կետո-ենոլային տաուտոմերիայով
 4. ազոմեթինային խմբով
- ա) 1.3 բ) 2.3.4 գ) 3.4 դ) 1.2

2. Ո՞ր բենզոդիազեպիններն են թթվային հիդրոլիզից հետո առաջացնում ազոներկ.

1. օքսազեպամը
 2. ֆենազեպամը
 3. նիտրազեպամը
 4. դեազեպամը
- ա) բոլորը բ) 1.2 գ) 1.2.3 դ) 2.3

3. Ո՞ր ռեակցիաներով է հաստատվում նիտրազեպամը.

1. պիրոլիզի
 2. դիազոտացման, ազոզուգակցման (թթվային հիդրոլիզից հետո)
 3. նստեցման
 4. հանքայնացման
- ա) 1.2.3.4 բ) 1.2.3 գ) 1.2 դ) 2.4

4. Ո՞ր եղանակներով է որոշվում բենզոդիազեպինների քանակը.

1. ՈւՄ-սպեկտրալուսաչափության
 2. թթվահիմնային տիտրումով անջուր միջավայրում (սառցային քացախաթթվում)
 3. ԲԱՀՔ
 4. յոդաչափության
- ա) 1.2 բ) 2.3 գ) 1.4 դ) 1.2.3

5. Դիագնոստիկ հիդրոլիտիկ ճեղքումից առաջանում է՝

ա. մեթիլամին

բ. ամոնիակ

գ. քլոր

դ. բենզոլ

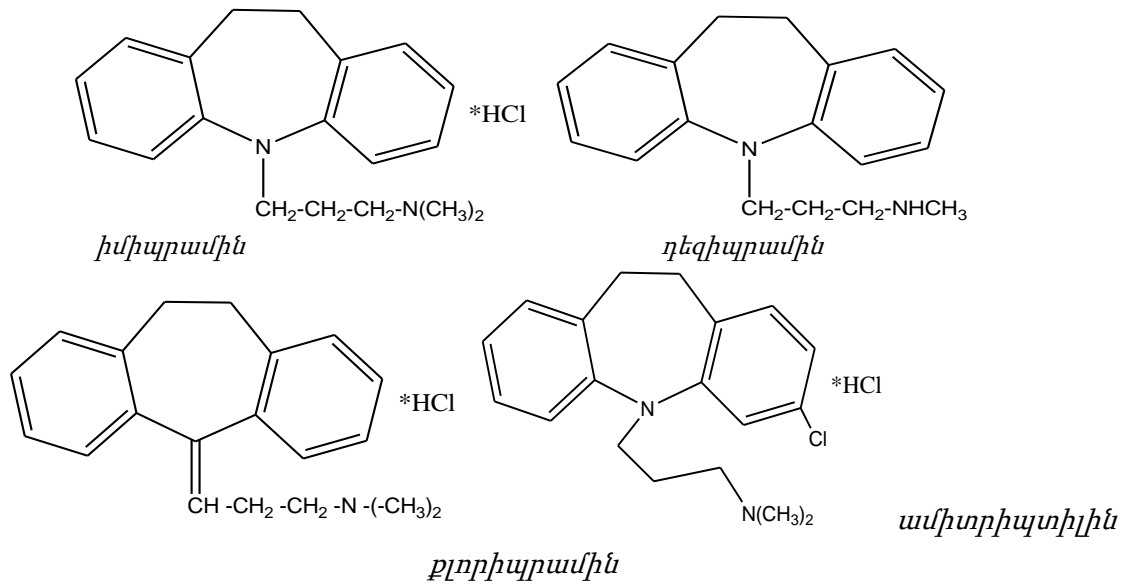
ՀԱԿԱԴԵՊՐԵՍԱՆՏՆԵՐ

Տրամադրությունը բարելավելու համար կիրառվող դեղերը պատկանում են տարբեր քիմիական դասերի: Նրանցից են՝

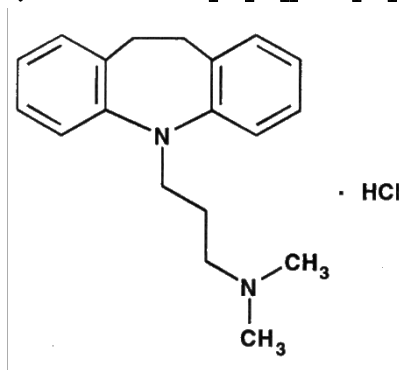
- իզոնիկոտինաթթվի հիդրազիդի ածանցյալ նիալամիդը,
- եռցիկլ հակադեպրեսանտներ իմիպրամինը, ամիտրիպտիլինը,
- այլ քիմիական դասերի պատկանող հակադեպրեսանտներ՝ ֆլուոքսետինը և այլն:

Այս դեղերի վերլուծության համար կիրառվում են ինչպես քիմիական, այնպես էլ ժամանակակից ֆիզիկաքիմիական եղանակներ:

Եռցիկլ հակադեպրեսանտներ



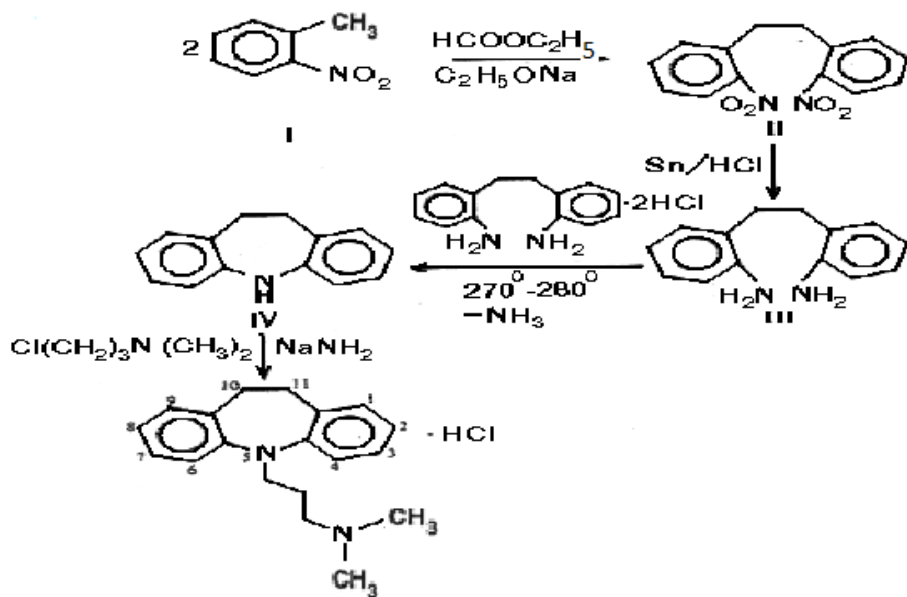
Imipramine hydrochloride (իմիպրամինի հիդրոքլորիդ)



N-(3-դիմեթիլամինապրոպիլ)-իմինոդիբենզիլի հիդրոքլորիդ (իմիպրին)

Թողարկվում է որպես հաբեր:

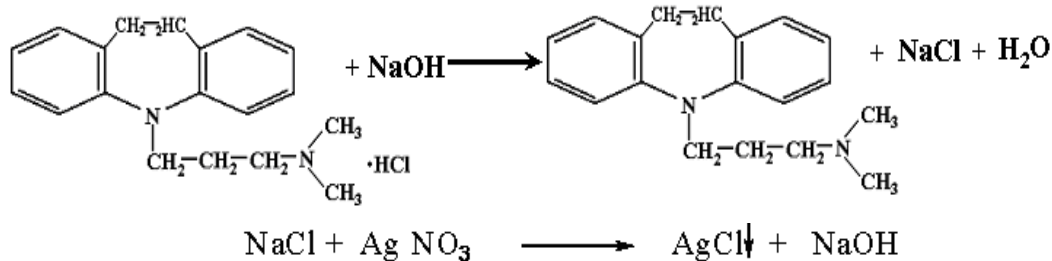
Մինթեզի սկզբնանյութ է օրթո-նիտրոտոլուոլը, որը փոխազդում է էթիլֆորմիլի հետ նատրիումի էթիլատի առկայությամբ՝ առաջացնելով 2,2՝-դիմիտրոդիբենզիլ, և որը կատալիտիկ հիդրումով վերածվում է 2,2՝-դիամինադիբենզիլի: Տաքացնելով 270-280°C նրանից ստացվում է իմինոդիբենզիլ, և անջատվում է ամոնիակ, որից հետո փոխազդում են դիմեթիլամինապրոպիլ քլորիդի հետ նատրիումի ամիդի առկայությամբ տոլուոլ-բենզոլ խառնուրդում, և արդյունքում ստացվում է իմիպրամինի հիդրոքլորիդ:



Իսկությունը

➤ Իմիպրամինում երրորդային ազոտի ատոմը կարելի է որոշել ալկալոիդային նստեցնող ազդանյութերով:

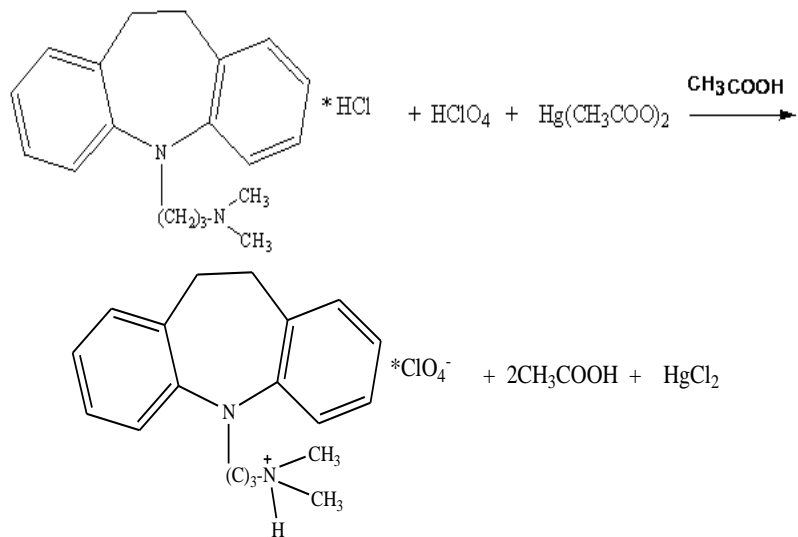
➤ Իմիպրամինի հիմնային ձևը նստեցվում է ալկալու լուծույթով և ֆիլտրում, որից հետո որոշվում է նստվածքի հալման ջերմաստիճանը, իսկ ֆիլտրատում հայտնաբերվում է քլորիդ իոնը՝ արծաթի նիտրատի լուծույթով:



➤ Որոշվում է իմիպրամինը նաև ՈւՄ և ԻԿ մարզերում սպեկտրաչափությամբ:

Քանակական որոշումը

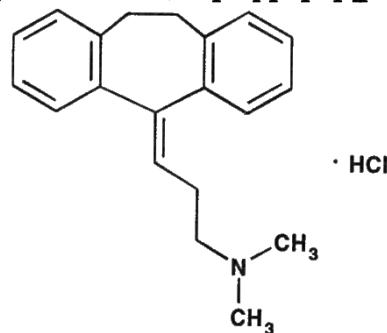
➤ Թթվահիմնային տիտրումը կատարվում է սառցային քացախաթթվի անջուր միջավայրում, ինդիկատոր՝ բյուրեղային մանուշակագույն, սնդիկի II ացետատի առկայությամբ և տիտրվում է 0.1Մ քլորաթթվի լուծույթով:



➤ Որպես հիդրոքլորիդ կարելի է կիրառել նաև չեզոքացման եղանակը. տիրվում է նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով ջրասպիրտային միջավայրում, ինդիկատոր՝ ֆենոլֆտալեին:

➤ Որոշվում է նաև արծաթաչափությամբ (Ֆուլգարդի եղանակ):

Amitriptyline hydrochloride (ամիտրիպտիլինի հիդրոքլորիդ)

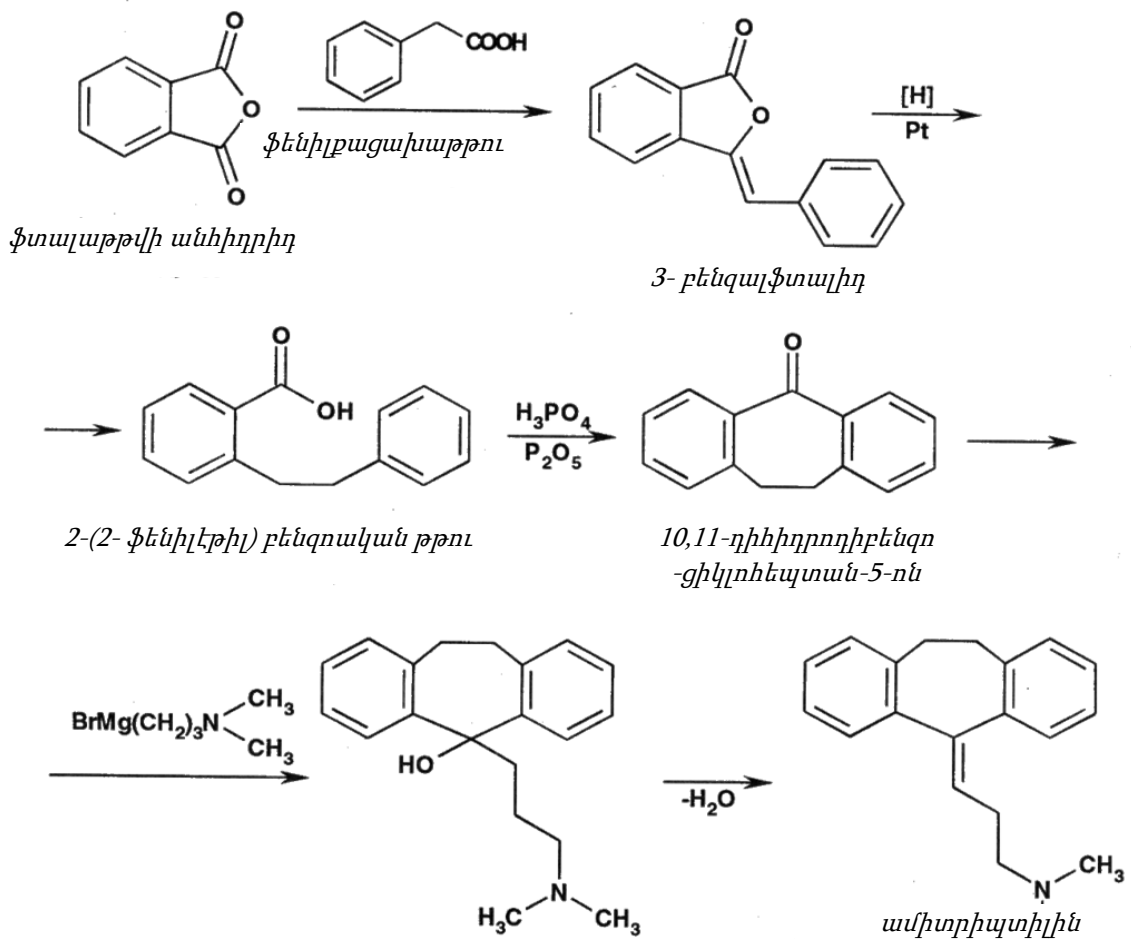


9-(3-դիմեթիլամինապրոպիլիդեն)-10,11-դիհիդրոդիբենզացիկոհեպտադիենի հիդրոքլորիդ

Սպիտակ բյուրեղային անհոտ փոշի է, հալման ջերմաստիճանը 195-199°C է: Հեշտությամբ լուծվում է ջրում, էթանոլում, քլորոֆորմում, գործնականորեն չի լուծվում եթերում:

Թողարկվում է որպես հաբեր 0.025գ, 2մլ սրվակներ՝ 1%-անոց լուծույթով:

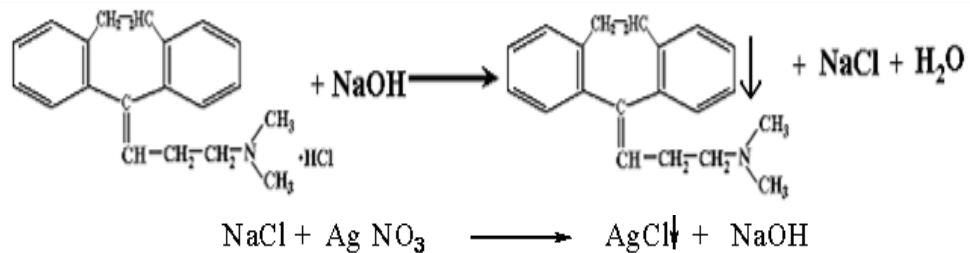
Միներգի սկզբնանյութ է ֆտալաթթվի անհիդրիդը և ֆենիլքացախաթթուն. առաջանում է 3-բենզալֆտալիդ, որը վերականգնելիս վերածվում է 2-(2-ֆենիլէթիլ) բենզոյական թթվի: Ենթարկվելով ցիկլիզացիայի 170°C-ում՝ այն կոնդենսացվում է բրոմ մագնեզիում պրոպիլիդիմեթիլամինի հետ և ենթարկվում հիդրոլիզի՝ առաջացնելով ամիտրիպտիլին:



Իսկությունը

➤ Երրորդային ազոտի ատոմը կարելի է որոշել ալկալոիդային նստեցնող ազդանյութերով:

➤ Ալկալու լուծույթով նստեցվում է ամիտրիպտիլինի հիմնային ձևը և ֆիլտրվում, որից հետո որոշվում է նրա հալման ջերմաստիճանը, իսկ ֆիլտրատում հայտնաբերվում է քլորիդ իոնը՝ արծաթի նիտրատի լուծույթով՝

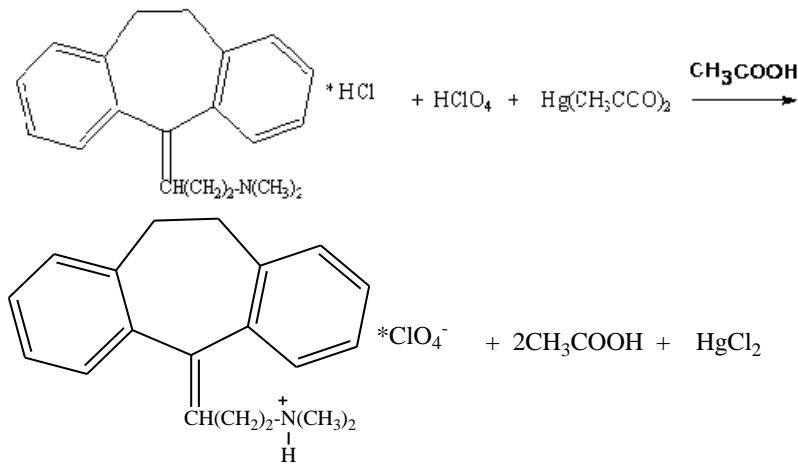


➤ Ունի բնորոշ կլանումներ ՌԻՄ և ԻԿ մարզերում:

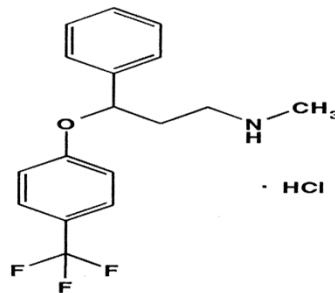
Քանակական որոշումը

➤ Ալկալիչավությամբ (HCl-ի չեզոքացում) տիտրվում է 0.1N NaOH-ով ջուր-սպիրտային միջավայրում, տիտրման ավարտը որոշվում է պոտենցիաչավությամբ:

➤ Թթվահիմնային տիտրումով սառցային քացախաթթվի անջուր միջավայրում (Ամերիկյան դեղագիրք). տիտրվում է 0.1N քլորաթթվով, ինդիկատոր՝ բյուրեղային մանուշակագույն, սնդիկի ացետատի առկայությամբ:



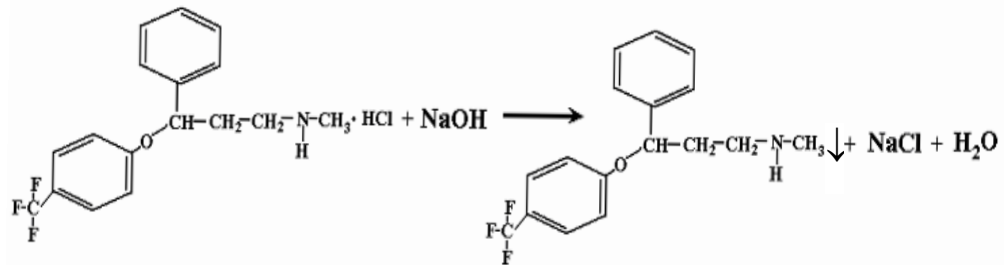
**Ֆենոքսիպրոպիլամինի ածանցյալ
Fluoxetine hydrochloride (ֆլուոքսետինի հիդրոքլորիդ)**



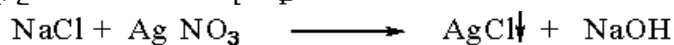
Այն ֆենոքսիպրոպիլամինի ածանցյալն է: Հանդես է գալիս որպես հիդրոքլորիդ: Սպիտակ, անհոտ բյուրեղային փոշի է: Դժվար է լուծվում ջրում, լուծվում է էթանոլում, մեթանոլում:

Իսկությունը

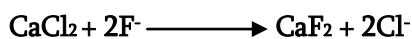
- Այս խմբի դեղերի իսկության որոշման հիմնական եղանակներն են ԻԿ և ՈՒՄ սպեկտրալուսաչափությունը:
- Դեղաձևերում որոշվում է մեծապես բարձրարդյունավետ հեղուկային քրոմատոգրաֆիայով (ԲԱՀՔ):
- Ալկալու լուծույթով ֆլուոքսետինի հիդրոքլորիդի լուծույթից նստեցվում է ֆլուոքսետինի հիմքը և ֆիլտրվում, որից հետո որոշվում է նրա հալման ջերմաստիճանը:



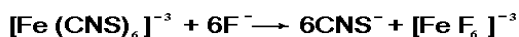
Ֆիլտրատում քլորիդ իոնը հայտնաբերվում է արծաթի նիտրատի լուծույթով, առաջանում է սպիտակ, շոռանման նստվածք:



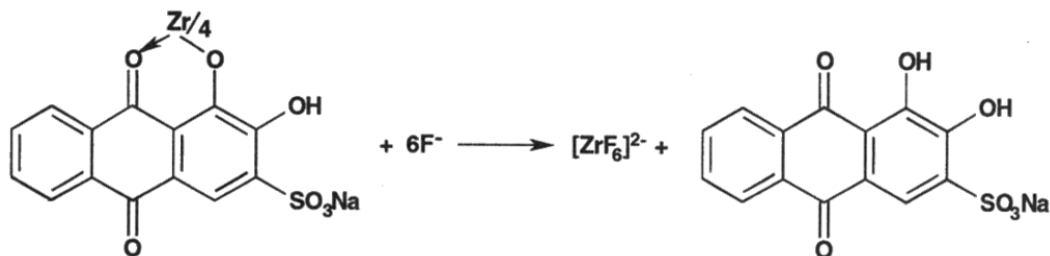
- Ֆտոր իոնի որոշումը (հանքայնացումից հետո) կատարվում է կալցիումի քլորիդի լուծույթով, առաջանում է կալցիումի ֆտորիդի սպիտակ նստվածք՝



➤ Երկաթի ռոդանիդի իոնի հետ փոխազդելիս վերջինիս կարմիր գույնն անգունանում է՝



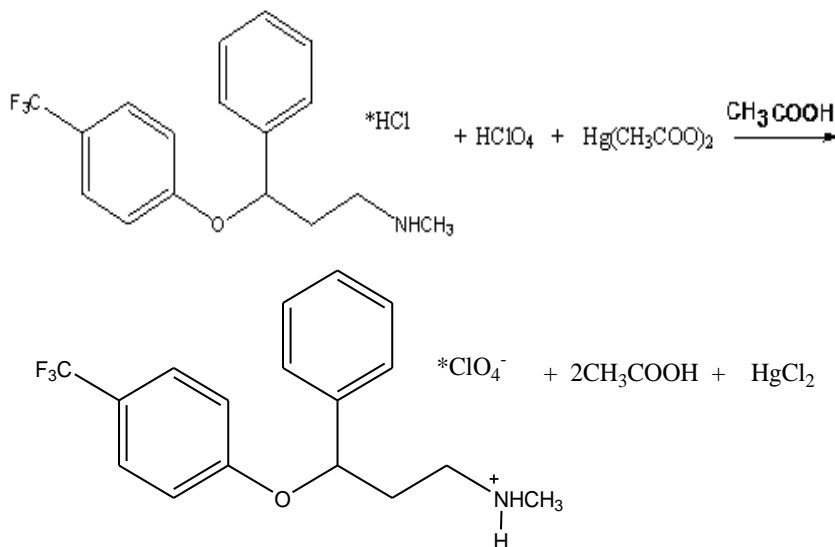
➤ Ցիրկոնիում ալիզարինային կոմպլեքսի հետ փոխազդելով՝ անջատվում է ազատ ալիզարինը, և մանուշակագույնը փոխվում է դեղինի՝



Քանակական որոշումը

➤ Ֆլուորսետինի հիդրոքլորիդը դեղաձևերում որոշվում է բարձրարդյունավետ հեղուկային քրոմատագրությամբ (ԲԱՀՔ)՝ չափելով հետազոտվող և ստանդարտ լուծույթների լարվածակետերի մակերեսները:

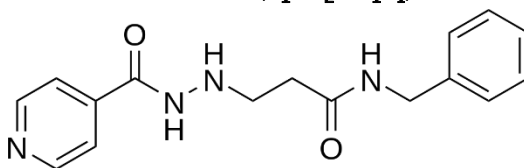
➤ Որոշվում է թթվահիմնային տիտրմամբ անջուր սառցային քացախաթթվի միջավայրում, սնդիկի ագետատի առկայությամբ՝ տիտրելով քլորաթթվով: Ինդիկատորը բյուրեղային մանուշակագույնն է.



➤ Ֆլուորսետինի հիդրոքլորիդի քանակը դեղաձևերում որոշվում է նաև սպեկտրալուսաչափությամբ 227 նմ մարզում՝ մեթանոլի միջավայրում:

Թողարկվում է որպես հաբեր և դեղապատիճներ 0,02գ:

Nialamide (նիալամիդ)

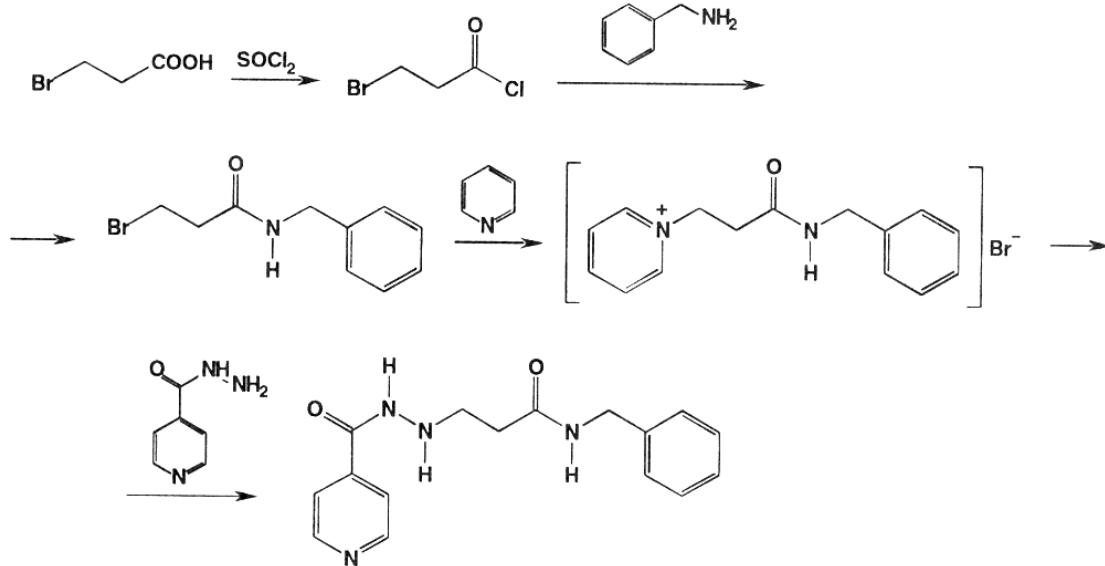


իզոնիկոտինաթթվի 2-(2'-բենզիլկարբամոնիլ)-էթիլհիդրազիդ

Սպիտակ մանրաբյուրեղային անհոտ փոշի է, հալման ջերմաստիճանը 151-153°C է:
Նիալամիդը քիչ է լուծվում ջրում, քլորոֆորմում, էթանոլում, հեշտությամբ լուծվում է հանքային թթուներում:

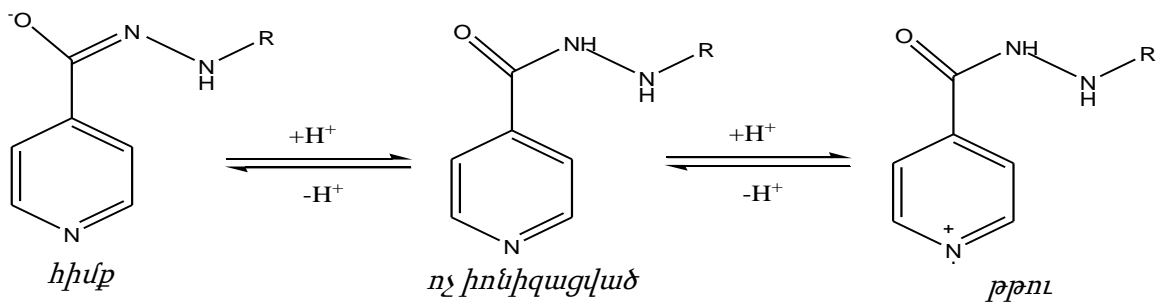
Թողարկվում է որպես հաբեր:

Նիալամիդի սինթեզի ելանյութերն են բրոմալրոպիոնաթթուն և թիոնիլքլորիդը:



Ֆիզիկաքիմիական հատկությունները

Որպես իզոնիազիդի ածանցյալ՝ այն ենթարկվում է տաուտոմերիայի (պայմանավորված իոնիզացիայի հաստատումով): Այդ պատճառով, պայմանավորված միջավայրի pH-ով կարող է իրեն դրսևորել որպես հիմք (pH<1,6) և որպես թթու (pH=13), իսկ pH 6,6-8,1 ոչ իոնիզացված վիճակում է:



Իսկության քիմիական եղանակները և քանակական որոշումը հիմնված են նրա մոլեկուլում առկա պիրիդինային ցիկլի, հիդրազինի մնացորդի, նաև հիդրոլիզի և օքսիդավերականգման ռեակցիաների վրա:

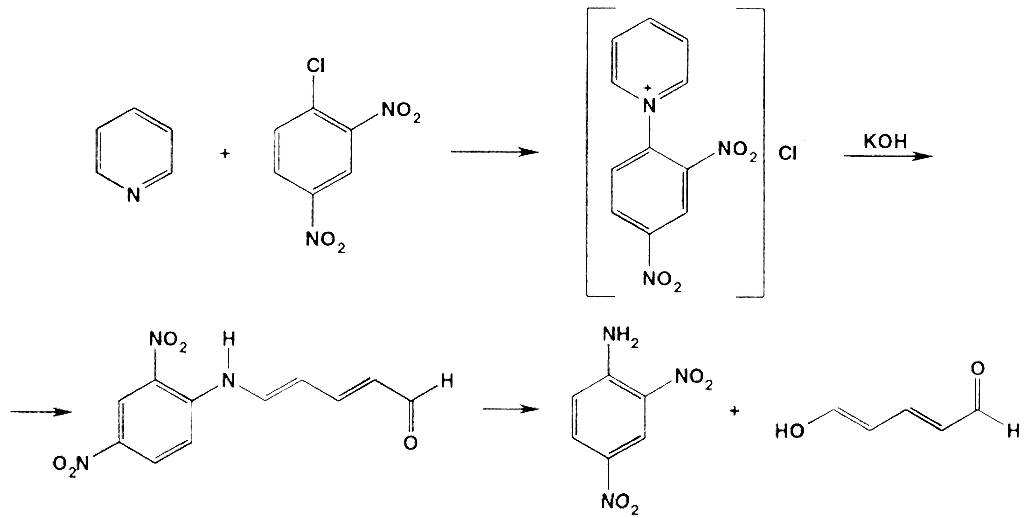
Իսկությունը

➤ Պիրիդինային ցիկլի որոշումը

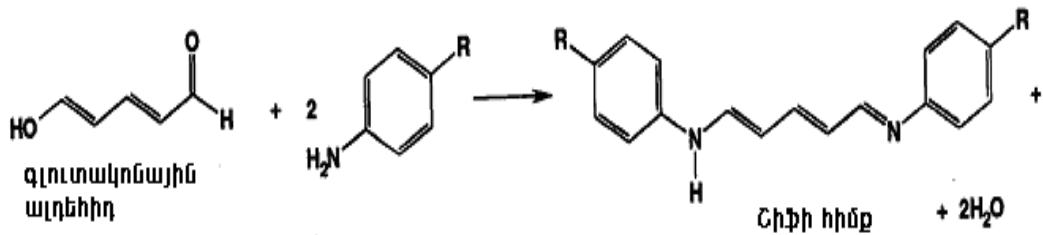
• նիալամիդը բյուրեղային վիճակում ջրային բաղնիքի վրա տաքացնում են կիտրոնաթթվի և քացախաթթվի անհիդրիդի հետ. առաջանում է բալի գունավորում:

• Որոշում են Ֆինկեի եղանակով՝ պիրիդինային ցիկլի ձեղքամբ: Ինչպես հայտնի է, այս ռեակցիան առաջացնում են պիրիդինի այն ածանցյալները, որոնց 2-րդ և 6-րդ դիրքերը ազատ են: Որպես պիրիդինային ցիկլի ձեղքող ազդանյութեր կիրառվում են 2,4-դինիտրոքլորբենզոլը, բրոմոտոլանը կամ քլորտոլանը նատրիումի հիդրօքսիդի սպիրտային լուծույթում: Հիմնային միջավայրում առաջանում է պիրիդինիումային անկայուն աղ (ունի

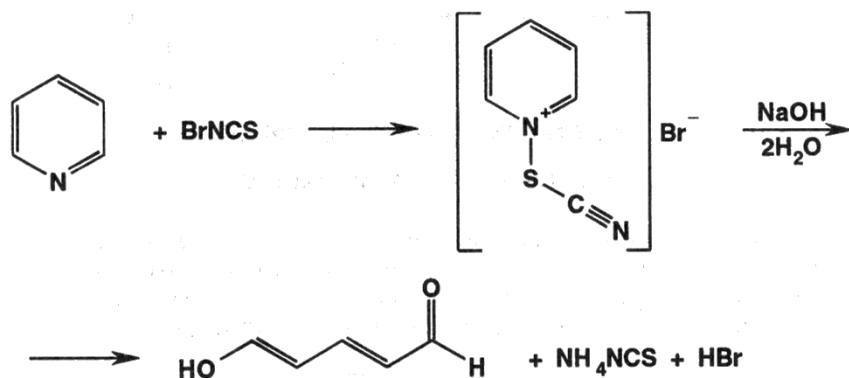
դեղին գունավորում), որը ցիկլի բացվելուց հետո առաջացնում է գորշ կամ կարմիր գույնի գլուտակոն ալդեհիդի ածանցյալ (պոլիմեթինային միացություն), այնուհետև գունավորումն աստիճանաբար անհետանում է, քանի որ առաջացած նյութը հիդրոլիզվում է՝ առաջացնելով գլուտակոն ալդեհիդ (դեղին գույնի) և 2,4-դինիտրոանիլին՝



• Գլուտակոն ալդեհիդը կարելի է հայտնաբերել նաև՝ փոխազդելով առաջնային ամինների հետ (հիմնականում կիրառվում է անիլին), որի հետ ալդեհիդն առաջացնում է կոնդենսացված գունավոր արգասիք (Շիֆի հիմք)՝

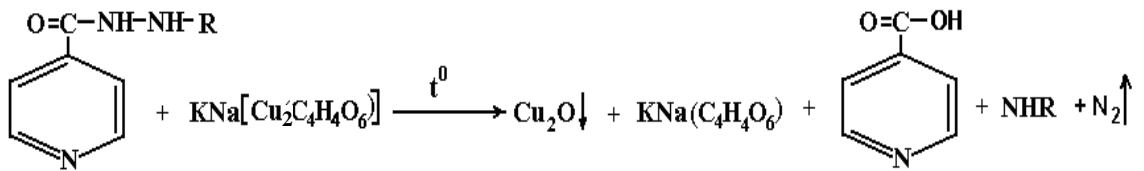


Ինչպես արդեն նշվեց, ռեակցիան բրոմոտոդանի կամ քլորոտոդանի հետ ընթանում է նման եղանակով՝



➤ Որպես երրորդային ազոտ պարունակող միացություն՝ նիալամիդը փոխազդում է ֆոսֆորմոլիբդենային թթվի և ուրիշ ընդհանուր ակալոիդային նստեցնող ազդանյութերի հետ:

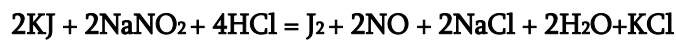
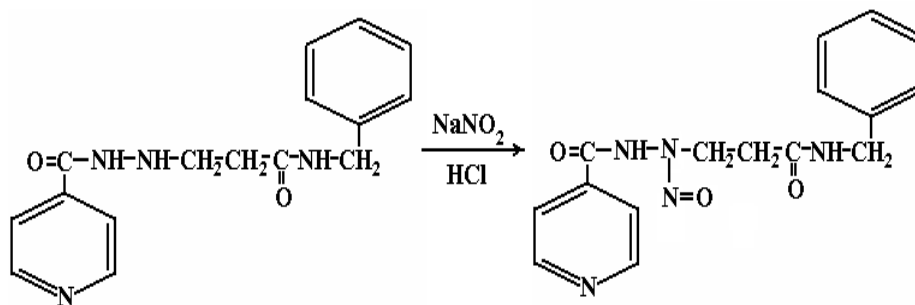
➤ Հիդրազինի մնացորդի շնորհիվ նիալամիդն ունի վերականգնիչ հատկություն և փոխազդում է Ֆելինգի ազդանյութի հետ հիմնային միջավայրում, նկատվում է գազի պղպջակների անջատում և Cu_2O աղյուսակարմիր նստվածքի առաջացում՝



➤ Նիալամիդի իսկությունը կարելի է հաստատել ՈԻՄ մարզում բնորոշ կլանումով:

Քանակական որոշումը

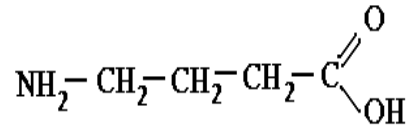
➤ Կատարվում է նիտրիտաչափական եղանակով՝ թթվային միջավայրում տիտրելով 0,1Ն նատրիումի նիտրիտի լուծույթով (առաջանում է նիտրոզո միացություն): Ներքին ինդիկատորը տրոպեոլին 00 և մեթիլենային կապույտի խառնուրդն է: Հնարավոր է նաև օգտագործել արտաքին ինդիկատոր՝ յոդ-օսլայական թուղթ, որը տիտրանտի ավել կաթիլից կապտում է՝



➤ Նիալամիդի քանակը որոշվում է նաև սպեկտրալուսաչափական եղանակով 267 նմ մարզում:

ՆՈՈՏՐՈՊ ԴԵՂԵՐ

Ամինալոն (Aminalonus)

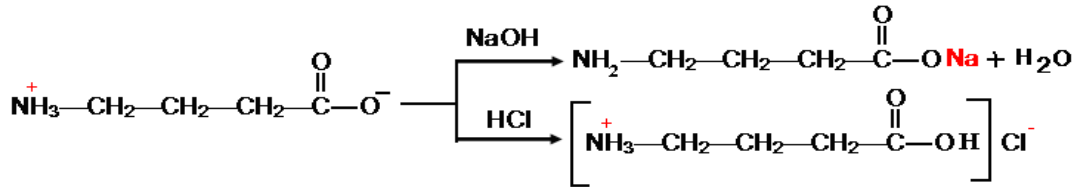


γ-ամինակարազաթթու (ԳԱԿԹ)

Սպիտակ, յուրահատուկ թույլ հոտով խոնավածուծ բյուրեղային փոշի է, հալման ջերմաստիճանը 200-205°C է, հեշտությամբ լուծվում է ջրում, անլուծելի է էթանոլում և մյուս օրգանական լուծիչներում:

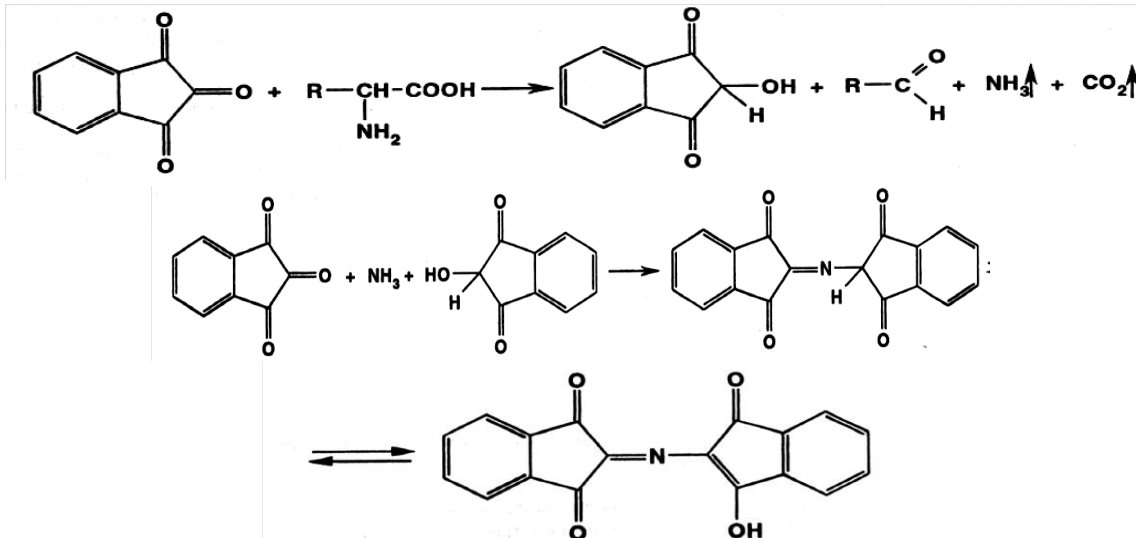
Քիմիական հատկությունները

Ինչպես և բոլոր ամինաթթուները, ամինալոնն ունի ամֆոտեր հատկություններ, չեզոք միջավայրում, ինչպես նաև պինդ վիճակում դրսևորվում է որպես ցվիտեր իոն, այդ պատճառով հալվում է բարձր ջերմաստիճանում՝ 200-205°C (իսկության որոշման եղանակներից մեկն է), լուծվում է թթուներում և հիմքերում:

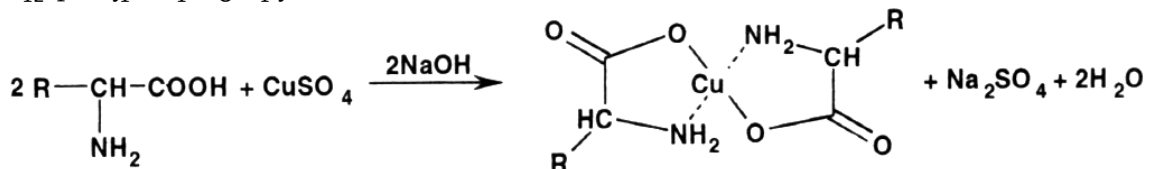


Իսկությունը

➤ Որպես ամինաթթու՝ փոխազդում է նինհիդրինի հետ (չնայած նինհիդրինի ռեակցիան բնորոշ է հիմնականում α-ամինաթթուներին, սակայն ԳԱԿԹ-ը նույնպես առաջացնում է այս ռեակցիան), առաջանում է կապտամանուշակագույն կոմպլեքս միացություն՝

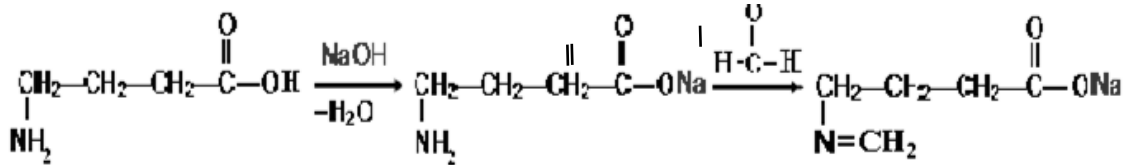


➤ Պղնձի սուլֆատի հետ հիմնային միջավայրում առաջացնում է մուգ կապույտ կոմպլեքսային միացություն:



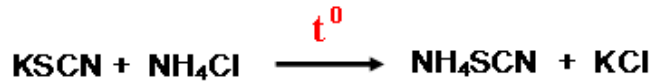
➤ Ալլոքսանի հետ ջրային բաղնիքի վրա տաքացնելիս դիմեթիլֆորմամիդի միջավայրում ամինալոնն առաջացնում է մորու վառ գույն:

➤ Ամինալոնի կարբոքսիլ խումբը, որը ցուցաբերում է թթվային հատկություն, նատրիումի հիդրոքսիդի լուծույթով չեզոքացնելուց հետո մոլեկուլում առկա ամինախմբի հաշվին ուժեղանում է դեղի հիմնային հատկությունը և ֆենոլֆտալեինի առկայությամբ լուծույթը դառնում է վարդագույն: Ֆորմալդեհիդի լուծույթ ավելացնելիս պաշարվում է ամինախումբը՝ ազոմեթինային խմբի առաջացումով, վերանում է հիմնային հատկությունը և լուծույթը անգունանում է (Սերենսի եղանակ):

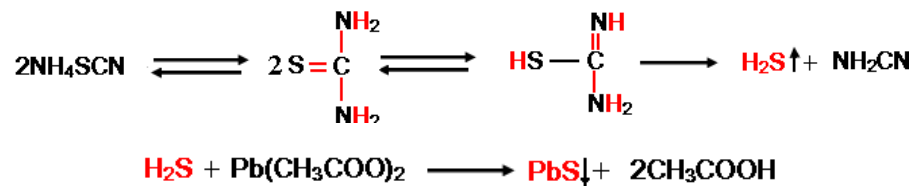


➤ Որպես ամինալոնի յուրահատուկ իսկության ռեակցիա օգտագործվում է տաքացման պայմաններում նրա փոխազդեցությունը կալիումի ռոդանիդի հետ:

Մխենատիկորեն ընթացող ռեակցիան կատարվում է ամոնիումի քլորիդի և կալիումի ռոդանիդի փոխազդեցությամբ՝



Հետագա տաքացումից ամոնիումի ռոդանիդը վերախմբավորվում է թիոնիլմիզանյութի, որի իզոմեր տեսակը քայքայվում է՝ անջատելով H_2S , որն էլ փոխազդում է կապարի ալգետատի հետ՝ առաջացնելով սև գույնի կապարի սուլֆիդ.



Քանակական որոշումը

➤ Որոշվում է լուսագունաչափությամբ՝ ալլոքսանի հետ փոխազդեցությունից առաջացած գունավոր արգասիքի հիման վրա:

➤ Ամինալոնի քանակական որոշման համար կիրառվում է Կելդալի եղանակը:

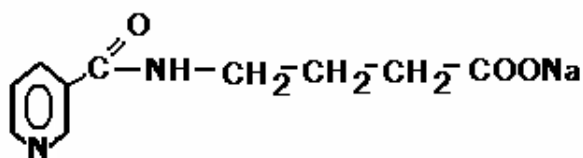
➤ Կիրառվում է ֆորմոլային տիտրումը. ամինալոնի ամինախումբը ֆորմալդեհիդով պաշարելուց հետո այն տիտրվում է 0.1N նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով՝ ֆենոլֆտալեինի առկայությամբ:

➤ Որոշվում է նաև թթվահիմնային տիտրումով անջուր սառցային քացախաթթվի միջավայրում, տիտրանտը՝ 0.1N HClO_4 , ինդիկատորը՝ բյուրեղային մանուշակագույնը:

Թողարկվում է որպես հաբեր:

Պիկամիլոն

Picamilonum



N-նիկոտինիլ- γ -կարազաթթվի նատրիումական աղ

Սպիտակ, անհոտ հիգրոսկոպիկ բյուրեղային փոշի է, հեշտությամբ լուծվում է ջրում, լուծվում է էթանոլում, գործնականորեն անլուծելի է էթերում և քլորոֆորմում:

Իսկությունը

Այս դեղի իսկության եղանակները կարելի է բաժանել հետևյալ ռեակցիաների՝

1. պիրիդինային ցիկլին բնորոշ,
2. ամինաթթվային հատվածին բնորոշ,
3. յուրահատուկ:

1. Պիրիդինային ցիկլին բնորոշ ռեակցիաները

➤ Կիտրոնաթթվի և քացախախաթթվի անհիդրիդի հետ հալելիս առաջանում է մանուշակագույն գունավորում:

➤ Ցինկեի ռեակցիան՝ պիրիդինային ցիկլի ճեղքումը նատրիումի հիդրօքսիդի սպիրտային լուծույթում 2,4-դինիտրոքլորբենզոլով, բրոմոտոլանով կամ քլորոտոլանով:

➤ Ալկալոիդային նստեցնող ազդանյութերի հետ (Լյուգոլ, Դրագենդորֆ, Մայեր և այլն) փոխազդելով՝ առաջանում են կոմպլեքսային միացություններ:

2. Ամինաթթվի հատվածին բնորոշ ռեակցիա

Պիկամինոլից հիմնային միջավայրում տաքացման պայմաններում անջատվում է ԳԱԿԹ, որը կարելի է հայտնաբերել իրեն բնորոշ ռեակցիաներով, մասնավորապես նինհիդրինով:

3. Յուրահատուկ ռեակցիաներ

➤ Նատրիում իոնի որոշումը՝ անգույն բոցի դեղին գունավորմամբ, ինչպես նաև ցինկուրանիլացետատով:

➤ Պիկամիլոնը առաջացնում է բնորոշ կլանումներ լույսի ՈՒՄ մարզում:

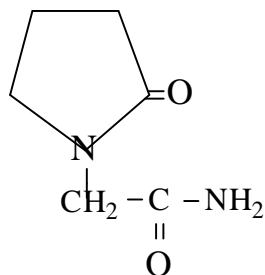
Քանակական որոշումը

Քանակապես որոշվում է թթվահիմնային տիտրումով սառցային քացախաթթվի և քացախաթթվի անհիդրիդի անջուր միջավայրերում, տիտրանտը՝ 0.1Մ քլորաթթու, ինդիկատորը՝ բյուրեղային մանուշակագույնը:

Թողարկվում է որպես հաբեր:

Պիրացետամ

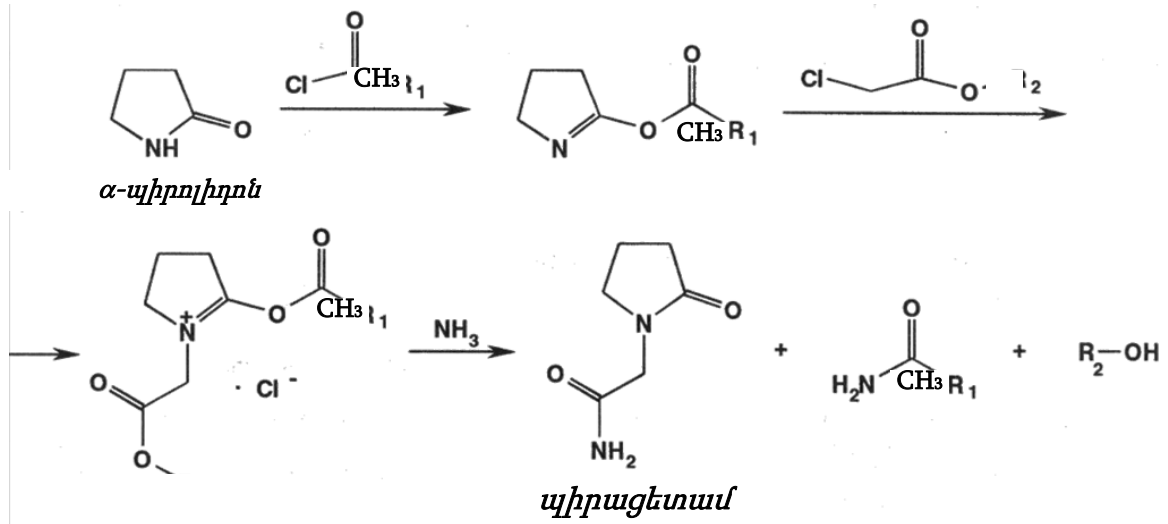
Piracetam



2-օքսո-1-պիրրոլիդին-ացետամիդ

Սպիտակ, անհոտ բյուրեղային փոշի է, հալման ջերմաստիճանը 151-155°C է, հեշտությամբ լուծվում է ջրում, լուծվում է էթանոլում, քիչ է լուծվում քլորոֆորմում և անլուծելի է էթերում:

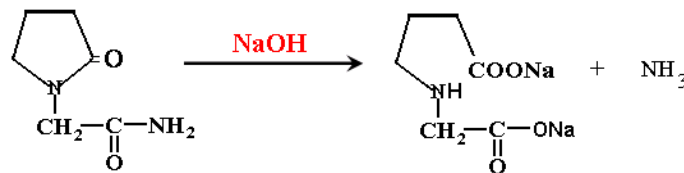
Սինթեզի սկզբնականությունն է α -պիրոլիդոնը, որը դժվարությամբ է ակիլանում ըստ ազոտի ատոմի, այդ պատճառով էլ պիրացետամի սինթեզն իրականացվում է նրա լակտիմային էսթերի միջոցով փոխազդելով քլորբացախաթթվի էսթերի հետ:



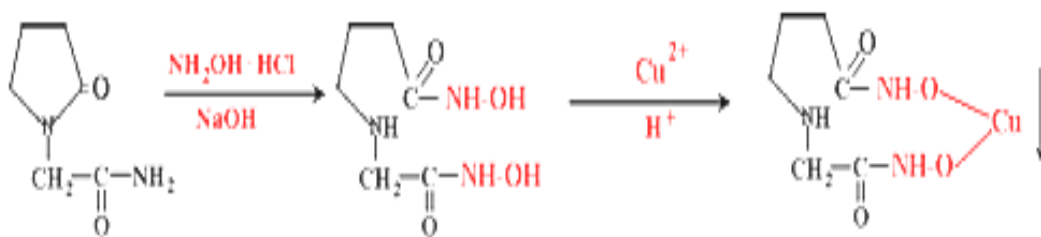
Քիմիական հատկությունները

Իր կառուցվածքով պիրացետամը լակտամ է և ամիդ:

➤ Հիմնային միջավայրում հիդրոլիզելիս կատարվում է ցիկլի ճեղքում, և միաժամանակ ամիդային խմբի հաշվին առաջանում է ամոնիակ, որը կարելի է հայտնաբերել հոտով կամ թաց կարմիր լակմուսի թղթի կապտացումով.



➤ Որպես լակտամ և որպես ամիդ՝ պիրացետամը, փոխազդելով հիդրօքսիլամինի լուծույթի հետ՝ հիմնային միջավայրում, և պղնձի աղի առկայությամբ՝ թթվային միջավայրում, առաջացնում է պղնձի հիդրօքսամատ (հիդրօքսամային ռեակցիա):



➤ Պիրացետամի իսկությունը կարելի է հաստատել նաև ԻԿ և ՈՒՄ սպեկտրալուսաչափությամբ:

➤ Դեղաձևերում պիրացետամը հաստատվում է գունավոր ռեակցիաներով՝ ինդոֆենոլի առաջացումով, որը ստացվում է՝ պիրացետամը փոխազդելով նատրիումի հիպոքլորիտի և ֆենոլի ազդանյութերի հետ հիմնային միջավայրում, որից հետո լուսազունաչափությամբ 630նմ մարզում կատարվում է պիրացետամի իսկության և քանակական որոշումը:

Քանակական որոշումը

Քանակապես որոշվում է Կելդալի եղանակով՝ հիմնային հիդրոլիզից անջատված ամոնիակի քանակությամբ:

Թողարկվում է որպես հաբեր, դեղապատիճներ, հատիկներ (օշարակ պատրաստելու համար), ներարկման համար՝ սրվակներ: Այն մի շարք կոմբինացված դեղերի, օրինակ՝ «Ֆեզամ» դեղի բաղադրության մեջ է:

Ամփոփիչ հարցեր

- Ո՞ր նյութերով են սինթեզվում իմիպրամինի հիդրոքլորիդը:
- Ո՞ր ազդանյութերով է հաստատվում իմիպրամինի հիդրոքլորիդը և ո՞ր եղանակներով է որոշվում նրա քանակը:
- Ո՞ր նյութերով է սինթեզվում ամփոփապտիլինի հիդրոքլորիդը:
- Ո՞ր ազդանյութերով է հաստատվում ամփոփապտիլինի հիդրոքլորիդը և ո՞ր եղանակներով է որոշվում նրա քանակը:
- Ո՞ր ազդանյութերով է որոշվում ֆտորիդ իոնը ֆլուոքսետինի հիդրոքլորիդում:
- Վերլուծե՛լ ֆլուոքսետինի հիդրոքլորիդի թթվահիմնային տիտրումը անջուր միջավայրում:
- Որո՞նք են նիալամիդի սինթեզի համար անհրաժեշտ նյութերը:
- Ո՞ր ազդանյութերով է որոշվում պիրիդինային ցիկլը նիալամիդում և պիկամիլոնում:
- Ո՞ր ազդանյութերով է հաստատվում նիալամիդի վերականգնիչ հատկությունը:
- Վերլուծե՛լ նիալամիդի քանակական վերլուծությունը նիտրիտաչափական եղանակով:
- Ինչպիսի՞ ազդանյութերով են հաստատվում ամինալոնի իսկությունը և քանակական պարունակությունը՝ ըստ նրա քիմիական հատկությունների:

Թեստային առաջադրանքներ

1. Ո՞րն է ամինալոնի իսկությունը հաստատող ազդանյութը.

ա. KMnO_4 լուծույթը

բ. ալլոքսանը, դիմեթիլֆորմամիդը, t°

գ. NaNO_2 , HCl լուծույթը

դ. H_2O_2 լուծույթը

2. Ո՞ր եղանակով է քանակապես որոշվում ամինալոնը.

ա. նիտրիտաչափության

բ. Կելդալի

գ. կոմպլեքսաչափության

դ. բրոմատաչափության

3. Ո՞ր ազդանյութով պիկամիլոնում չի որոշվում պիրիդինի օղակը.

ա. կիտրոնաթթվի և քացախաթթվի անհիդրիդի հետ հալելիս

բ. 2,4-դինիտրոքլորբենզոլով, OH^- սպիրտային լուծույթ

գ. քլորոռոդանով

դ. խիտ H_2SO_4

4. Ո՞ր եղանակով է իրականացվում պիրացետամի քանակական որոշումը.

ա. թթվահիմնային տիտրումով անջուր միջավայրում՝ դիմեթիլֆորմամիդում

բ. բրոմատաչափությամբ

գ. Կելդալի

դ. կշռային

5. Ո՞ր ազդանյութով է որոշվում պիկամիլոնի մոլեկուլում ամինաթթվային հատվածքը.

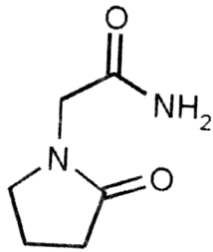
ա. նինհիդրինով (հիմնային հիդրոլիզից հետո)

բ. ակալոիդային նստեցնող ազդանյութերով

գ. 2,4-դինիտրոքլորբենզոլով, OH^-

դ. H_2O_2 լուծույթով

Լաբորատոր աշխատանք N5



Պիրացետամ

Piracetam

Նկարագրությունը

Անհոտ բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 151-155°C է: Հեշտ է լուծվում ջրում, էթանոլում, քիչ է լուծվում

քլորոֆորմում, չի լուծվում եթերում:

Իսկությունը

➤ 0,1գ պատրաստուկը լուծել 1մլ 10%-անոց նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթում և ավելացնել 2մլ հիդրօքսիլամինի հիդրոքլորիդի և 1մլ պղնձի սուլֆատի լուծույթներ: Առաջանում է կանաչ գունավորում, որը հետո փոխվում է նարնջագույնի:

➤ 0,3գ պատրաստուկին ավելացնել 2մլ 10%-անոց նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթ և 1մլ երկաթի (III) քլորիդի լուծույթներ. առաջանում է մուգ շագանակագույն նստվածք, որը լուծվում է խիտ աղաթթվում:

➤ 0,1գ պատրաստուկը լուծել 1մլ 10%-անոց նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթում և տաքացնել ջրային բաղնիքում: Անջատվում է ամոնիակ, որը որոշվում է հոտով և կարմիր լակմուսի կապտումով:

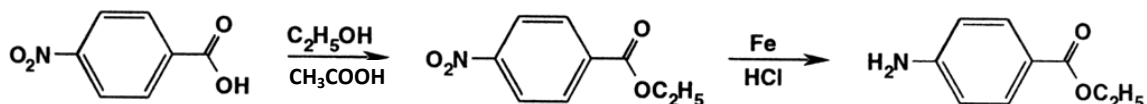
ՏԵՂԱՅԻՆ ԱՆԶԳԱՅԱՑՆՈՂ ԴԵՂԵՐ

Պարաամինաբենզոյաթթվի էսթերների դեղերն են՝ բենզոկաինը (անեսթեզին), պրոկաինի (նովոկաին) և տետրակաինի հիդրոքլորիդները (դիկաին):

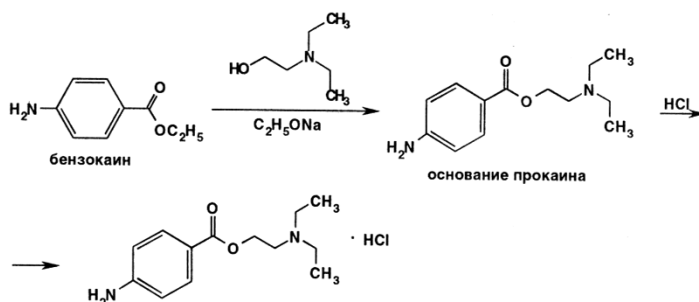
Դեղը	Քիմիական կառուցվածքը	Բնութագիրը
Benzocaine-բենզոկաին, անեսթեզին		Անհոտ, սպիտակ բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 89-92°C է:
Procaine hydrochloride-պրոկաինի հիդրոքլորիդ, նովոկաին		Անհոտ, անգույն բյուրեղներ կամ սպիտակ բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 154-158°C է:
Tetracaine hydrochloride-տետրակաինի հիդրոքլորիդ, դիկաին		Անհոտ, սպիտակ բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 147-150°C է:

Ստացումը

Բոլոր նշված դեղերի սկզբնաղբյուրը պ-նիտրոբենզոյաթթուն է, որը ստացվում է պ-նիտրոտոլուոլը օքսիդացնելով: Անեսթեզինը սինթեզվում է էսթերիֆիկացնելով պ-նիտրոբենզոյաթթուն էթիլսպիրտով, հետագայում ստացված էսթերը վերականգնվում է երկաթի միջոցով՝ քացախաթթվի միջավայրում (արդյունաբերական եղանակ):



Նովոկաինի ստացման ամենապարզ եղանակն անեսթեզինի վերաէսթերացումն է β-դի-էթիլամինաէթանոլով նատրիումի ալկոհոլատի առկայությամբ:



Ֆիզիկական հատկությունները:

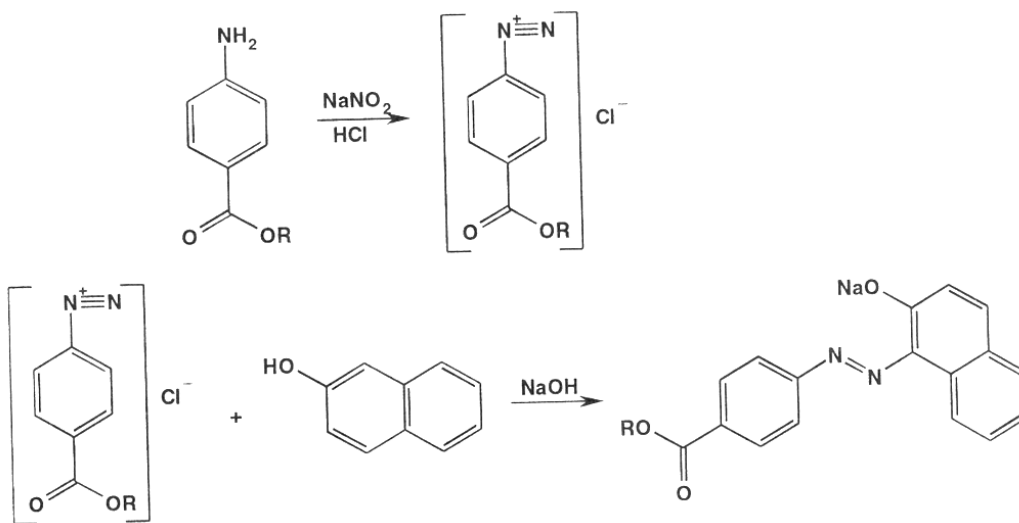
Պարաամինաբենզոյաթթվի էսթերները որոշակի հալման ջերմաստիճանով սպիտակ բյուրեղային անհոտ փոշիներ են: Անեսթեզինը վատ է լուծվում ջրում: Այն թույլ հիմք է, նրա աղերը անկայուն են և հեշտությամբ հիդրոլիզվում են: Նովոկաինը, դիկաինը, որոնք հիդրոքլորիդներ են, լավ լուծվում են ջրում: Բոլոր դեղերը լավ են լուծվում սպիրտում: Անեսթեզինը հեշտությամբ լուծվում է քլորոֆորմում և էթերում: Նովոկաինը և դիկաինը վատ

են լուծվում քլորոֆորմում և գրեթե չեն լուծվում էթերում: Այսպիսով, անէսթեզինը կարելի է տարբերել մյուս պ-ամինաբենզոյաթթվի ածանցյալներից ֆիզիկական հատկություններով:

Վերլուծման եղանակները

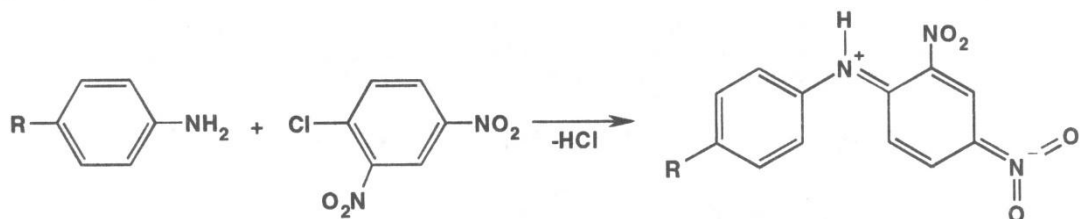
Իսկությունը

Պ-ամինաբենզոյաթթվի էսթերների դեղերը՝ անէսթեզինը, նովոկաինը, որոնց մոլեկուլներում առկա է առաջնային արոմատիկ ամինախումբը, մասնակցում են դիագնոստացման և ազոգուզակցման ռեակցիաներին: Որպես ազոանյութեր վերցվում են աղաթթվային նատրիումի նիտրիտի լուծույթը, β-նավթոլի հիմնային լուծույթը և ստացվում է ազոներկ:

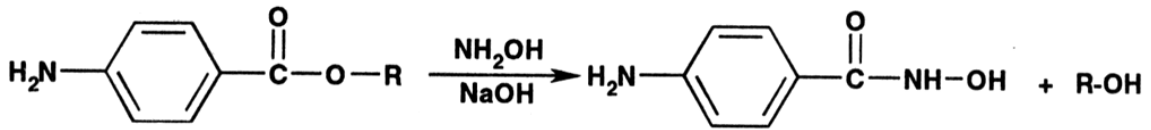


Դիկաինը նման ռեակցիաներ չի տալիս, քանի որ նրա մոլեկուլը պարունակում է երկրորդային արոմատիկ ամինախումբ: Այս ռեակցիայով դիկաինը կարելի է տարբերել այս խմբի մյուս դեղերից:

➤ Բենզոկաինի և պրոկաինի հիդրոքլորիդները, պարունակելով արոմատիկ առաջնային ամին, հիմնային միջավայրում տաքացման պայմաններում փոխազդում են 2,4-դինիտրոբենզոլի հետ՝ առաջացնելով դեղնասարնջագույն խինտիդային միացություն:

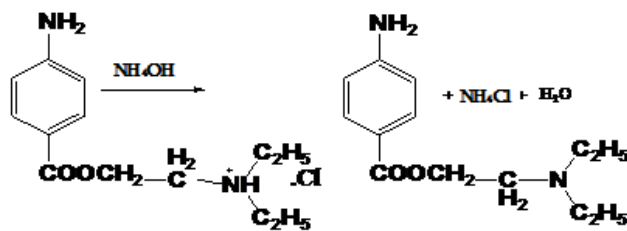


➤ Անէսթեզինը, դիկաինը և նովոկաինը (բարդ էթերներ են), փոխազդելով հիդրօքսիլամինի հետ հիմնային միջավայրում, որից հետո երկաթի (III) քլորիդի հետ թթվային միջավայրում, առաջացնում են գունավոր երկաթի հիդրօքսամատներ՝ անէսթեզինը կարմրագորշ, իսկ նովոկաինը՝ բալի գույն:



➤ Նովոկաինի, դիկաինի հիդրոքլորիդներին բնորոշ է քլոր իոնների հայտնաբերման ռեակցիան արծաթի նիտրատի լուծույթով:

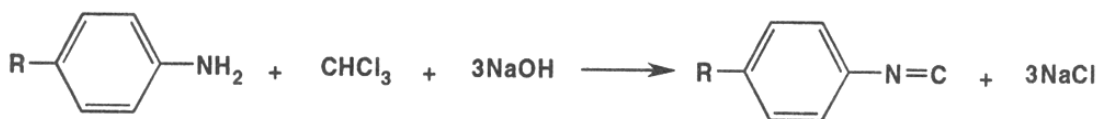
➤ Նույն դեղերի լուծույթների փոխազդեցությունից ամոնիումի հիդրօքսիդի լուծույթի հետ առաջանում է նստվածք (դեղի հիմնային ձևը) և որոշվում է նրա հալման ջերմաստիճանը:



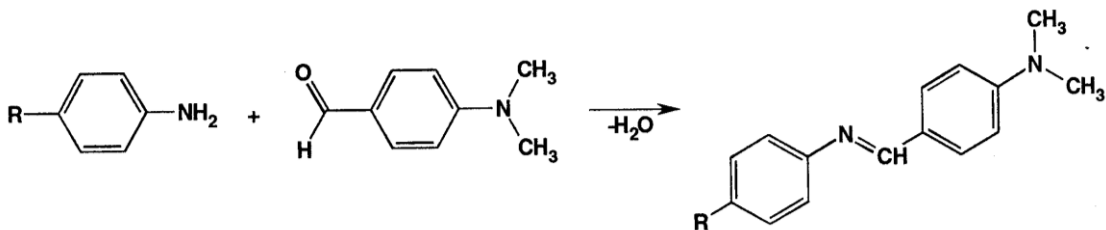
➤ Դեղերը կարող են տարբերակվել ակալոիդային նստեցնող ազդանյութերով՝ պիկրինաթթվով, սնդիկի քլորիդով, ֆոսֆորավոլֆրամային թթվով, ֆոսֆորամոլիբդենային թթվով և այլն:

➤ Դեղերի իսկությունը որոշվում է նաև հալոգենացման ռեակցիաներով՝ փոխազդելով բրոմաջրի, յոդի ազդանյութերի հետ: Դիկաինը, անեսթեզինը և նովոկաինը առաջացնում են դիբրոմ կամ դիյոդ ածանցյալներ (նստվածքներ):

➤ Արոմատիկ առաջնային ամին պարունակող դեղերը նատրիումի հիդրօքսիդի սպիրտային լուծույթի և քլորոֆորմի փոխազդեցությունից առաջացնում են սինաճ հոտով իզոնիտրիլներ:

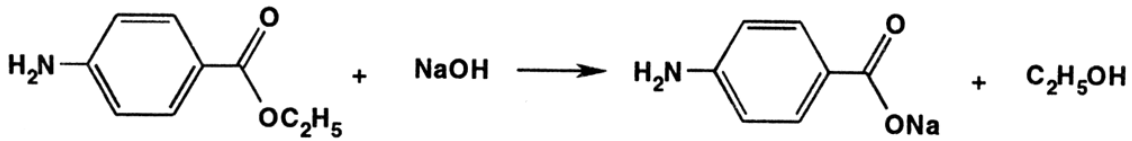


➤ Պ-դիմեթիլամինաբենալդեհիդի հետ առաջնային արոմատիկ ամինախումբ պարունակող պ-ամինոբենզոյական թթվի ածանցյալներն առաջացնում են Շիֆի դեղին կամ նարնջագույն հիմք:



➤ Մասնակի ռեակցիաները հիմնված են գունավոր կամ ջրում անլուծելի միացությունների առաջացման վրա: Անեսթեզինի դեպքում այդպիսի ռեակցիա է նրա հիդրոլիզը կծու ակալու լուծույթում (օճառացման ռեակցիա): Առաջացած էթիլսպիրտը կարելի է որոշել յուրահատուկ հոտով յոդֆորմի առաջացման ռեակցիայով: Բացի այդ,

Էթիլսպիրտը կարելի է որոշել խիտ ծծմբական թթվի առկայությամբ քացախաթթվի հետ փոխազդեցության շնորհիվ առաջացած էթիլացետատի յուրահատուկ հոտով:



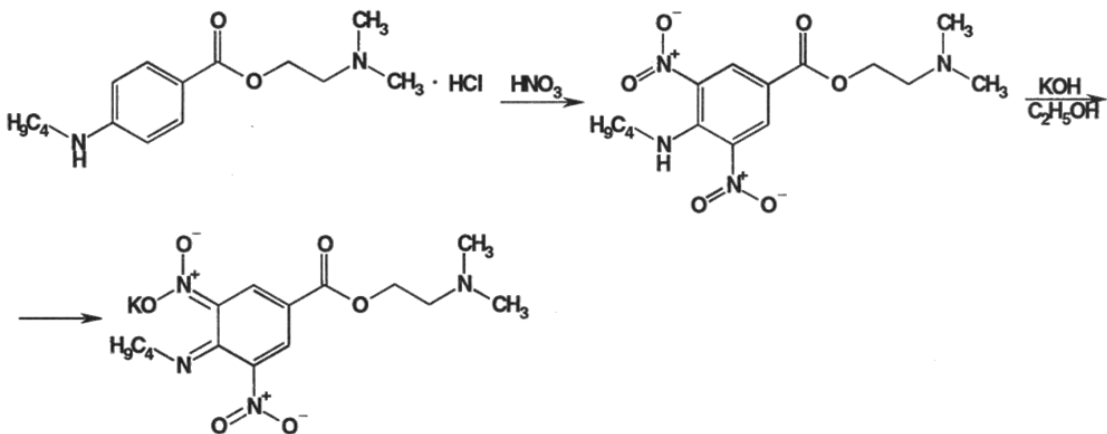
Նովոկաինը և դիկաինը նույնպես առաջացնում են օձառացման վերջնանյութեր, սակայն յոդոֆորմի առաջացման ռեակցիան բացասական է:

➤ Պ-ամինաբենզոյական թթվի էթերներն օքսիդանում են՝ առաջացնելով գունավոր կամ անգույն միացություններ: Օրինակ՝ անեսթեզիներ (բենզոկաինը) թթվային միջավայրում 5%-անոց քլորամինի լուծույթով արագ օքսիդանում է՝ առաջացնելով կարմրանարնջագույն միացություն, որը զատվում է եթերով: Իսկ ծծմբական և ազոտական թթուների խառնուրդով բենզոկաինը առաջացնում է դեղնականաչ գունավորում, որը ջրի և նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթի ավելացումից հետո դառնում է կարմիր:

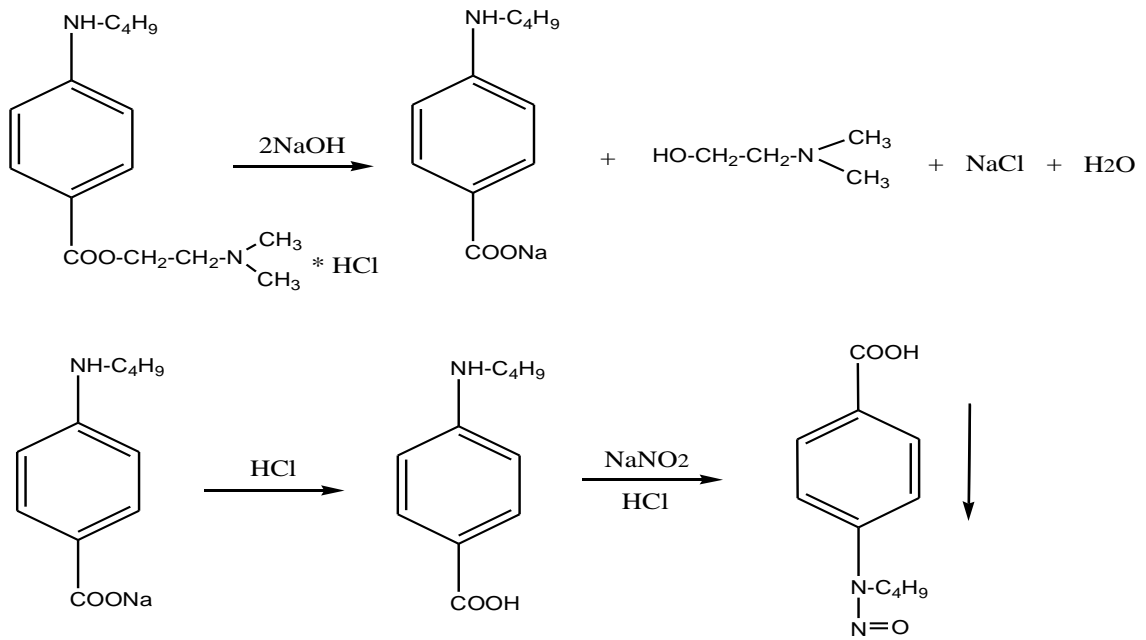
• Պրոկաինի հիդրոքլորիդը պերհիդրոլով և խիտ ծծմբական թթվով օքսիդնալուց առաջանում է յասամանագույն միացություն: Իսկ ծծմբական և ազոտական թթուների խառնուրդով տաքացնելու դեպքում առաջանում է կարմրանարնջագույն միացություն:

• Տետրակաինի հիդրոքլորիդի համար յուրահատուկ ռեակցիա է նրա փոխազդեցությունը կալիումի յոդատի հետ ֆոսֆորական թթվի միջավայրում տաքացման պայմաններում օքսիդացումից առաջացած մանուշակագույն միացությունը: Բենզոկաինը և պրոկաինի հիդրոքլորիդը այս ռեակցիան չեն առաջացնում: Նշված ռեակցիան կիրառվում է տետրակաինի հիդրոքլորիդի քանակության որոշման ժամանակ լուսագունաչափության եղանակով:

➤ Դիկաինը՝ որպես երկրորդային ամին պարունակող, խիտ ազոտական թթվի և կալիումի հիդրօքսիդի սպիրտային լուծույթի հետ տաքացնելիս առաջացնում է արնակարմիր գունավորում (Վիտալի Մորենի ռեակցիա): Ռեակցիան հիմնված է դիկաինի նիտրացման և օրթո-խինոիդային միացության կալիումական աղի առաջացման վրա: Նովոկաինը և անեսթեզիներ այս ռեակցիան չեն առաջացնում:



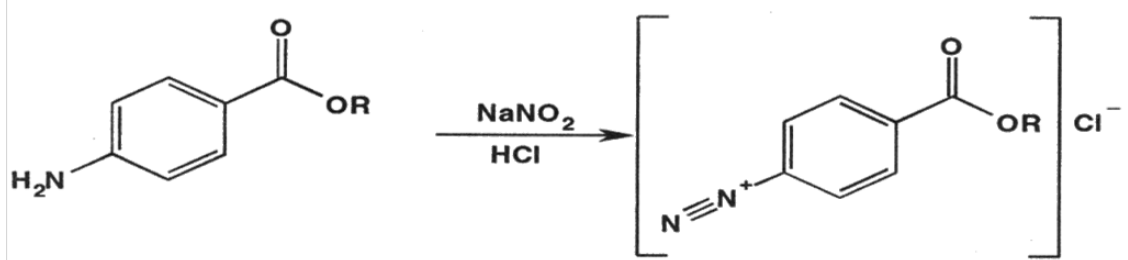
➤ Դիկաինը կարելի է տարբերակել նաև հիմնային հիդրոլիզից առաջացած արգասիքներով: Թթվեցնելիս առաջանում է պ-բուրիլամինաբենզոյաթթվի սպիտակ նստվածք, որը լուծվում է աղաթթվի ավելցուկում: Մտացված լուծույթին նատրիումի նիտրիտ ավելացնելիս որպես նստվածք առաջանում է բուրիլամինաբենզոյաթթվի N-նիտրոգումիացությունը:



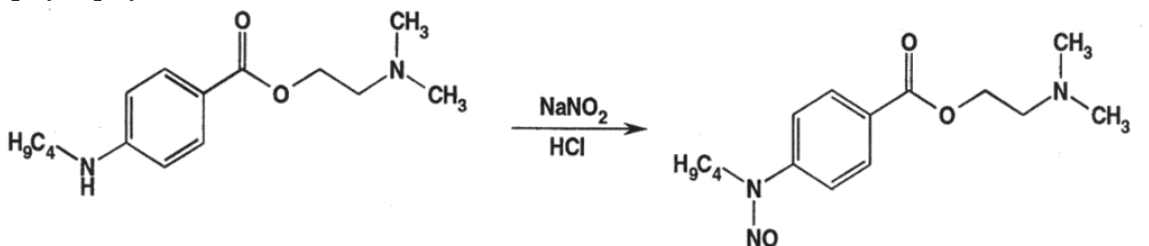
➤ Բենզոկախինը յոդի լուծույթի հետ թթվային միջավայրում (առանց տաքացման) առաջացնում է պոլիյոդիդի շագանակագույն նստվածք:

Քանակական որոշումը:

Պ-ամինաբենզոյաթթվի էսթերների քանակական որոշման համար կիրառվում է նիտրիտաչափական եղանակը: Անեսթեզինը և նովոկաինը տիտրվում է նատրիումի նիտրիտի աղաթթվային լուծույթով, առաջանում են նշված դեղերի դիագոնիումիային աղերը, իսկ դիկալինը երկրորդային ամինի հաշվին նույն տիտրանտով տիտրելիս առաջացնում է N-նիտրոզոմիացություն: Տիտրումը պետք է կատարել դանդաղ, քանի որ դիագոնիումիային աղերի առաջացման համար ժամանակ է անհրաժեշտ:

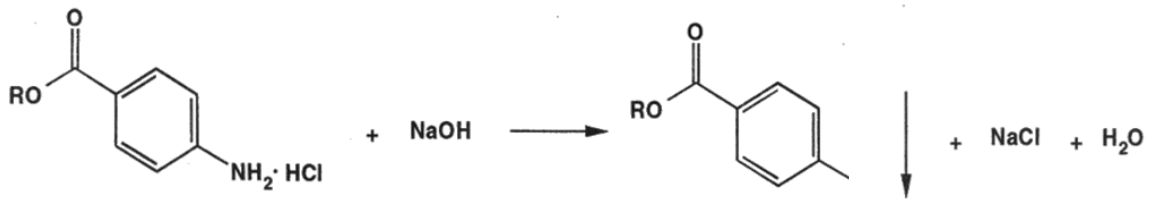


Համարժեքության կետը դիկալինի, նովոկալինի տիտրման ժամանակ որոշվում է արտաքին ինդիկատորների միջոցով, օրինակ՝ յոդ-օսլայական թուղթ: Համարժեքության կետում յոդ-օսլայական թղթի վրա անջատվում է յոդ, որը օսլայի հետ առաջացնում է կապույտ գույն:

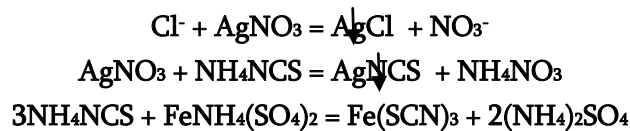


Նիտրիտաչափության դեպքում պ-ամինաբենզոյաթթվի էսթերների համարժեքության կետը որոշվում է նաև պոտենցիաչափությամբ կամ օգտագործելով ներքին ինդիկատորներ՝ չեզոք կարմիր, տրոպեոլին 00-ի և մեթիլեն կապույտի խառնուրդ և այլն:

➤ Այն դեղերը, որոնք հիդրոքլորիդներ (նովոկաին, դիկաին) են, կարող են քանակապես որոշվել ըստ կապված աղաթթվի՝ չեզոքացմամբ քլորոֆորմի առկայությամբ:

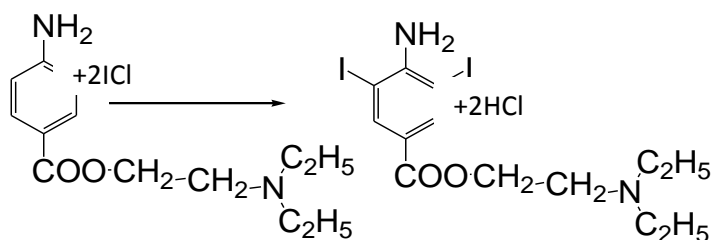
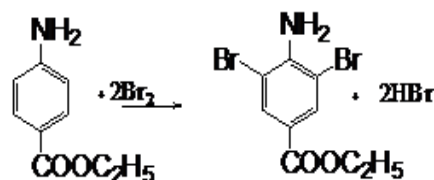
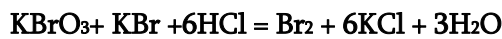


➤ Հնարավոր է նաև որոշել արգենտաչափությամբ՝ ըստ քլորիդ իոնի (Ֆուլգարդի եղանակ)



Արծաթաչափական տիտրումը, պայմանավորված քիմիական հատկություններով, կարող է իրականացվել ուղղակի և հետադարձ եղանակներով: Ուղղակի արծաթաչափության դեպքում համարժեքության կետը կարելի է որոշել՝ որպես ինդիկատոր օգտագործելով կալիումի քրոմատը (Մոռի եղանակ) կամ ադսորբցիոն ինդիկատորներ (Ֆայանսի եղանակ): Հետադարձ արծաթաչափության դեպքում ինդիկատոր է երկաթամոնիումային շիբը (երկաթի ամինիումի սուլֆատ), իսկ արծաթի նիտրատի ավելցուկը տիտրվում է ամոնիումի ռոդանիդի լուծույթով:

➤ Հայտնի են նաև բրոմատաչափական և յոդքլորաչափական եղանակները անեսթեզինի և նովոկաինի քանակական որոշման համար, որոնք հիմնված են դիբրոմ և դիյոդ ածանցյալների առաջացման վրա:



Քանակական որոշումը կատարվում է կալիումի յոդիդի առկայությամբ, և անջատված յոդը տիտրվում է նատրիումի թիոսուլֆատի լուծույթով (օսլայի առկայությամբ):

➤ Պ-ամինաբենզոյական թթվի էսթերների քանակը որոշվում է նաև սպեկտրալուսաչափությամբ, էքստրակցիոն-ֆոտոչափությամբ և լուսագունաչափությամբ (կատարվում են հիդրօքսամային կամ ազոներկի առաջացման ռեակցիաներ):

➤ Պրոկաինի և տետրակաինի հիդրոքլորիդների քանակը կարելի է որոշել անուղղակի կոմպլեքսաչափությամբ:

➤ Քանակական որոշման համար կիրառվում է նաև թթվահիմնային տիտրում սառցային քացախաթթվի, մրջնաթթվի կամ քացախաթթվի անհիդրիդի միջավայրում՝ տիտրելով 0.1 Մ-անոց քլորաթթվով: Համարժեքության կետը որոշվում է տեսողականով կամ պոտենցիալաչափությամբ:

Անէսթեզիկը, նովոկաինը և դիկաինը կիրառվում են որպես տեղային անզգայացնողներ: Անէսթեզիկը նշանակվում է որպես 5-10%-անոց քուրքներ, յուղային լուծույթներ, մոմիկներ, նաև որպես 0.25-0.3 գ հաբեր, փոշիներ: Նովոկաինը մեծ կիրառություն ունի ինֆիլտրացիոն և ողնուղեղային անզգայացման համար որպես 0,25-0,5%-անոց ջրային լուծույթ, որը ներարկվում է ե/մ, ն/մ: Դիկաինը նովոկաինից ավելի ուժեղ է, բայց մոտ տասն անգամ տոքսիկ է նովոկաինից, այդ պատճառով այն Ա խմբի դեղերի ցուցակում է և կիրառվում է օֆթալմոլոգիայում և օտոռինոլարինգոլոգիայում մակերեսային անզգայացման համար որպես 0,5-2%-անոց լուծույթ, ինչպես նաև որպես 0.3%-անոց լուծույթ պերիդուրալ անէսթեզիայի համար:

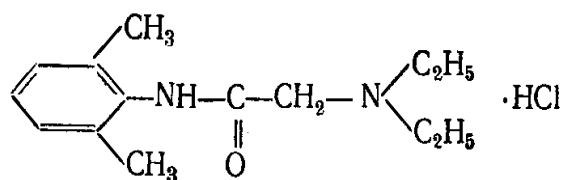
Հետագայում ուսումնասիրվեցին մի շարք միացություններ, որոնցում ամինասպիրտի մնացորդը վերածվեց ամինաթթվայինի, իսկ արոմատիկ համակարգի թթվային մնացորդը՝ սպիրտայինի:

Այս դեպքում ստացվում է կարծես մոլեկուլի միջին հատվածի «շրջում»: Մոլեկուլի այս հիմնական բաղադրիչների փոփոխությունը չի ազդում մոլեկուլի ածխածնային կմախքի վրա. երկու դեպքում էլ այն պարունակում է բարդ եթերային խումբ և երրորդային ամինախումբ: Սակայն էսթերի մոլեկուլի բաղադրիչ մասերն արմատապես իրարից տարբերվում են. մի դեպքում ամինախմբի կրիչը սպիրտն է, մյուս դեպքում՝ թթուն: Այս միացությունները պայմանականորեն կարելի է անվանել «շրջված» բարդ եթերային խմբավորումով միացություններ: Պարզվեց, որ սպիրտային և թթվային խմբերի տեղափոխումից տեղային անզգայացնող ազդեցությունը պահպանվում է, սակայն փոքրանում է խոլինոլիտիկ ակտիվությունը և տոքսիկականությունը:

«Շրջված» եթերային խմբավորումով բարդ եթերները գործնականում դեռ չեն կիրառվում, սակայն մեծապես կիրառվում են դրանց ամիդները: Մոլեկուլում նման փոփոխությունը հանգեցրեց նրան, որ նրանք ավելի դժվարությամբ են ենթարկվում հիդրոլիզի, ավելի կայուն են: Այս խմբի և բենզոլական թթվի ածանցյալների միջև խաչաձև զգայունություն չի առաջանում:

Այս խմբից լայնորեն օգտագործվում է լիդոկաինը (կսիլոկաին), որը դուրս է մղում նովոկաինին կիրառությունից:

Լիդոկաինի հիդրոքլորիդ

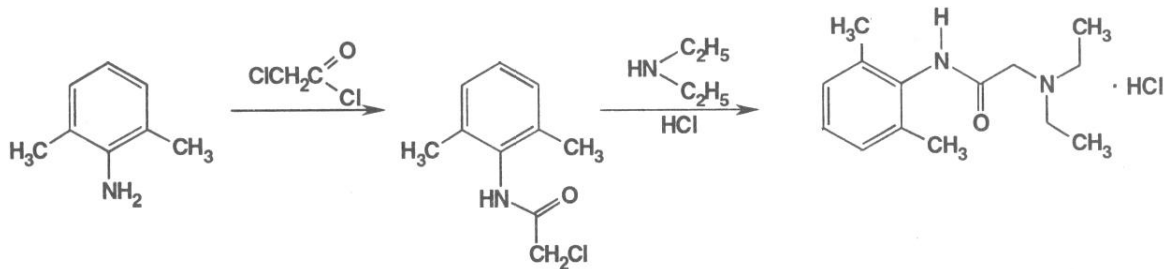


Դիէթիլամինա - 2,6 - դիմէթիլացետանիլիդի հիդրոքլորիդ

Լիդոկաինի հիդրոքլորիդը լավ է լուծվում ջրում: Անզգայացնող ակտիվության թե՛ ուժով թե՛ տևողությամբ գերազանցում է նովոկաինին: Ի տարբերություն նովոկաինի՝ կարելի է կիրառել մակերեսային անզգայացման համար, չի գրգռում հյուսվածքները: Լուծույթները

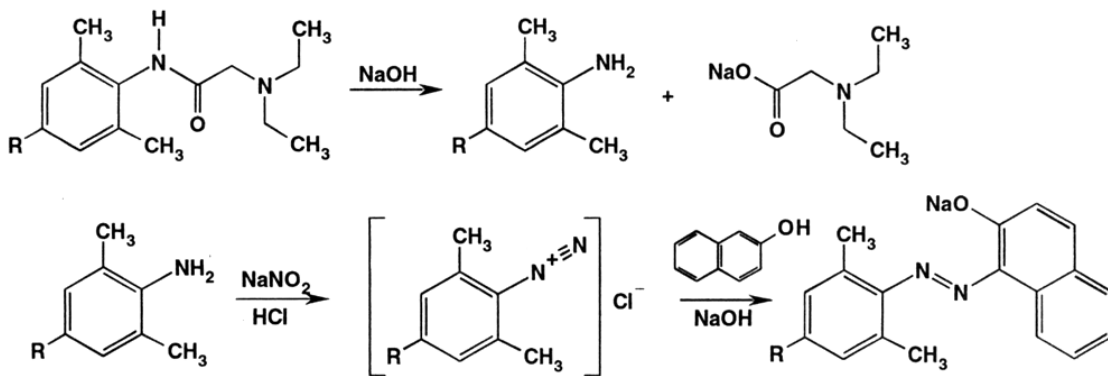
կայուն են պահելիս և նույնիսկ երկարատև եռացման պայմաններում ուժեղ թթուների և հիմքերի հետ չեն քայքայվում: Ալերգիկ երևույթներ հազվադեպ են առաջացնում, թունավորությունը պայմանավորված է կոնցենտրացիայով: Թունավորման ախտանշաններն են գլխապտույտը, արյան ճնշման անկումը:

Լիդոկաինի սինթեզն իրականացվում է 2,6-դիմեթիլանիլինի (քսիլիդին) և քլորացետիլ-քլորիդի կոնդենսացմամբ (հալած նատրիումի ացետատի առկայությամբ): Առաջանում է N-քլորացետիլ 2,6-քսիլիդին, որը, դիէթիլամինի հետ փոխազդելով առաջացնում է լիդոկաին, վերջինիս աղաթվի հետ՝ լիդոկաին հիդրոքլորիդ:



Իսկությունը

➤ Լիդոկաինի հիդրոքլորիդի պիրոլիզից նաև հիմնային կամ թթվային հիդրոլիզից ստացված սկզբնանյութը՝ 2,6-դիմեթիլանիլինը, առաջացնում է ազոներկ (դիազոտացման և ազոզուգակցման ռեակցիաներ):



➤ Լիդոկաինի հիդրոքլորիդում քլորիդ իոնը որոշվում է արծաթի նիտրատի ազդանյութով:

➤ Լիդոկաինի հիդրոքլորիդը հաստատվում է նաև ԳՀԿ (գազ հեղուկային քրոմատագրությամբ):

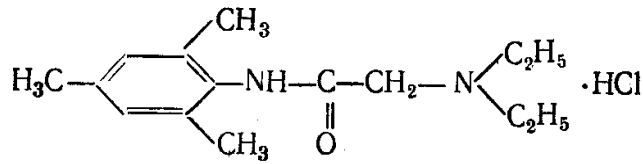
Քանակական որոշումը

➤ Կատարվում է չեզոքացման եղանակով՝ ջուր-սպիրտային միջավայրում տիտրելով 0.1Մ նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով, ինդիկատորը՝ ֆենոլֆտալեին:

➤ Որոշում են նաև արգենտաչափությամբ՝ քլորիդ իոնի հաշվին (Ֆոլգարդի եղանակ),

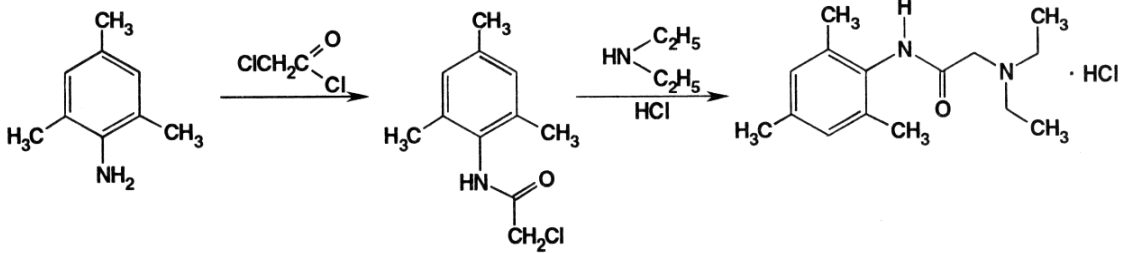
➤ թթվահիմնային տիտրումով՝ մրջնաթթվի և քացախաթթվի անհիդրիդի խառնուրդի միջավայրում: Տիտրանտը քլորաթթուն է, ինդիկատորը՝ բյուրեղային մանուշակագույնը:

Տրիմեկաին



դիէթիլամինա - 2,4,6-էոմէթիլացետանիլիդի հիդրոքլորիդ

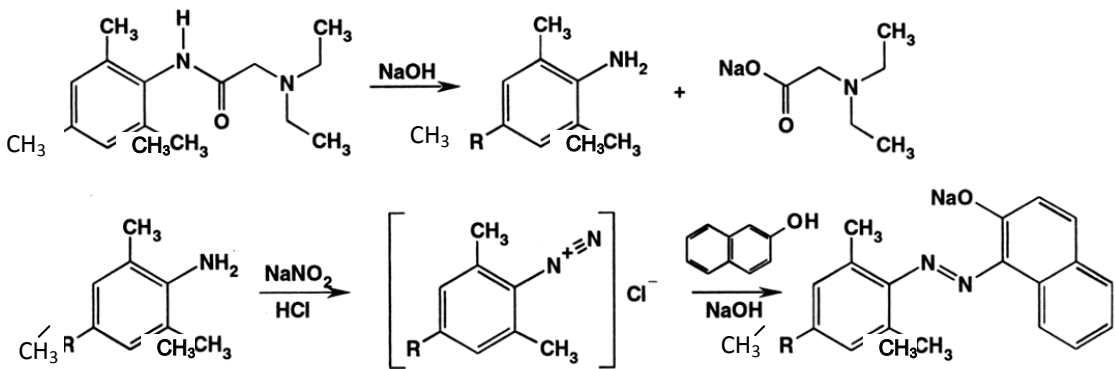
Տրիմեկաինը 2,4,6-էոմէթիլացետանիլիդի ածանցյալ է և սինթեզվում է լիդոկայինի նման, սակայն 2,6-դիմէթիլանիլինի փոխարեն վերցվում է 2,4,6 տրիմէթիլանիլին:



Տրիմեկաինը սպիտակ, թույլ դեղնավուն երանգով փոշի է, հալման ջերմաստիճանը 139-142°C է: Հեշտությամբ լուծվում է ջրում, էթանոլում, քլորոֆորմում, գործնականորեն անլուծելի է եթերում:

Իսկությունը

➤ Տրիմեկաինի հիդրոքլորիդի պիրոլիզից նաև հիմնային կամ թթվային հիդրոլիզից ստացված սկզբնանյութը՝ 2,4,6-էոմէթիլանիլինը, առաջացնում է ազոներկ (դիագոտացման և ազոգուզակցման ռեակցիաներ):



➤ Տրիմեկաինի հիդրոքլորիդի հաստատումը և տարբերակումը պրոկաինից և տետրակաինից կատարվում է նաև միկրոբյուրեղացման եղանակով՝ առարկայական ապակու վրա խառնելով դեղի 1 կաթիլը 0.1ն կալիումի բիքրոմատի և ծծմբական թթվի հետ: 5-10 րոպե հետո առաջանում են ասեղնաձև բյուրեղներ, որոնք հավաքվում են փնջերի նման:

➤ Տրիմեկաինի հիդրոքլորիդի մյուս տարբերակիչ եղանակը տաքացման պայմաններում պղնձի սուլֆատի և խիտ ծծմբական թթվի խառնուրդում օքսիդանալն է, իսկ սառեցնելուց և խիտ ամոնիակի լուծույթ ավելացնելուց հետո առաջանում է կապույտ գույն և ՈւՄ մարզում կարմրավարդագույն լուսածորում:

➤ Որոշվում է քլորիդ իոնը արծաթի նիտրատի լուծույթով:

➤ Տրիմեկաինը հաստատվում է նաև ՈւՄ-սպեկտրալուսաչափությամբ:

Տրիմեկաինի հիդրոքլորիդի քանակը որոշվում է՝

➤ թթվահիմնային տիտրումով՝ մրջնաթթվի և քացախաթթվի անհիդրիդի խառնուրդի միջավայրում. տիտրանտը քլորաթթուն է, ինդիկատորը՝ բյուրեղային մանուշակագույնը,

➤ չեզոքացման եղանակով՝ ջուր-սպիրտային միջավայրում. տիտրանտը՝ 0.1M նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթն է, ինդիկատորը՝ ֆենոլֆտալեինը,

➤ արգենտաչափությամբ (ըստ քլոր իոնի),

➤ ՈւՄ-սպեկտրալուսաչափությամբ,

➤ էքստրակցիոն լուսաչափությամբ:

Կիրառումը և պահպանումը: Բոլոր վերը նշված դեղերը պահվում են լավ փակվող դեղամաններում, չոր, լույսից պաշտպանված տեղում, սենյակային ջերմաստիճանում: Կիրառվում են 0.25-0.5%-անոց լուծույթները ինֆիլտրացիոն, իսկ 1-2%-անոց լուծույթները՝ հաղորդչական անոթայացման համար:

Ամփոփիչ հարցեր

- Ո՞ր նյութերով են սինթեզվում տեղային անզգայացնող դեղերը՝ բենզոկաինի և պրոկաինի հիդրոքլորիդը:
- Ֆունկցիոնալ ո՞ր խմբի հաշվին են բենզոկաինը և պրոկաինը մասնակցում դիագնոստացման և ազոգուզակցման ռեակցիաներին:
- Ո՞ր ռեակցիայով և ինչպիսի՞ ազդանյութերով է որոշվում էսթերային խումբը տեղային անզգայացնող դեղերում:
- Ո՞ր ազդանյութերով են հաստատվում անեսթեզիներ, նովոկաինը և դիկաինը:
- Ինչպիսի՞ ռեակցիաներով և ո՞ր ազդանյութերով է հնարավոր իրարից տարբերակել անեսթեզիներ, նովոկաինը և դիկաինը:
- Որո՞նք են պ-ամինաբեզոյաթթվի էսթերների քանակական որոշման եղանակները:
- Ո՞ր նյութերով են սինթեզվում դիալկիլամինաացետանիլիդի ածանցյալները՝ լիդոկաին և տրիմեկաին հիդրոքլորիդները:
- Ինչպիսի՞ ռեակցիաներով են հաստատում լիդոկաին և տրիմեկաին հիդրոքլորիդները:
- Ո՞ր եղանակով են հաստատվում և տարբերակվում տրիմեկաինի հիդրոքլորիդը պրոկաինից և տետրակաինից:
- Ո՞ր քանակական եղանակներով է որոշվում լիդոկաինի և տրիմեկաինի հիդրոքլորիդների քանակը:

Թեստային առաջադրանքներ

1. Պ- ամինաբենզոյաթթվի էսթերների դեղերից որո՞նք են առաջացնում ազոներկ.

1. անեսթեզիներ
2. դիկաինը
3. նովոկաինը
4. ամինազինը

ա) 1.3 բ) 2.3 գ) 3.4 դ) 1.2.3

2. Ո՞ր խմբի հաշվին է անեսթեզիներ առաջացնում երկաթի հիդրօքսամատ.

- ա. առաջնային ամինի
բ. էսթերային
գ. արոմատիկ
դ. երկրորդային ամինի

3. Ո՞ր ռեակցիաներով են որոշվում անեսթեզիներ և նովոկաինը.

1. դիագնոստացման և ազոգուզակցման
2. հիդրօքսամային
3. օձառացման
4. պիրոլիզի

ա) 1.2 բ) 2.3 գ) 1.2.3 դ) 3.4

4. Լիդոկաինի հիդրոքլորիդի պիրոլիզին սան հիմնային կամ թթվային հիդրոլիզից հետո առաջացած 2,6-դիմեթիլանիլինը n° ր՝ ռեակցիաներով և ազդանյութերով է որոշվում.

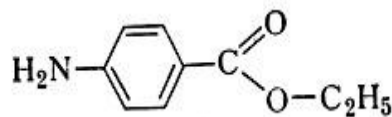
1. դիազոտացման և ազոգուզակցման
 2. NaNO_2 , HCl , β -նավտոլ, NaOH
 3. արծաթի նիտրատի լուծույթով
 4. ակլալու լուծույթով
- ա) 1.2.3 բ) 1.2 գ) 3.4 դ) 1.3.4

5. Տրիմեկաինի հիդրոքլորիդի արծաթաչափությունը կատարվում է ըստ՝

- ա. քլոր իոնի
- բ. առաջնային ամինախմբի
- գ. արոմատիկ
- դ. աղաթթվով

Լաբորատոր աշխատանք N6

Անեսթեզին



Anaesthesinum

Նկարագրությունը

Սպիտակ, անհոտ, թույլ դառը համով բյուրեղային փոշի է: Շատ քիչ է լուծվում ջրում, հեշտությամբ լուծվում է սպիրտում, եթերում և քլորոֆորմում:

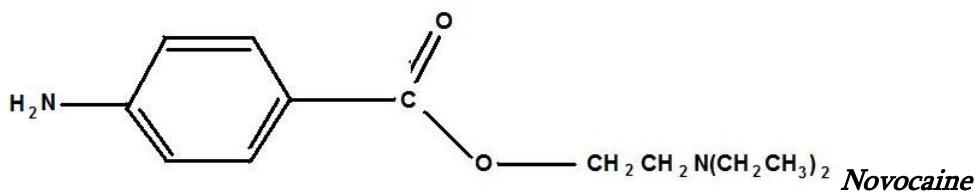
Իսկությունը

➤ 0,05գ պատրաստուկը լուծել 2մլ ջրում, ավելացնել 5 կաթիլ աղաթթու, 3 կաթիլ 0,1Ն նատրիումի նիտրիտի լուծույթ և թափահարել, որից հետո ավելացնել 3մլ 0,1Ն β -նավթոլի լուծույթ և 1մլ նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթ: Ստացվում է բալի գույնի կամ կարմրանարնջագույն նստվածք:

➤ Անեսթեզինի 0,05գ 5մլ նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթի հետ տաքացնելուց հետո ավելացնել 0,1ն յոդի լուծույթ այնքան ժամանակ, մինչև զգացվի առաջացած յոդոֆորմի հոտը:

➤ Անեսթեզինի 0,05գ լուծել 2մլ ջրում, ավելացնել 5 կաթիլ նոսր աղաթթու, 2մլ քլորոֆորմի լուծույթ և 2-3 բուլետից ավելացնել 2մլ եթեր և թափահարել: Եթերային շերտը գունավորվում է նարնջագույն:

Նովոկաին



Նկարագրությունը

Սպիտակ, անհոտ, դառը համով բյուրեղային փոշի կամ անգույն բյուրեղներ են: Հեշտ լուծվում է ջրում, սպիրտում, չի լուծվում քլորոֆորմում և եթերում:

Իսկությունը

➤ 2մլ պատրաստուկի լուծույթը թթվեցնում են 3 կաթիլ նոսր աղաթթվով, ավելացնում 3 կաթիլ 0,1ն նատրիումի նիտրիտի լուծույթ և թափահարում, որից հետո ավելացնում են 3մլ β-նավթոլի հիմնային լուծույթ. առաջանում է բալակարմիր գունավորում կամ կարմրամանուշակագույն նստվածք:

➤ 2մլ պատրաստուկի լուծույթին ավելացնում են 3 կաթիլ նոսր ծծմբական թթու և 1մլ 0,1ն կալիումի պերմանգանատի լուծույթ, որի մանուշակագույն գունավորումն անմիջապես անհետանում է:

➤ 2մլ պատրաստուկի լուծույթին ավելացնում են 0,5մլ 10%-անոց ալկալու լուծույթ. անջատվում է անգույն յուղանման նստվածք:

➤ 2մլ պատրաստուկի լուծույթին ավելացնում են 3 կաթիլ նոսր ազոտական թթու և 0,5մլ արծաթի նիտրատի լուծույթ: Առաջանում է սպիտակ շոռանման նստվածք, որը լուծվում է ամոնիակի լուծույթում:

ՈՉ ՍՏԵՐՈՒԴԱՅԻՆ ՀԱԿԱԲՈՐԲՈՔԱՅԻՆ ԴԵՂԵՐ

Ցավագրկողների այս դասը հակաբորբոքային, ինչպես նաև ցավագրկող ու ջերմ- իջեցնող հատկություններով մոտենում է ստերոիդային հորմոնալ դեղերին՝ կորտիզոնին, հիդրոկորտիզոնին, դեքսամեթազոնին և այլն:

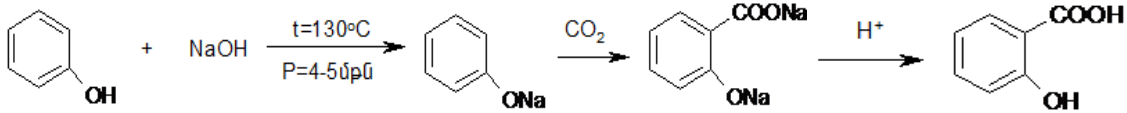
Դրանցից մի խումբ են կազմում սալիցիլատները:

Սալիցիլաթթուն բնության մեջ ազատ վիճակում *Cassia acutifolia* բույսի տերևներում է, երիցուկի ծաղիկներում:

Սակայն բնական պաշարները սալիցիլատների նկատմամբ բժշկության աճող պահանջները բավարարել չէին կարող:

1860 թ. սինթեզվեց սալիցիլաթթուն, 1869 թ.-ին՝ ացետիլսալիցիլաթթուն:

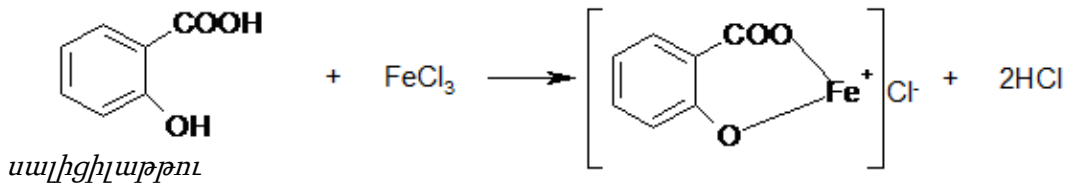
Ներկայումս սալիցիլաթթվի արդյունաբերական սինթեզն իրականացվում է Կուլբե- Շմիդտի եղանակով՝ ավտոկլավում (130°C, 4,5-5,0 մթն). չոր ֆենոլը, փոխազդելով համարժեք քանակով նատրիումի հիդրօքսիդի հետ, առաջացնում է նատրիումի ֆենոլատ, որն, ածխածնի դիօքսիդի հետ փոխազդելով, առաջացնում է սալիցիլաթթվի դինատրիումական աղ, իսկ վերջինս թթվային միջավայրում վերածվում է սալիցիլաթթվի:



Վերլուծման եղանակները

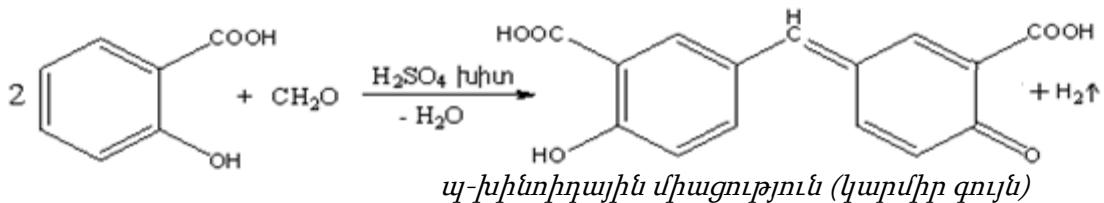
Իսկությունը

➤ Սալիցիլաթթուն *երկաթի (III) քլորիդի լուծույթի* հետ (pH 2-3) առաջացնում է մանուշակագույն երկաթի (III) մոնոսալիցիլատ, որն անհետանում է նոսր աղաթթվի չնչին քանակից: pH 3-8 առաջանում է կարմիր գույնի երկաթի (III) դիսալիցիլատ, իսկ pH 8-10-ում՝ դեղին եռալիցալատ: Առաջացած կոմպլեքսները քայքայվում են հանքային թթուների ավելացումից, գույներն անհետանում են, և առաջանում է սպիտակ սալիցիլաթթվի նստվածք:



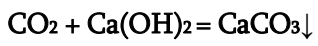
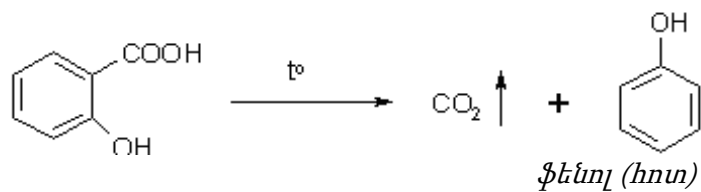
Սալիցիլատ իոնը փոխազդում է նաև ուրիշ ծանր մետաղների աղերի հետ: Արծաթի նիտրատի լուծույթի հետ առաջանում է սպիտակ նստվածք:

➤ Սալիցիլաթթուն խիտ ծծմբական թթվի առկայությամբ ֆորմալդեհիդի հետ (Մարկի ազդանյութ) առաջացնում է աուրինային ներկ:

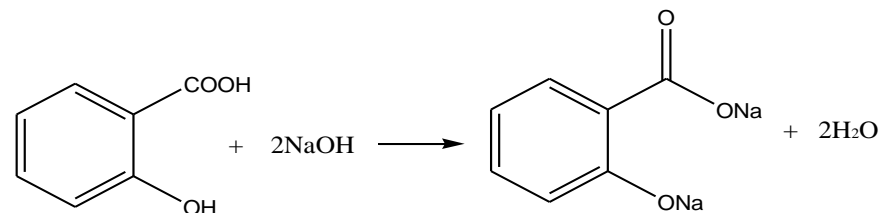


➤ Սալիցիլաթթուն շիկացնելիս կամ օրգանական թթուների աղերի (նատրիումի ցիտրատ կամ ացետատ) բյուրեղների հետ, Na₂CO₃-ի կամ խիտ ծծմբական թթվի հետ

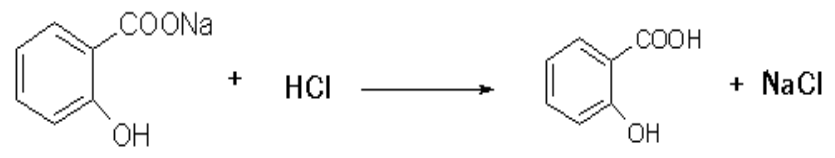
տաքացնելիս ենթարկվում է դեկարբօքսիլացման՝ վերածվելով ֆենոլի (զգացվում է հոտը) և ածխածնի դիօքսիդի, որը կրաջրի միջով անցկացնելիս առաջացնում է օպալեսցենտում.



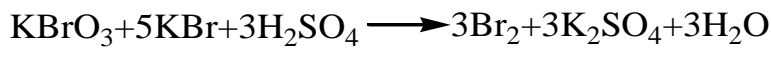
- Սալիցիլաթթուն հաստատվում է **հալման ջերմաստիճանով** 156-161°C:
 - Նատրիումի սալիցիլատի իսկությունը հաստատվում է նատրիում իոնին բնորոշ ռեակցիաներով՝ անգույն բոցի դեղին գունավորումով և ցինկ-ուրանիլացետատով:
 - Նատրիումի սալիցիլատի լուծույթը, չեզոքացնելով քլորջրածնական թթվով, առաջանում է սալիցիլաթթվի նստվածք, որը ֆիլտրում է, անջատվում, լվացվում և որոշվում է հալման ջերմաստիճանը (156-161°C): Առաջացած սալիցիլաթթուն հաստատվում է նաև վերը նշված ռեակցիաներով:
 - Նատրիումի սալիցիլատը, ունենալով ազատ ֆենոլային խումբ, փոխազդում է երկաթի (III) քլորիդի լուծույթի հետ առաջացնելով՝ կարմրամանուշակագույն երկաթի սալիցիլատ: Պղնձի սուլֆատի լուծույթի հետ առաջացնում է կանաչ գույնի պղնձի սալիցիլատ:
 - Սալիցիլաթթուն և նատրիումի սալիցիլատը տաքացման պայմաններում խիտ ծծմբական թթվի և մեթանոլի հետ առաջացնում են յուրահատուկ սուր հոտով մեթիլսալիցիլատ:
 - Նատրիումի սալիցիլատը դեղաձևերում որոշվում է ԻԿ սպեկտրալուսաչափությամբ:
- Քանակապես** սալիցիլաթթուն որոշվում է ալկալիչափությամբ՝ էթանոլի միջավայրում տիտրելով 0,1Մ նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով, ինդիկատորը ֆենոլֆտալեինն է՝

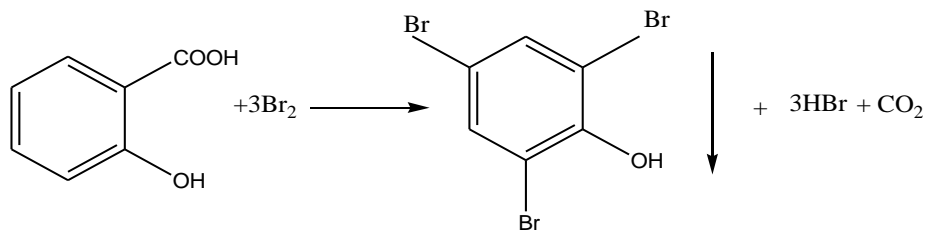


➤ Նատրիումի սալիցիլատի քանակը որոշվում է չեզոքացման եղանակով (ացիդաչափություն): Լուծույթը տիտրվում է քլորաջրածնական թթվով եթերի միջավայրում, խառը ինդիկատորի առկայությամբ՝ մեթիլ օրանժ և մեթիլենային կապույտ:



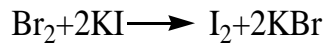
➤ Սալիցիլաթթվի և նատրիումի սալիցիլաթթվի քանակները որոշվում են նաև բրոմատաչափությամբ.



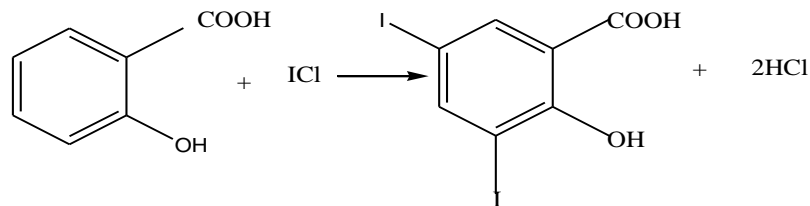


2,4,6-էռբրումֆենոլ

Բրոմի ավելցուկը որոշվում է յոդաչափությամբ՝ կալիումի յոդիտի լուծույթի առկայությամբ: Անջատված յոդը տիտրվում է նատրիումի թիոսուլֆատի լուծույթով՝ օսլայի լուծույթի առկայությամբ:



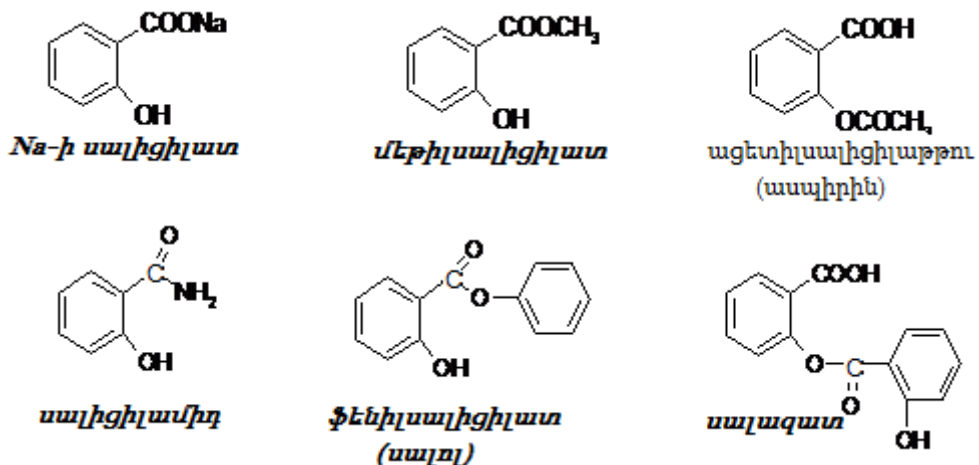
➤ Նշված դեղերի քանակները որոշվում են նաև յոդթլորաչափությամբ:



Յոդացումը սալիցիլաթթվի (ֆենոլային խմբի հաշվին) կատարվում է օրթո և պարա դիրքերում: ICl-ի ավելցուկը փոխազդում է ավելացված կալիումի յոդիտի լուծույթի հետ, անջատվում է յոդ, որը տիտրվում է 0,1N նատրիումի թիոսուլֆատի լուծույթով՝ օսլայի լուծույթի առկայությամբ:



Սալիցիլաթթվի ածանցյալներն են՝



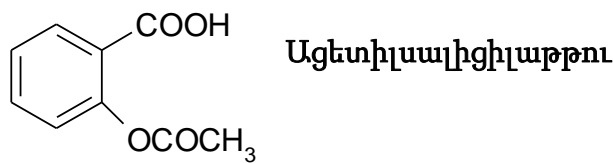
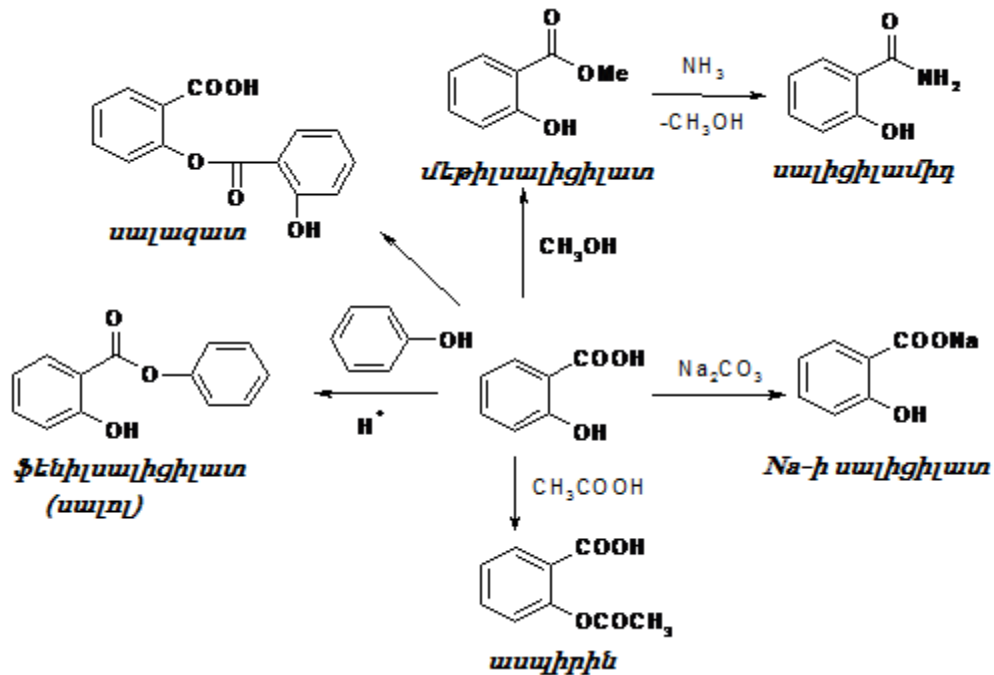
Սալիցիլաթթվի ածանցյալները ստանալու նպատակը եղել է ստամոքսի թթվային միջավայրում կայուն, լորձաթաղանթի վրա չազդող և աղիքներում հիմնային միջավայրում հիդրոլիզվող դեղ ստանալը, որի արդյունքում առաջանում է սալիցիլաթթուն՝ հականեխիչ, ջերմիջեցնող ու հակաբորբոքային ազդեցությամբ: Սալոլի դեպքում անջատվում է նաև ֆենոլ, որը ճնշում է աղիքների ախտածին միկրոֆլորան:

Այս սկզբունքը հայտնի է որպես Նենցկու սալոլի սկզբունք:

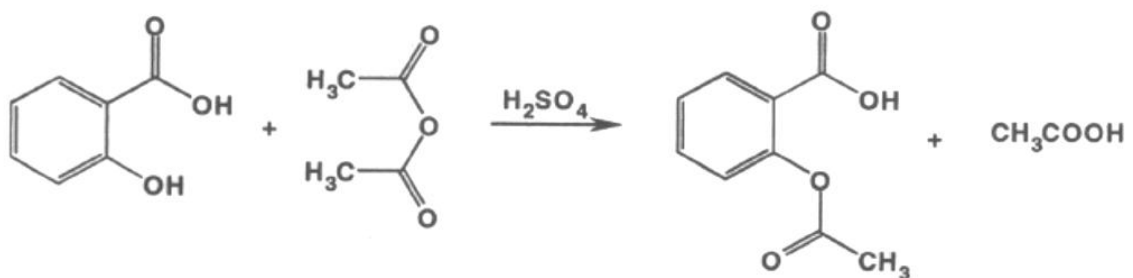
Տրոհման արգասիքները օրգանիզմից մասնակիորեն արտաքսվում են երիկամներով՝ հականեխելով միզատար ուղիները: Այս սկզբունքից ելնելով՝ որոշ դեղանյութեր պատում են սալուով՝ դրանք մինչև աղիքները հասցնելու ու ազդեցությունը մեծացնելու նպատակով:

Օրթո-ացետօքսիբենզոյաթթուն (ասպիրին) թույլ թթվային համով, քացախաթթվին բնորոշ հոտով կամ անհոտ, սպիտակ բյուրեղային փոշի է կամ անգույն ասեղնաձև բյուրեղներ: Հալվում է 135°C-ում:

Կայուն է չոր օդում, իսկ խոնավությունից հիդրոլիզվում է սալիցիլաթթվի ու քացախաթթվի առաջացմամբ: Քիչ է լուծվում ջրում (1:300), հեշտ՝ սպիրտում (1:5): Ալկալիների ու կարբոնաթթուների լուծույթում քայքայվում է:



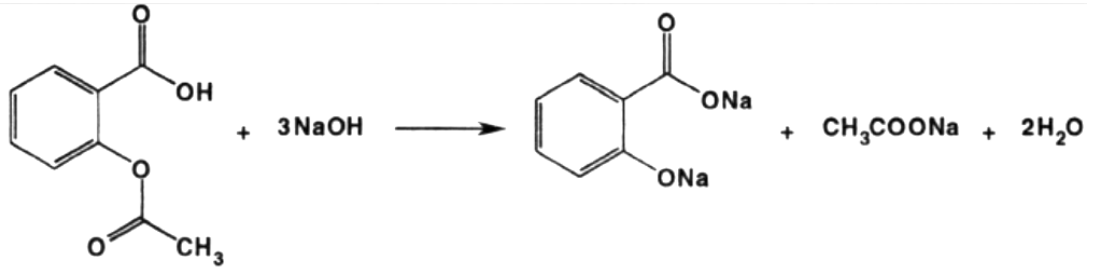
Ստացվում է՝ տաքացնելով սալիցիլաթթվի, քացախանիդրիդի և խիտ ծծմբական թթվի խառնուրդը: Արդյունքը վերաբյուրեղացվում է որևէ ոչ ջրային օրգանական լուծիչով:



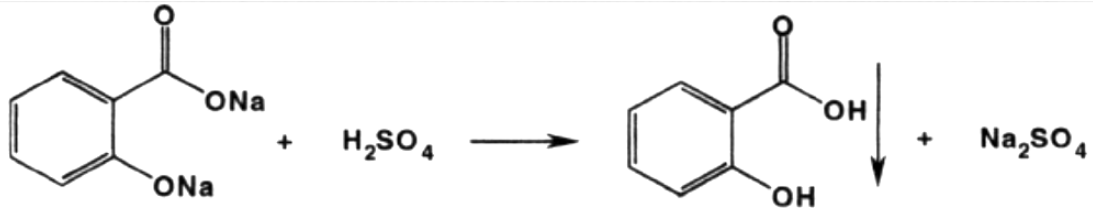
Իսկությունը

➤ Ացետիլսալիցիլաթթուն հաստատվում է ԻԿ-սպեկտրալուսաչափությամբ՝ 4000-400սմ⁻¹ մարզում և ՈՒՄ մարզում քլորոֆորմի միջավայրում 260-350սմ մարզում:

➤ Ացետիլսալիցիլաթթվի հիմնային հիդրոլիզից առաջացած նյութերը որոշվում են՝

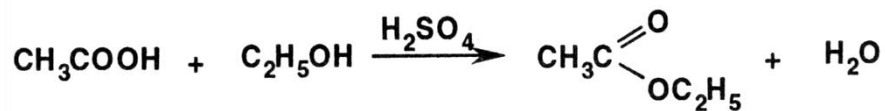


• նուր ծծմբական թթվով թթվեցնելիս առաջանում է սալիցիլաթթվի սպիտակ նստվածքը, որը ֆիլտրելուց, լվանալուց և չորացնելուց հետո հաստատվում է՝



- երկաթի (III) քլորիդի լուծույթով (մանուշակագույն),
- հալման ջերմաստիճանով (156-161°C),
- մրջնալդեհիդով ծծմբական թթվի միջավայրում:

Ֆիլտրատում պարունակվող քացախաթթվին ավելացվում է էթանոլ և խիտ ծծմբական թթու. առաջանում է յուրահատուկ հոտով քացախաթթվի էթիլ էսթեր.



➤ Ացետիլսալիցիլաթթուն որոշվում է նաև 2%-անոց 4-ամինաանտիպիրինով և կալիումի հեքսացիանոֆերատ (III)-ի հետ քլորոֆորմի միջավայրում:

➤ Ացետիլսալիցիլաթթվի թթվային հիդրոլիզից (խիտ ծծմբական թթու և ջուր) առաջանում է քացախաթթու, որը որոշվում է հոտով, և սալիցիլաթթու, որն էլ որոշվում է մրջնալդեհիդի լուծույթի ավելացումից առաջացած վարդագույնով:

Քանակական որոշումը

➤ Չեզոքացման եղանակով. պատրաստուկը լուծում են 8-10°C սառեցված սպիրտում, որ այն չհիդրոլիզվի, և տիտրում են 0,1N NaOH-ով, ինդիկատոր՝ ֆենոլֆտալեին:

➤ Ացետիլսալիցիլաթթվի քանակը որոշվում է նաև հիմնային հիդրոլիզից (t°C) հետո՝ նատրումի հիդրօքսիդի լուծույթի ավելցուկը տիտրելով 0,5 N քլորաջրածնական թթվով:

➤ Ցերիումաչափությամբ. տիտրանտ՝ ցերիումի սուլֆատ (IV). դեղը կարող է օքսիդանալ մինչև գլուտարաթթու, մրջնաթթու և այլ ալիֆատիկ թթուներ:

➤ ՈւՄ-սպեկտրալուսաչափությամբ (նախապես կատարելով հիմնային հիդրոլիզ):

Ղեղաբանական հասկությունը՝ ցավազրկող, հակաբորբոքային, ջերմիջեցնող, հակաազդեգանտային:

Կիրառվում է ցավի, մրսածության, ջերմության, մկանացավերի, հոդացավերի դեպքում:

Թողարկվում է՝ դեղահատեր (65, 81, 250, 325, 500մգ-ոց):

Արտադրվում է դեղապատիճներով (325, 500մգ), մոմիկներով, ծամվող և թաղանթապատ դեղահատերով (Aspirin-Cardio-ն պարունակում է 0,1-0,3 մգ ասպի-րին, Trombo-ASS-ն՝ 0,05-0,1մգ):

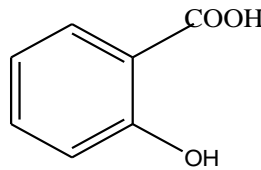
Հակացուցումը. ասպիրինը չի կարելի տալ այն հիվանդներին, որոնց արյան ճնշումը անվերահսկելի է, արյան մակարդան, աթթմայի, խոցային հիվանդության դեպքում, զգայուն ստամոքս կամ սալիցիլատների նկատմամբ ալերգիա ունեցողներին: Ասպիրինը արգելվում է տալ մինչև 12 տարեկան երեխաներին:

Ասպիրինը չի կարելի զուգակցել կորտիկոստերոիդների հետ. այն հանգեցնում է աղեստամոքսային համակարգի արյունահոսությանը:

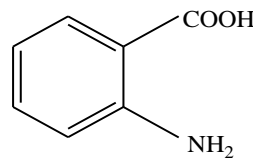
Սալիցիլատները նպաստում են արյան մեջ շաքարի պարունակության նվազմանը, որը պետք է հաշվի առնել դեղերի զուգակցումների ժամանակ:

Անտրանիլաթթվի ածանցյալներ (ֆենամատներ)

Այս խմբի ներկայացուցիչներն են սալիցիլաթթվի իզոստերները, որոնցում ֆենոլային հիդրօքսիլ խումբը տեղակալված է իզոստեր ամինախմբով: Այլ կերպ ասած, անտրանիլաթթվի ածանցյալները սալիցիլաթթվի ազոտային իզոստերներն են: Այս խմբի ներկայացուցիչների առանձնահատկությունն այն է, որ դրանք առաջին հերթին հակաբորբոքային են և նոր միայն ցավազրկող: N-անտրանիլաթթվի ածանցյալները ստացվել են՝ կիրառելով դեղերի կառուցման դասական սկզբունքները, մասնավորապես կենսաիզոստեր տեղակալումը:

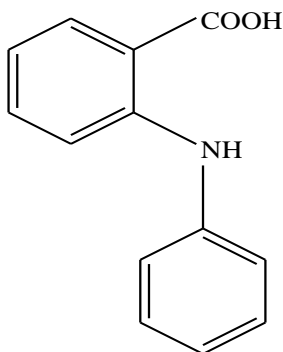


սալիցիլաթթու

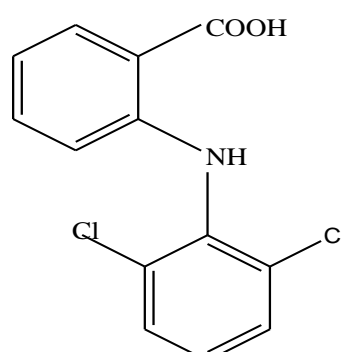


անտրանիլաթթու

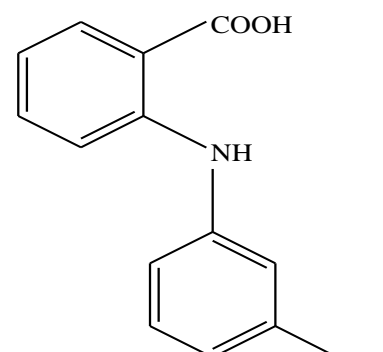
1960-ին Պարկ-Դեֆիսի հետազոտող խմբի կողմից առաջարկվել են մի շարք N-տեղակալված անտրանիլաթթվի ածանցյալներ, որոնք այժմ հայտնի են որպես ֆենամատներ: Դրանք են՝ մեֆենամատ, մեկլոֆենամատ և ֆլուֆենամատ:



մեֆենամատ



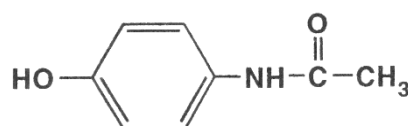
մեկլոֆենամատ



ֆլուֆենամատ

Ամինաֆենոլներ

Պարացետամոլ (Paracetamol)



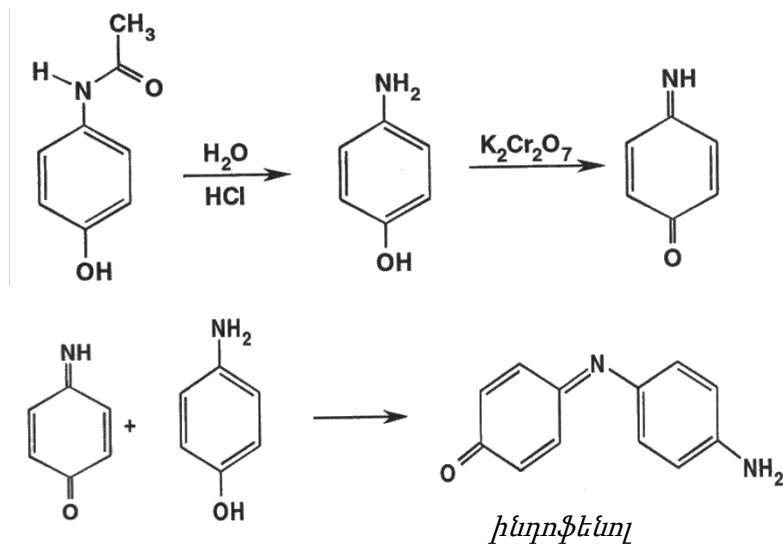
Պ-ացետամինաֆենոլ

Սպիտակ կամ թույլ մարմնագույն երանգով, անհոտ բյուրեղային փոշի է: 1 գրամը լուծվում է 70 մլ ջրում, 10 մլ 96%-անոց սպիրտում:

Իսկությունը

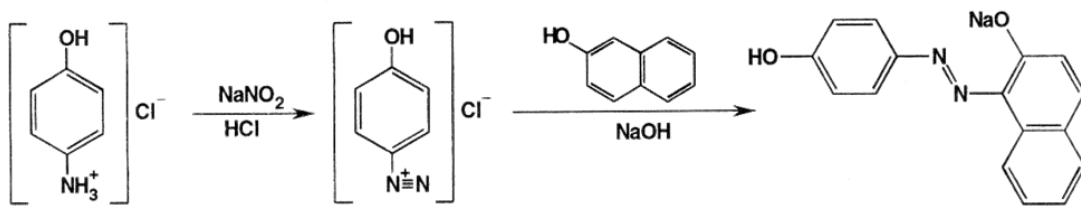
➤ **Երկաթի (III) քլորիդի լուծույթի** հետ ֆենոլային հիդրօքսիլ խումբն առաջացնում է կապտամանուշակագույն երանգ:

➤ Նուր աղաթթվով տաքացնելիս մուլեկուլը հիդրոլիզվում է՝ առաջացնելով պ-ամինաֆենոլ, որը կալիումի **բիքրոմատի լուծույթով** օքսիդանում է՝ վերածվելով քինոնի (սինտիդային ձև): Քինոնիմինը, փոխազդելով պ-ամինաֆենոլի հետ, առաջացնում է ինդոֆենոլ (մանուշակագույն):

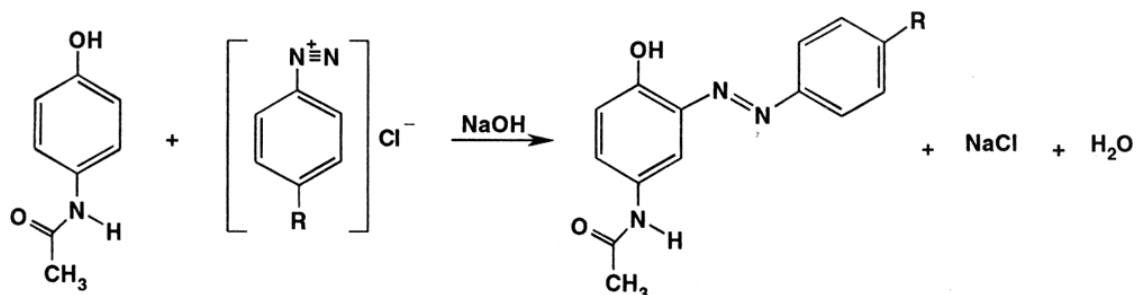


➤ Նուր ծծմբական թթվով կամ աղաթթվով հիդրոլիզելիս զգացվում է քացախաթթվի հոտը:

➤ Պարացետամոլի թթվային հիդրոլիզից առաջացած արոմատիկ ամինախումբը որոշվում է ազոներկի ստացումով (դիազոտացման և ազոզուգակցման ռեակցիաներով)՝ փոխազդելով նատրիումի նիտրիտի և β-նավթոլի հետ հիմնային միջավայրում:



➤ Պարացետամոլը, շնորհիվ ֆենոլային խմբի, կարող է առաջացնել ազոներկ նաև դիազոնիումային աղի հետ:



➤ Մարկի ազդանյութի հետ առաջացնում է գորշ կարմիր գունավորում:

➤ Պարացետամոլը, ցուցաբերելով վերականգնիչ հատկություն (ֆենոլային խմբի հաշվին), վերականգնում է արծաթը արծաթի նիտրատի ամոնիակային լուծույթից:

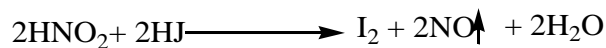
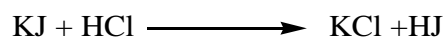
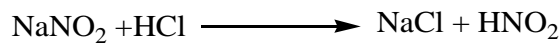
➤ Պարացետամոլի լուծույթը ազոտական թթվի հետ փոխազդելիս առաջացնում է դեղնագորշ գունավորում:

Պարացետամոլի քանակական որոշումը թթվային հիդրոլիզից հետո կատարվում է հետևյալ եղանակներով:

➤ Նիտրիտաչափությամբ. տիտրանտ է նատրիումի նիտրիտի աղաթթվային լուծույթը, ինդիկատորը յոդ-օսլայական թուղթն է, որը կապտում է առաջացած յոդից:

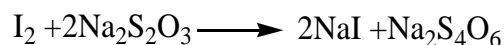
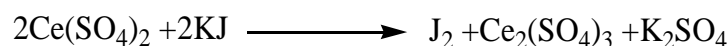
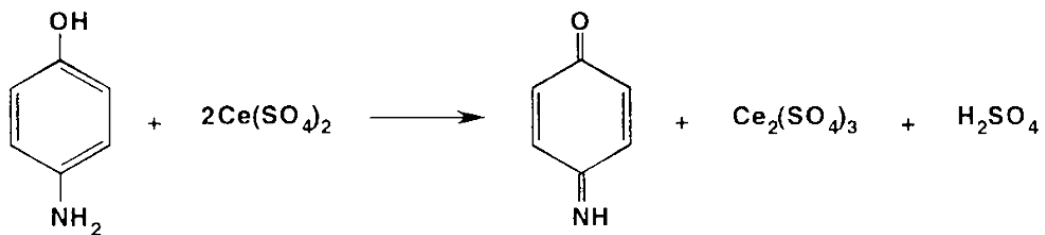
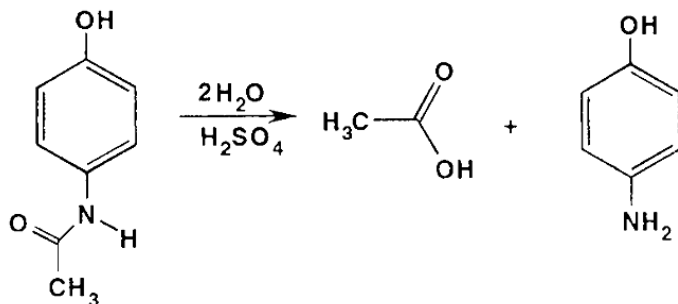


Համարժեքության կետում յոդ-օսլայական թղթի վրա կատարվող ռեակցիաներն են՝



Համարժեքության կետը կարելի է որոշել նաև պոտենցիաչափությամբ:

➤ Ցերիումաչափությամբ. տիտրանտը ցերիումի (IV) սուլֆատի լուծույթն է: Համարժեքության կետը որոշվում է յոդաչափությամբ՝ կալիումի յոդիդի առկայությամբ, և առաջացած յոդը տիտրվում է նատրիումի թիոսուլֆատով օսլայի լուծույթի առկայությամբ:



➤ Դեղաձևերում քանակը որոշվում է սպեկտրալուսաչափական, սպեկտրագունաչափական, գազ-հեղուկային քրոմատագրության եղանակներով:

Արտադրվում է որպես դեղապատիճներ (500 մգ), դեղահատեր (160, 325, 500 մգ), կաթիլներ (100մգ/մլ), մոմիկներ (120, 325, 650 մգ), նաև բազմաթիվ գուլակցումներով՝

անալգինի, դիբազոլի, պապավերինի, ֆենոբարբիտալի, կոֆեինի, կոդեինի հետ՝ *կաֆետին, անդիպալ, անապրին, տեմպալգին, բարալգին, պենտալգին* և այլն:

Պահվում են լույսից պաշտպանված, լավ փակվող սրվակներում:

Պարագետամոլն օգտագործվում է ջերմության, գլխացավերի, ունատիկ և մկանային ցավերի, ինչպես նաև նյարդացավի դեմ:

Կիրառվում է ընդհանուր թուլության, վիրուսային վարակների դեպքում:

Ամփոփիչ հարցեր

- Ո՞ր նյութերով է իրականացվում սալիցիլաթթվի արդյունաբերական սինթեզը:
- Ո՞ր ազդանյութերով են հաստատվում սալիցիլաթթուն և նատրիումի սալիցիլատը:
- Որո՞նք են սալիցիլաթթվի և նատրիումի սալիցիլատի քանակական որոշման եղանակները:
 - Ո՞ր նյութերով է իրականացվում ագետիլսալիցիլաթթվի սինթեզը:
 - Ո՞ր եղանակներով և ինչպիսի՞ ազդանյութերով է որոշվում ագետիլսալիցիլաթթվի իսկությունը:
 - Ո՞ր եղանակներով է որոշվում ագետիլսալիցիլաթթվի քանակը:
 - Ո՞ր նյութերն են ֆենամատներ:
 - Ո՞ր ռեակցիաներով և ո՞ր ազդանյութերով է որոշվում պարացետամոլի թթվային հիդրոլիզից առաջացած արմատիկ ամինախումբը:
 - Ի՞նչ պայմաններով, ռեակցիաներով և ազդանյութերով է հաստատվում պարացետամոլը:
 - Որո՞նք են պարացետամոլի քանակի որոշման եղանակները:

Թեստային առաջադրանքներ

- 1. Սալիցիլաթթուն հաստատելու համար անհրաժեշտ ազդանյութերն են՝**
 1. Մարկի
 2. FeCl₃ լուծույթ (PH 2-3)
 3. H₂SO₄ (խիտ t⁰ C) և մեթանոլ
 4. ցինկուրանիլացետատի լուծույթըա) 1.2.3 բ) 1.2 գ) 2.3.4 դ) 2.3
- 2. Ո՞ր նույն եղանակներով են որոշվում սալիցիլաթթվի և նատրիումի սալիցիլաթթվի քանակները.**
 1. ացիդաչափության
 2. բրոմատաչափության
 3. յոդթլորաչափության
 4. ակալիաչափությանա) բոլոր բ) 2.3.4 գ) 2.3 դ) 1.2.3
- 3. Ո՞ր եղանակներով է որոշվում ագետիլսալիցիլաթթվի քանակը.**
 1. ակալիաչափության (8-10 °C սառեցված սպիրտում)
 2. ացիդաչափության (հիմնային հիդրոլիզից հետո, t°C)
 3. ցերիումաչափության
 4. կոմպլեքսաչափությանա) 1.2 բ) 1.2.3 գ) 3.4 դ) 1.3.4
- 4. Ո՞ր ազդանյութով է պարացետամոլը, ի հաշիվ ֆենոլային խմբի, առաջացնում ազոներկ.**
 - ա. դիազոնիումային աղի
 - բ. NaNO₂, HCl, β-նավտոլի, OH⁻

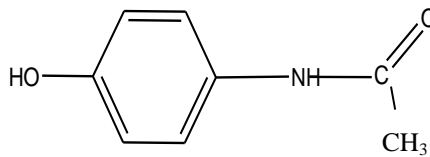
- գ. CH_2O , H_2SO_4 (խիտ)
- դ. AgNO_3 , NH_4OH լուծույթով

5. Ո՞ր ռեակցիայից հետո է կատարվում պարացետամոլի քանակական որոշումը նիտրիտաչափության եղանակով.

- ա. օքսիդացման
- բ. թթվային հիդրոլիզի
- գ. վերականգնման
- դ. պիրոլիզի

Լաբորատոր աշխատանք N7

ՊԱՐԱՑԵՏԱՄՈԼ



Paracetamolium

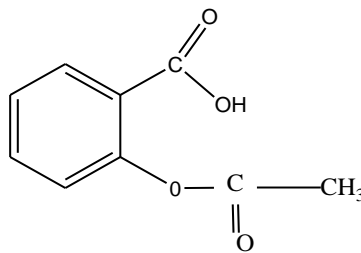
Նկարագրությունը

Սպիտակ կամ թույլ վարդագույն երանգով, անհոտ բյուրեղական փոշի է: Դժվար է լուծվում ջրում, հեշտ՝ 95%-անոց սպիրտում: Լուծվում է ացետոնում և կծու հիմքերում: Գործնականորեն չի լուծվում եթերում:

Իսկությունը

- 0,1 գ պատրաստուկը թափահարել 10 մլ ջրում և ավելացնել մի քանի կաթիլ երկաթի (III) քլորիդի լուծույթ. առաջանում է կապտամանուշակագույն գունավորում:
- 0,05 գ պատրաստուկը եռացնել 2 մլ նոսր աղաթթվի հետ, մեկ րոպե անց ավելացնել 1 կաթիլ կալիումի բիքրոմատի լուծույթ. առաջանում է մանուշակագույն գունավորում:
- 0,1 գ պատրաստուկը եռացնել 2 րոպե 2 մլ նոսր ծծմբական թթվի լուծույթի հետ. զգացվում է քացախաթթվի հոտը:

ԱՍՊԻՐԻՆ



Acidum acetylsalicylicum

Նկարագրությունը

Անգույն բյուրեղներ են կամ սպիտակ բյուրեղանման, անհոտ կամ թույլ հոտով, թույլ թթվային համով փոշի է:

Քիչ է լուծվում ջրում, հեշտ՝ սպիրտում, լուծվում է քլորոֆորմում և եթերում:

Իսկությունը

➤ 0.5գ պատրաստուկին ավելացնել 5 մլ նատրիումի հիդրօքսիդի 10%-անոց լուծույթ և տաքացնել 3 րոպե, որից հետո ավելացնել նոսր ծծմբական թթվի լուծույթ. առաջանում է սպիտակ նստվածք: Լուծույթը տեղափոխել այլ փորձանոթ և ավելացնել 2մլ էթանոլի լուծույթ և նույնքան էլ ծծմբական թթու, որից հետո զգացվում է քացախաթթվի էթիլ էսթերի հոտը: Մտացված նստվածքին ավելացնել 1-2 կաթիլ երկաթի (III) քլորիդի լուծույթ. առաջանում է մանուշակագույն գունավորում:

➤ 0.5գ պատրաստուկը տեղափոխել հալսնայակալա թասիկի մեջ, ավելացնել 0,5մլ խիտ ծծմբական թթվի լուծույթ, խառնել և հետո ավելացնել 1-2 կաթիլ թորած ջուր. զգացվում է քացախաթթվի հոտը: Որոշ ժամանակ անց 1-2 կաթիլ ֆորմալինի լուծույթ ավելացնելիս առաջանում է վարդագույն գունավորում:

Քանակական որոշումը

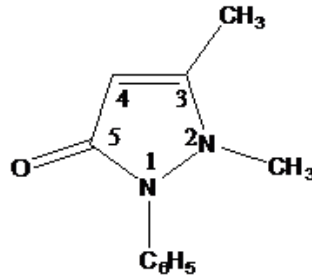
➤ 0.5գ պատրաստուկը լուծել 10մլ չեզոքացված ըստ ֆենոլֆտալեինի (5-6 կաթիլ) և սառեցրած 8-10° սպիրտում: Լուծույթը տիտրել նույն ինդիկատորի առկայությամբ 0.1ն նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով մինչև վարդագույն գունավորման առաջանալը:

1մլ 0.1ն NaOH-ի լուծույթին համապատասխանում է 0.01802գ $C_9H_8O_4$, որը պատրաստուկում պետք է լինի ոչ պակաս, քան 99,5%:

ՊԻՐԱԶՈԼԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

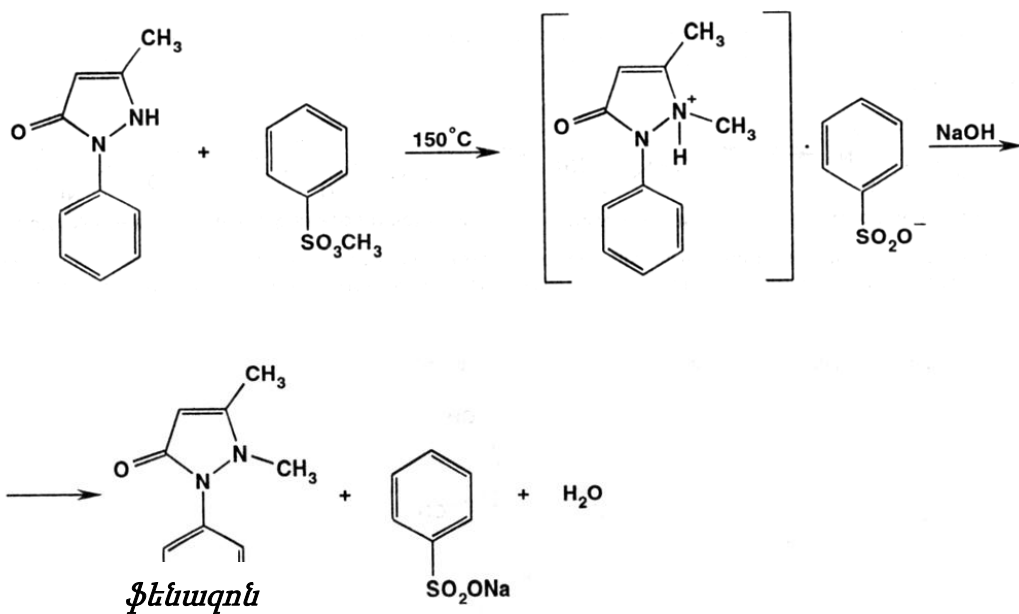
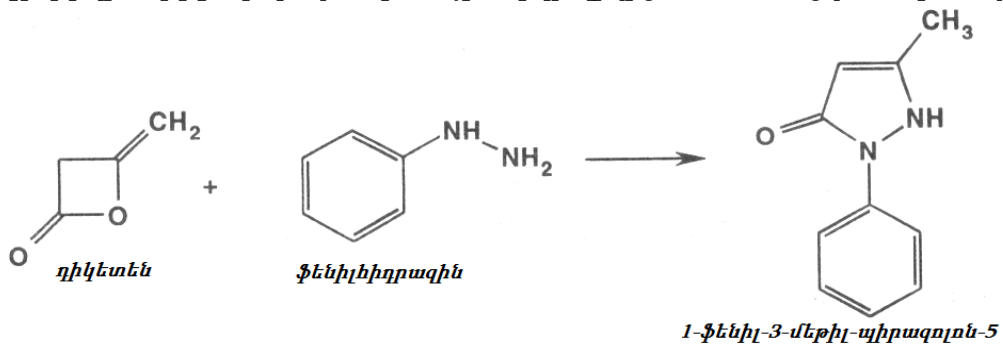
Պիրազոլը երկու ազոտի ատոմով հինգանդամանի արոմատիկ բնույթի հետերոցիկլ է, որի ածանցյալները լայնորեն կիրառվում են ներկանյութերի և դեղերի ստացման բնագավառում: Պիրազոլի ածանցյալներից են՝ ֆենազոնը, մեթամիզոլը, պրոպիոֆենազոնը:

Ֆենազոն (անտիպիրին) Phenazone



1-ֆենիլ-2,3-դիմեթիլ-պիրազոլոն-5

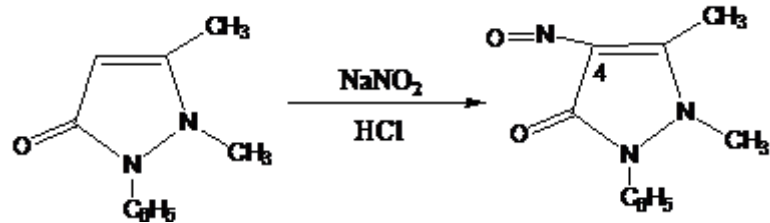
Ֆենազոնի սինթեզն իրականացրել է Կնորը 1884թ.՝ ացետաքացախաթթվական էսթերի և ֆենիլհիդրազինի կոնդենսացումից ստանալով 1-ֆենիլ-3-մեթիլ-պիրազոլոն-5: Նույն նյութը ժամանակակից պայմաններում ստացվում է դիկետենի և նույնպես ֆենիլհիդրազինի կոնդենսացումից, որից հետո տաքացման պայմաններում այն մեթիլացվում է բենզոլսուլֆոթթվի մեթիլ էսթերով, և հիմնային հիդրոլիզից հետո ստացվում է ֆենազոն:



Ֆենազոնը անհոտ, դառը համով, սպիտակ բյուրեղային փոշի է: Շատ հեշտ լուծվում է ջրում (1:1), հեշտ՝ սպիրտում:

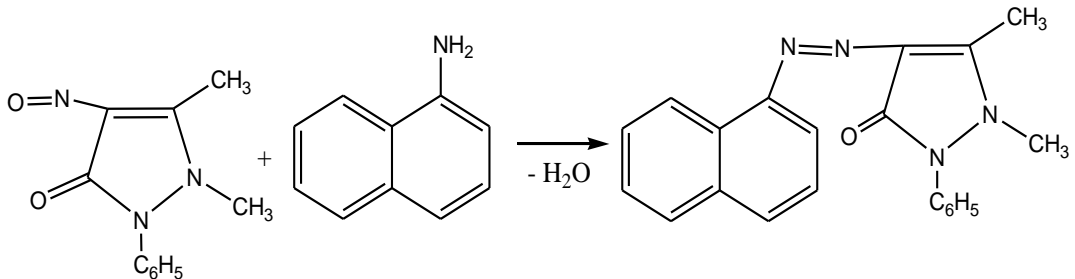
Իսկությունը

➤ Ֆենազոնը, թթվային միջավայրում փոխազդելով նատրիումի նիտրիտի հետ առաջացնում է 4-նիտրոզոֆենազոն (զմրուխտ կանաչ երանգ): Այս տեղակալման ռեակցիայով ֆենազոնը տարբերվում է պիրազոլի մյուս ածանցյալներից:



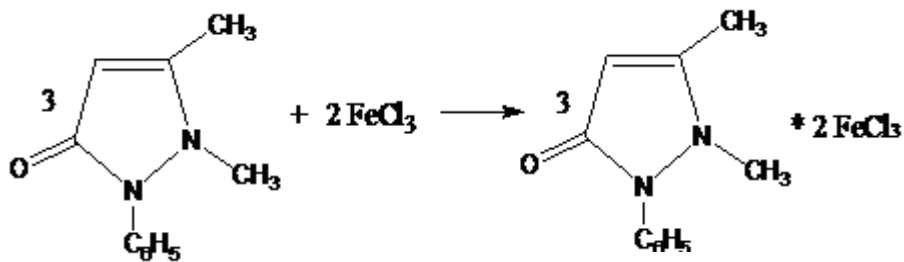
4-նիտրոզոֆենազոն

➤ 4-նիտրոզոֆենազոնը, փոխազդելով α-նավթիլամինի հետ, առաջացնում է ազոներկ (կարմիր երանգ):



➤ Երրորդային ազոտի ատոմի հաշվին փոխազդում է նստեցնող ալկալոիդային ազդանյութերի հետ:

➤ Ֆենազոնը երկաթի (III) քլորիդի ազդանյութի հետ առաջացնում է կարմիր գույնի ֆերրիֆենազոն ($3C_{11}H_{12}ON_2 \cdot 2FeCl_3$), որը գունազրկվում է հանքային թթուներից:



ֆերրիֆենազոն

➤ Յողի լուծույթից ֆենազոնն առաջացնում է նստվածք՝ 4-յոդֆենազոն (անգույն), և լուծույթը գունազրկվում է:

➤ Կալիումի բիքրոմատի և խիտ ծծմբական թթվի խառնուրդով ֆենազոնն օքսիդանում է և առաջացնում գունավոր (կանաչ) արգասիք:

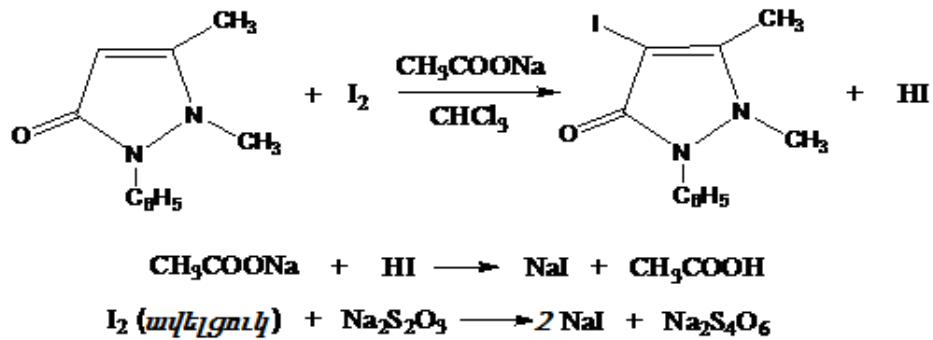
➤ Ֆենազոնը հաստատվում է նաև ԻԿ և ՈՒՄ-սպեկտրալուսաչափությամբ:

Քանակական որոշումը

Քանակապես որոշվում է հետևյալ եղանակներով՝

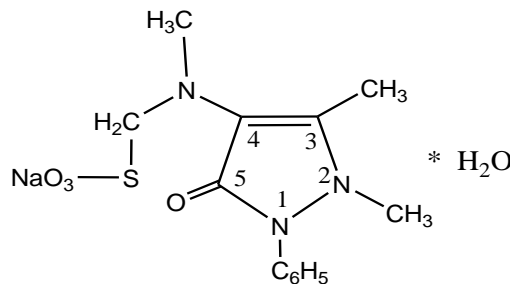
- ՈւՄ սպեկտրալուսաչափությամբ,
- լուսագունաչափությամբ՝ նիտրոզոֆենազոնի հիման վրա,

➤ յոդաչափությամբ. տիտրանտ է յոդի լուծույթը, ինդիկատորն է օսլայի լուծույթը: 4-րդ դիրքի շարժուն ջրածնի ատոմի հաշվին առաջանում է 4-յոդֆենազոն, որը լուծվում է քլորոֆորմում: Հակադարձ ռեակցիան կանխելու համար ավելացվում է նատրիումի ացետատ: Յոդի ավելցուկը տիտրվում է նատրիումի թիոսուլֆատի լուծույթով:



Ֆենազոնը պահվում է լավ փակվող նարնջագույն սրվակներում, լրյսից պաշտպանված տեղում:

Մեթամիզոլ (անալգին) Metamizole sodium



1-ֆենիլ-2,3-դիմեթիլ-4-մեթիլամինապիրազոլոն-5 նատրիումի N-մեթիլ սուլֆոնատ

Սպիտակ կամ թույլ դեղնավուն բյուրեղային փոշի է, խոնավությունից արագ հիդրոլիզվում է:

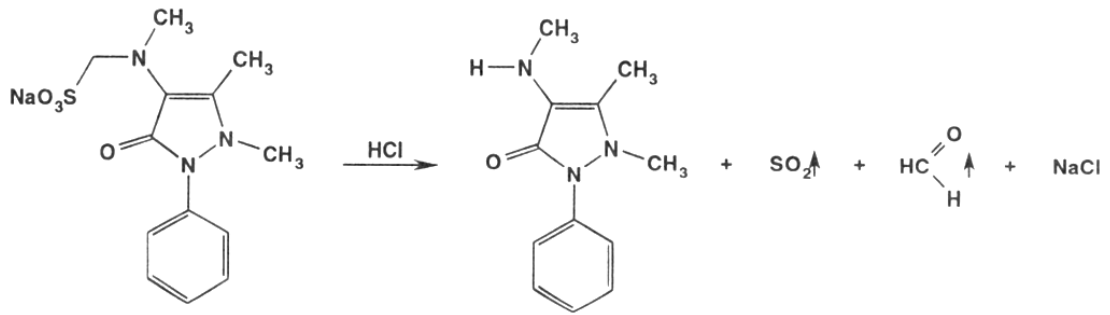
Իսկությունը

➤ Մեթամիզոլը որոշելու համար օգտվում են նրա արտահայտված վերականգնիչ հատկությունից: Օքսիդանում է երկաթի (III) քլորիդից՝ առաջացնելով գունավոր օքսիդացված արգասիք:

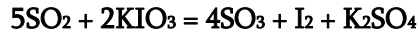
Մեթամիզոլն օքսիդանում է նաև արծաթի նիտրատից, նատրիումի նիտրիտի և խիտ ձմբական թթվի առկայությամբ, քլորակրից: Կալիումի յոդատից քլորաջրածնական թթվի առկայությամբ, առաջանում է նախ՝ մորու գույն, այնուհետև՝ պերյոդիդի գորշ նստվածք:

➤ Մեթամիզոլում նատրիում իոնը բացահայտվում է անգույն բոցի դեղին գունավորումով կամ ցինկուրանիլացետատով (սպիտակ նստվածք):

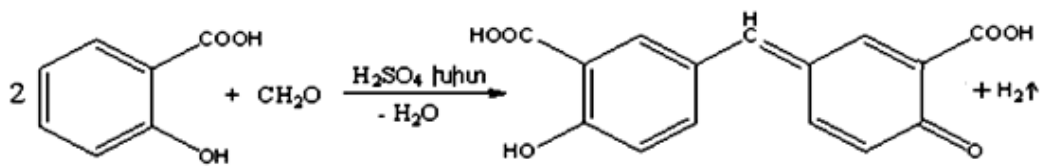
➤ Թթվային միջավայրում տաքացնելիս անալգինը քայքայվում է՝ անջատելով ձմբային գազ և ֆորմալդեհիդ:



Ծծմբային գազը բացահայտվում է կալիումի յոդատի և օսլայի լուծույթներով. խոնավ ֆիլտրի թղթի վրա անջատված յոդով առաջանում է կապույտ հետք.



Ֆորմալդեհիդը բացահայտվում է սալիցիլաթթվի հետ ծծմբական թթվի առկայությամբ տաքացնելիս: Առաջանում է աուրինային ներկ՝ պ-խինոիդային արգասիք կարմիր գույնի:



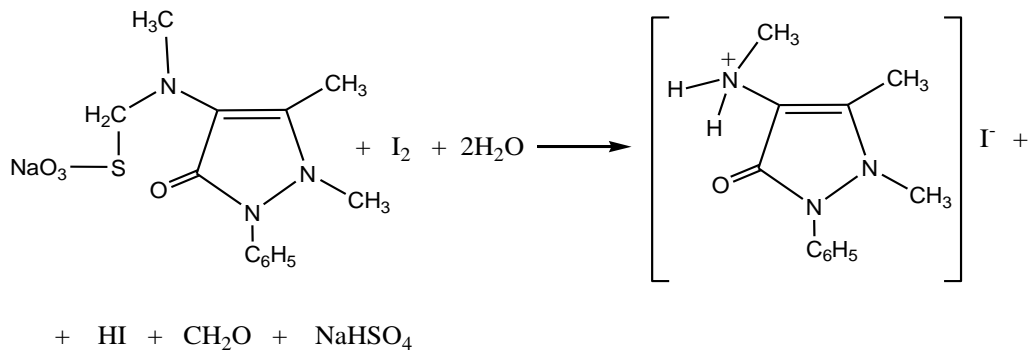
պ-խինոիդային միացություն (կարմիր գույն)

➤ Մեթամիզոլում ծծումբը որոշվում է այն շիկացնելով նատրիումի և կալիումի կարբոնատների խառնուրդով, որից հետո հալույթը սառեցվում է, լուծվում ազոտական թթվում և ֆիլտրվում: Առաջացած սուլֆատ իոնները հայտնաբերվում են բարիումի քլորիդի լուծույթով:

Քանակական որոշումը

Քանակական որոշումը կատարվում է հետևյալ եղանակներով՝

- սպեկտրալուսաչափությամբ,
- յոդաչափությամբ (թույլ թթվային ջրասպիրտային միջավայրում):

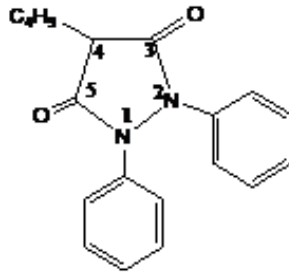


Տիտրման վերջը որոշվում է յոդի ավելցուկով. առաջանում է դեղին գունավորում:

Ֆենիլբուտազոն (բութադիոն)

Phenylbutazone

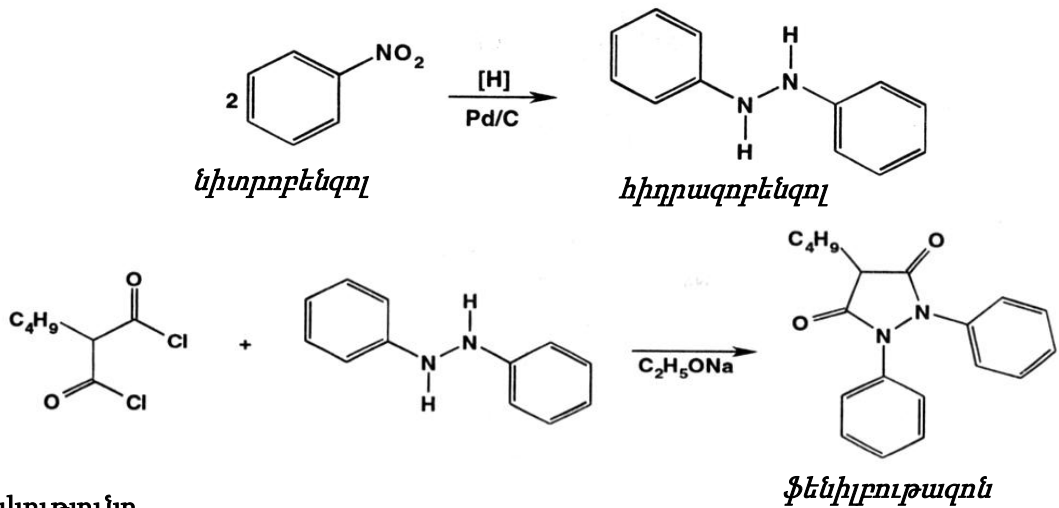
Պիրազոլիդին-դիոն-3,5-ի ածանցյալն է.



1,2-դիֆենիլ-4-բութիլ-այիրագոլիդին-դիոն-3,5

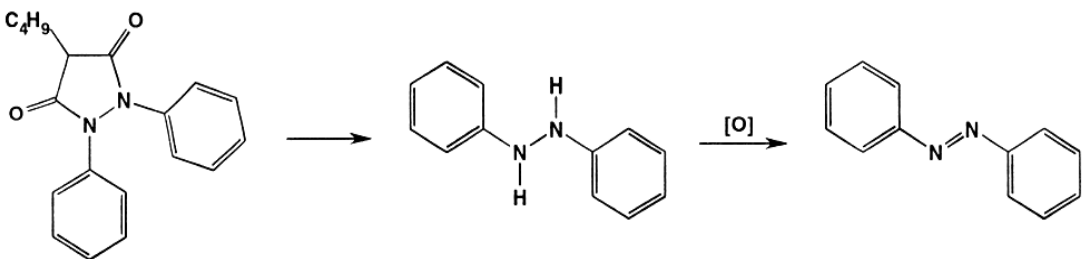
Սպիտակ կամ թույլ դեղնավուն բյուրեղային փոշի է: Քիչ է լուծվում ջրում, դժվար՝ սպիրտում:

Ֆենիլբուտազոնի սինթեզն իրականացվում է՝ վերականգնելով 2-նոլ նիտրոբենզոլը մինչև հիդրազոբենզոլ և այնուհետև կոնդենսացնելով այն 2-բութիլ-մալոնաթթվի դիբլորանհիդրիդի հետ նատրիումի էթիլատի առկայությամբ:



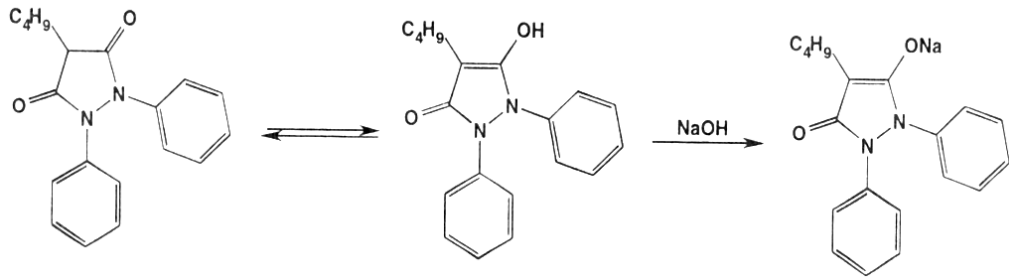
Բակությունը

➤ Խիտ ծծմբական թթվի հետ նատրիումի նիտրիտի առկայությամբ հիդրազոբենզոլն օքսիդանում է ազոբենզոլի առաջացմամբ (բալագոյն):

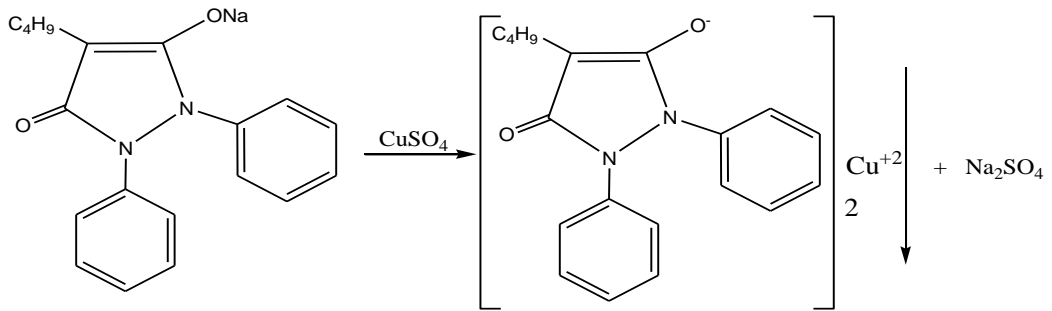


➤ Ացետոնային լուծույթում, շնորհիվ 4-րդ դիրքի շարժուն ջրածնի ատոմի, ֆենիլբուտազոնը ցուցաբերում է թթվային հատկություն:

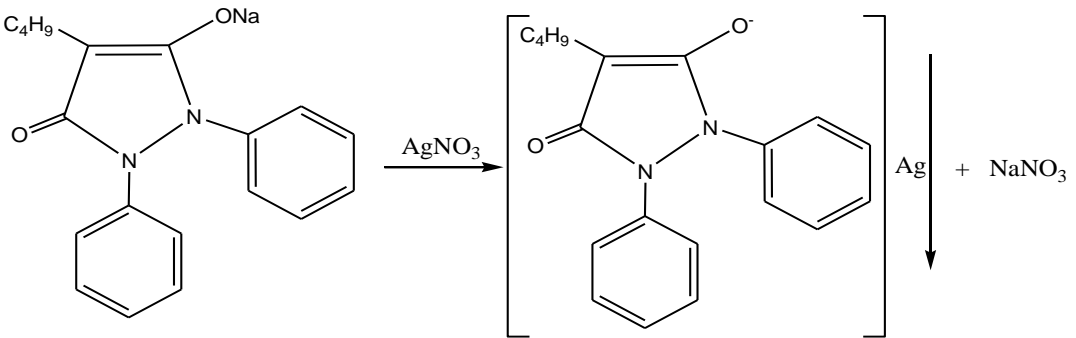
Նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթի հետ փոխազդելով՝ առաջանում է լուծելի նատրիումական աղ, որից հետո ֆենիլբուտազոնի Na-ական աղը փոխազդում է ծանր մետաղների աղերի հետ, և առաջանում են համապատասխան աղերի նստվածքներ:



Պղնձի (II) սուլֆատի լուծույթի հետ առաջացնում է մոխրագույն-երկնագույն նստվածք:



Արծաթի նիտրատի լուծույթի հետ առաջացնում է սպիտակ գույնի նստվածք:

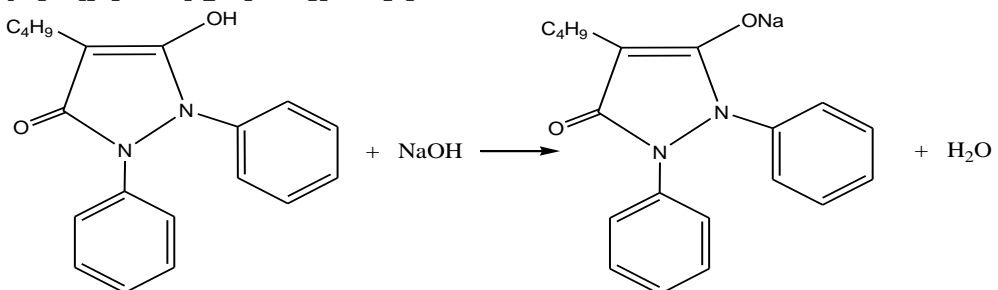


➤ Երբորդային ազոտի հաշվին ֆենիլբուտազոնը փոխազդում է ալկալոիդային նստեցնող ազդանյութերի հետ:

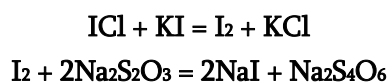
Քանակական որոշումը

Քանակապես ֆենիլբուտազոնը որոշվում է հետևյալ եղանակներով՝

- սպեկտրալուսաչափությամբ,
- չեզոքացմամբ (ացետոնի միջավայրում տիտրվում է 0,1Մ նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով), ինդիկատորը՝ ֆենոլֆտալեին.



➤ յոդլորաչափությամբ կալիումի յոդիդի լուծույթի առկայությամբ: Տիտրանտը յոդլորի լուծույթն է, ինդիկատորը՝ օսլայի լուծույթը.



➤ յոդաչափությամբ, տիտրանտ է յոդի լուծույթը: Համարժեքության կետը որոշվում է յոդի լուծույթի ավելցուկով (դեղին գույնով) և առաջանում է 4-Յ ֆենիլլուտազոն:

Կիրառումը

Նշված բոլոր դեղերը կիրառվում են տարբեր պատճառներով առաջացած ցավերի դեպքում: Երկարատև կիրառումը կարող է խաթարել արյունաստեղծ օրգանների գործունեությունը: Անալգինը առկա է կաֆետին, անապիրին, տեմպալգին, քարալգին, պենտալգին դեղահատերի բաղադրության մեջ:

Ամփոփիչ հարցեր

• Ո՞ր նյութի ածանցյալներն են ֆենազոնը, մեթամիզոլը ըստ իրենց քիմիական կառուցվածքի:

- Ինչպիսի՞ նյութերով է իրականացրել Կնոբը ֆենազոնի սինթեզը:
- Ժամանակակից պայմաններում ո՞ր նյութերով է սինթեզվում ֆենազոնը:
- Ո՞ր ազդանյութերով են կատարվում տեղակալման ռեակցիաները:
- Ո՞ր ազդանյութերով է հաստատվում ֆենազոնը:
- Ո՞ր եղանակներով է որոշվում ֆենազոնի քանակը:
- Ինչպիսի՞ նյութեր են առաջանում մետամիզոլի թթվային հիդրոլիզից, և ո՞ր

ազդանյութերով են դրանք հաստատվում:

- Որո՞նք են մետամիզոլի հաստատման ազդանյութերը:
- Նշե՛լ ֆենիլբութազոնի հաստատման ազդանյութերը:
- Որո՞նք են ֆենիլբութազոնի քանակական որոշման եղանակները:

Թեստային առաջադրանքներ

1. Ո՞ր ազդանյութերով է հաստատվում անտիպիրինը.

- ա. արծաթի նիտրատի լուծույթով
- բ. նատրիումի նիտրիտով, H^+
- գ. դիֆենիլամինով
- դ. կոբալտի քլորիդի լուծույթով

2. Անալզինի՝ ադաթթվի հետ փոխազդեցությունից առաջանում է CH_2O , որը ո՞ր ազդանյութով է որոշվում՝

- ա. $FeCl_3$ լուծույթով
- բ. սալիցիլաթթվի, խիտ H_2SO_4
- գ. դիֆենիլամինով
- դ. կոբալտի քլորիդի լուծույթով

3. Անալզինի քանակական որոշումը կատարվում է հետևյալ եղանակով՝

- ա. թթվահիմնային տիտրումով անջուր միջավայրում՝ սառցային քացախաթթվում
- բ. գրավիմետրիկ
- գ. յոդաչափության
- դ. նիտրիտաչափության

4. Ի՞նչ նյութ է առաջանում ֆենիլբութազոնի մոլեկուլում պարունակվող հիդրազո-բենզոլի օքսիդացումից.

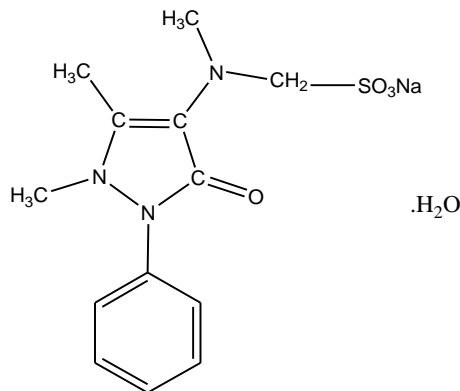
- ա. բենզոյական թթու
- բ. բենզալդեհիդ
- գ. ազոբենզոլ
- դ. հիդրազին

5. Ի՞նչ նյութ է առաջանում ֆենիլբուտազոնի փոխազդեցությունից պղնձի (II) սուլֆատի լուծույթի հետ հիմնային միջավայրում.

- ա. նստվածք (պղնձի (II) կոմպլեքսային աղ)
- բ. ազոբենզոլ
- գ. հիդրազոբենզոլ
- դ. Cu_2O նստվածք

Լաբորատոր աշխատանք N8

Անալգին



Analginum

Մոլեկուլային զանգվածը 351,36

Նկարագրությունը

Սպիտակ, անգույն կամ թույլ դեղին երանգով, խոշոր ասեղնաձև հատիկներով անհոտ դառը փոշի է: Խոնավության դեպքում արագ քայքայվում է:

Լուծվում է ջրում, 95%-անոց սպիրտում, գրեթե չի լուծվում եթերում, քլորոֆորմում և ացետոնում:

Իսկությունը

➤ 0,1գ պատրաստուկին ավելացնել 2 կաթիլ ջուր, 5մլ 95%-անոց սպիրտ և 0,5մլ նոսր աղաթթու, որից հետո ավելացնել 5մլ 0,1ն կալիումի յոդատի (KJO_3) լուծույթ: Առաջանում է մորու գույն, որը ազոանյութի հետագա ավելցուկից փոխվում է գորշ գույնի նստվածքի:

➤ 0,2գ պատրաստուկին ավելացնել 2մլ նոսր աղաթթու, զգացվում է առաջացած ծծմբային օքսիդի հոտ, որից հետո զգացվում է ֆորմալդեհիդի հոտը, իսկ վերջինս էլ կարելի է հայտնաբերել մեթիլեն բիս-սալիցիլաթթվի առաջացմամբ:

➤ 1մլ անալգինի նատրիումական աղի լուծույթում որոշում են նատրիումի իոնը՝ թթվեցնելով նոսր քացախաթթվով (անհրաժեշտության դեպքում լուծույթը ֆիլտրում են), որից հետո ավելացնում են 0,5մլ ցինկուրանիլացետատի լուծույթ: Առաջանում է դեղին նստվածք:

➤ Պատրաստուկի նատրիումական աղը անգույն բոցը գունավորում է դեղին գույնով:

Քանակական որոշումը

➤ 0,02գ պատրաստուկը տեղավորել չոր կոնսաձև փորձանոթի մեջ, ավելացնել 20մլ 95%-անոց սպիրտ, 5մլ 0,01ն աղաթթվի լուծույթ և թափահարել մինչև լուծվելը, որից հետո տիտրել 0,1ն յոդի լուծույթով մինչև դեղին գունավորման առաջացումը, որը չի անհետանում 30 վ ընթացքում:

1մլ 0,1ն յոդի լուծույթին համապատասխանում է 0,01667գ անալգին, որը պատրաստուկում պետք է լինի 99%-ից ոչ պակաս:

ԱՓԻՈՆԱՅԻՆ ՑԱՎԱԶՐԿՈՂՆԵՐ
ՖԵՆԱՆՏՐԵՆԻԶՈՒԽԻՆՈԼԻՆԻ (ՄՈՐՖԻՆԱՆԻ)
ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

Բժշկության մեջ ափիոնական ալկալոիդներից որպես ազոնիստներ լայնորեն կիրառվում են մորֆինը, կոդեինը և դրանց ածանցյալները, որպես կիսասինթետիկ ածանցյալներ՝ էթիլմորֆինը, հիդրոմորֆինը, օքսիմորֆինը, հիդրոկոդոնը, օքսիկոդոնը, նալորեքսոնը և սինթետիկ հզոր դեղեր՝ մետադոնը, մեպերիդինը, ֆենտանիլը, սուֆենտանիլը և այլն:

Նեյրոֆիզիոլոգիական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ թմրեցնող ցավազրկողներն ընկճում են թալամասում ցավի կենտրոնները և արգելակում են ցավային գրգիռների փոխանցումը դեպի գլխուղեղի կեղև:

Սակայն էական նշանակություն ունի մորֆինի ուղիղ ճնշող ազդեցությունը ողնուղեղի նեյրոնների վրա: Այդ դեպքում, ողնուղեղի հետին եղջյուրների մակարդակի վրա խանգարվում է դրոման միջնեյրոնային փոխանցումը:

Գլխուղեղում հայտնաբերված են յուրահատուկ «ափիոնային» ընկալիչներ՝ μ (մյու), κ (կապա), σ (դելտա), և ափիոնական ազոնիստները կապվում են այդ ընկալիչների հետ:

Երկարատև հետազոտություններն ապացուցեցին, որ գլխուղեղում առաջանում են յուրահատուկ ֆիզիոլոգիական ակտիվ միացություններ՝ նեյրոպեպտիդներ, որոնք կոչվում են էնկեֆալիններ և էնդորֆիններ:

Էնկեֆալինները պենտապեպտիդներ են, այսինքն՝ կազմված են հինգ ամինաթթուների մնացորդներից:

Էնդորֆինները պարունակում են 31 ամինաթթվային մնացորդներ: Այս երկուսը էնդոգեն լիգանդներ են և կապվում են «ափիոնային» ընկալիչների հետ՝ ցուցաբերելով ցավազրկող ազդեցություն:

Մորֆինի կապվելը ափիոնային ընկալիչների հետ պայմանավորված է նրա մոլեկուլի՝ էնկեֆալինների և էնդորֆինների մոլեկուլի որոշակի հատվածին (թիրոզինային), կառուցվածքային և կոնֆորմացիոն նմանությամբ:

Մորֆինը և նրա ածանցյալները էկզոգեն ցավազրկողներ են, և չի բացառվում, որ նրանք կայունացնում են այդ նեյրոպեպտիդները՝ ինակտիվացնելով նրանց քայքայող ֆերմենտները՝ էնկեֆալինազները:

Առաջին անգամ մորֆինը բուսական հումքից անջատվել է 1806թ. Սերտյուրների կողմից *papaver somniferum L.* տեսակի քնաբեր կակաչի գլխիկներից ստացված կաթնահյութից, որը կոչվում է ափիոն: Ափիոնն օդում չորացնելիս վերածվում է փափուկ, դեղնականաչազազանակագույն կամ մոխրագույն, անհարթ մակերեսով, բնորոշ հոտով, ծանր ու կարծր զանգվածի:

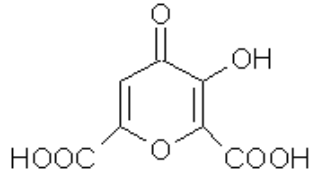
Լուծվում է ջրում՝ առաջացնելով թթվային բնույթի գորշ լուծույթ:

Ափիոնը պարունակում է 25 տարբեր ալկալոիդներ, որոնք կազմում են ափիոնի ընդհանուր զանգվածի 20-25%-ը: Ափիոնի մեջ առկա են նաև ածխաջրեր, սպիտակուցներ, խեժեր, ճարպեր և ուրիշ նյութեր:

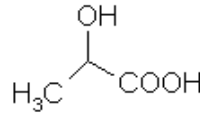
Ալկալոիդներից բժշկության համար կարևոր են մորֆինը, նարկոտինը, կոդեինը, պապավերինը, թեբայինը:

Ափիոնի որակը որոշվում է նրանում 5-20% մորֆինի պարունակությամբ:

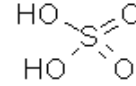
Ափիոնային ալկալոիդներն ըստ քիմիական կառուցվածքի ֆենանտրենի (մորֆին, կոդեին), բենզիլիզոպիրինի (պապավերին) և ապոմորֆինի ածանցյալներն են: Ալկալոիդները ափիոնում առկա են որպես մեկոնաթթվի, ինչպես նաև կաթնաթթվի և ծմբական թթվի աղեր, բացի նարկոտինից և պապավերինից, որոնց հիմնային հատկությունները թույլ են արտահայտված:



մեկոնաթթու



կաթնաթթու



ծմբական թթու

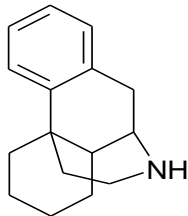
Ափիոնից ալկալոիդների անջատման և իրարից տարբերակման համար կիրառվում են քրոմատագրության և էլեկտրաֆորեզի ֆիզիկաքիմիական տարբեր եղանակներ:

Մորֆինն ափիոնային ցավազրկողների առաջին և հիմնական ներկայացուցիչն է և ստանդարտ է, որի հետ համեմատում են մյուս բոլոր ցավազրկողները:

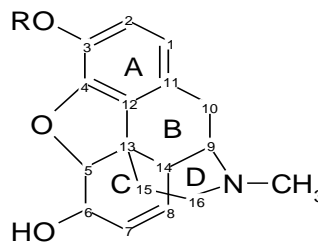
Մորֆինի կառուցվածքն առաջադրվել է Ռոբինսոնի կողմից 1923թ., իսկ վերջնականորեն հիմնավորվել է սինթեզով (1950-1951թթ.):

Ներկայումս մշակված են մորֆինի ստացման սինթետիկ բազմաթիվ եղանակներ, սակայն բնական հումքից մորֆինի անջատումը տնտեսապես շատ ավելի ձեռնտու է:

Մորֆինը և նրա ածանցյալները N-մեթիլմորֆինանի ածանցյալներն են, որում A, B, C-ն մասնակի հիդրված ֆենանտրենն է, C, D-ն՝ հիդրված իզոպիրինը, իսկ D-ն՝ պիպերիդինը: Նրանց մոլեկուլի կառուցվածքում առկա է էպօքսի խումբը, որը կապված է հարևան ածխածնի ատոմների հետ:



մորֆինան



մորֆինի ածանցյալներ

R=H, CH₃, C₂H₅

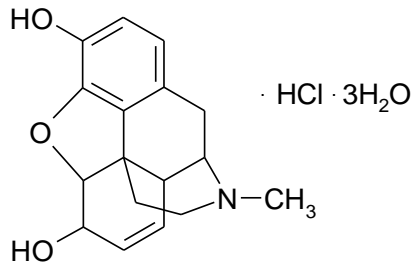
Մորֆինն ունի օպտիկական ակտիվություն, որը պայմանավորված է նրա մոլեկուլում հինգ ասիմետրիկ ածխածինների (5, 6, 9, 13, 14 դիրքերի) առկայությամբ:

Մորֆինանման ցավազրկողների մոլեկուլում գոյություն ունի կենտրոնական ածխածնի ատոմ (C₁₃), որի տեղակալիչներից ոչ մեկը ջրածին չէ: Այդ տեղակալիչներից մեկը սովորաբար բենզոլային օղակն է, իսկ մյուսը՝ ազոտի երրորդային ատոմը, որը կենտրոնական ածխածնին միացած է ածխածնի երկու ատոմների միջոցով: Այդ տեղակալիչների տարածական դասավորվածությունը հանգեցնում է մոլեկուլների յուրահատուկ ցավազրկող հատկությունների ցուցաբերմանը:

Մոլեկուլում անհրաժեշտ է նաև էլեկտրասկցեպտոր խմբերի առկայությունը (կետո, էսթերային, կրկնակի կապեր):

Ծմբաբեր ցավազրկողներն առաջացնում են դեղային կախվածություն: Մորֆինի նկատմամբ հոգեկան ու ֆիզիկական հակումը կոչվում է «մորֆինիզմ»: Այս շարքի դեղերի կիրառումը ողջ աշխարհում խստիվ հսկվում է:

Morphine Hydrochloride



3,6 α-դիոլ-4,5 α-էպօքսի-7-են 17(N)-մեթիլ-(5α, α 6) - մորֆինանի հիդրոքլորիդ, եռհիդրատ

Մորֆինի մոլեկուլը պարունակում է երկու հիդրօքսիլ խմբեր՝ ֆենոլային (արոմատիկ օդակում) և սպիրտային: Մորֆինն ամֆոտեր է, թթվային հատկությունը պայմանավորված է ֆենոլային հիդրօքսիլ խմբով, իսկ հիմնային հատկությունը՝ երրորդային ազոտի առկայությամբ: Մորֆինի վերականգնիչ հատկությունը պայմանավորված է ֆենոլային, երկրորդային սպիրտային և մասամբ հիդրված ֆենանտրենի խմբերով:

Մորֆինի լուծույթները հեշտությամբ օքսիդանում են լույսի և ալկալիների ազդեցությունից: Լուծույթների ամենամեծ կայունությունը նկատվում է pH 2.5-ի սահմաններում:

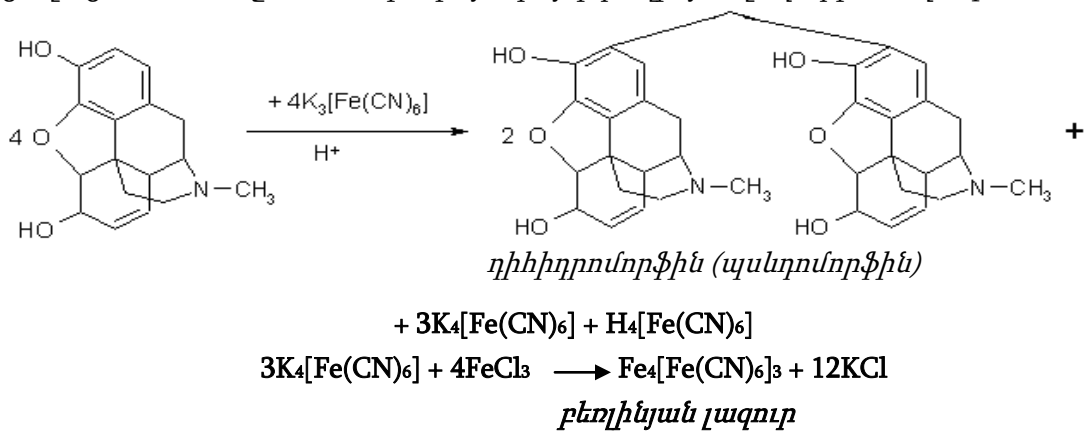
Մորֆինի հիդրոքլորիդը բաղկացած է սպիտակ ասեղնաձև բյուրեղներից կամ բյուրեղային փոշի է:

Պահելու ընթացքում թեթևակի դեղնում է: Ջրում լուծվում է շատ դանդաղ, օրգանական լուծիչներում շատ վատ (1:50): Լուծվում է թթուներում և հիմքերում:

Մորֆինի իսկությունը որոշվում է նրա թթվահիմնային և վերականգնիչ հատկություններով:

➤ Մարկի ազդանյութի հետ փոխազդելիս (ֆորմալդեհիդը խիտ ծծմբական թթվում) առաջանում է ալ կարմիր գունավորում, որը հետո վերածվում է կապտամանուշակագույնի:

➤ Կալիումի հեքսացիանաֆերատ (III)-ի հետ թթվային միջավայրում մորֆինն օքսիդանում է՝ առաջացնելով պսևոմորֆին: Իսկ երկաթի (III) քլորիդի լուծույթն ավելացնելուց հետո առաջանում է կապույտ գույնի բեռլինյան լազուրի նստվածք:

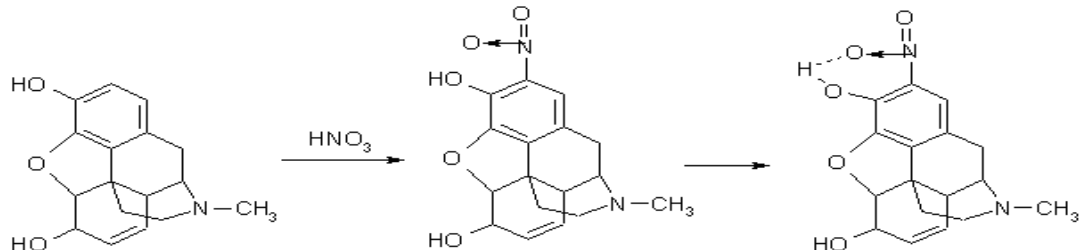


➤ Ֆենոլային հիդրօքսիլ խումբը որոշվում է **երկաթի (III) քլորիդի լուծույթով**՝ առաջացնելով կապույտ գույն:

➤ Մորֆինի հիդրոքլորիդը լուծվում է **սևոնիակի լուծույթում** առաջացնելով սպիտակ բյուրեղային նստվածք (մորֆինի հիմք), որն անջատվում է և որոշվում հալման ջերմաստիճանով: Բայց եթե այդ նստվածքի վրա ավելացվի նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթ, ապա նստվածքը լուծվում է՝ վերածվելով նատրիումի ֆենոլատի (ֆենոլային խմրի հաշվին):

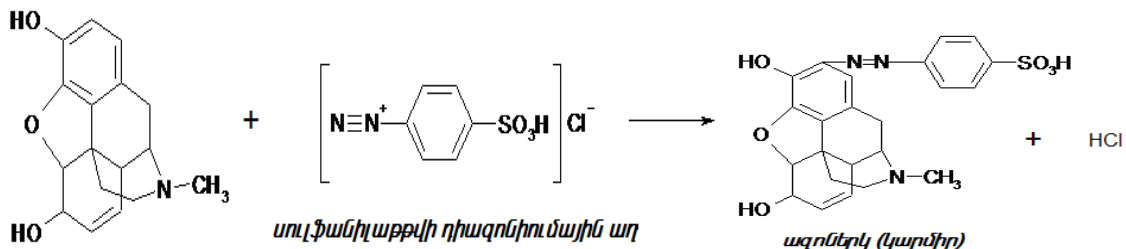
➤ Քլորիդ իոնը ֆիլտրատում որոշվում է **արծաթի նիտրատի լուծույթով** ազոտական թթվի առկայությամբ. առաջանում է արծաթի քլորիդի սպիտակ շոռանման նստվածք:

➤ Մորֆինը խիտ ազոտական թթվից դառնում է նարնջագույն, այնուհետև՝ դեղին:

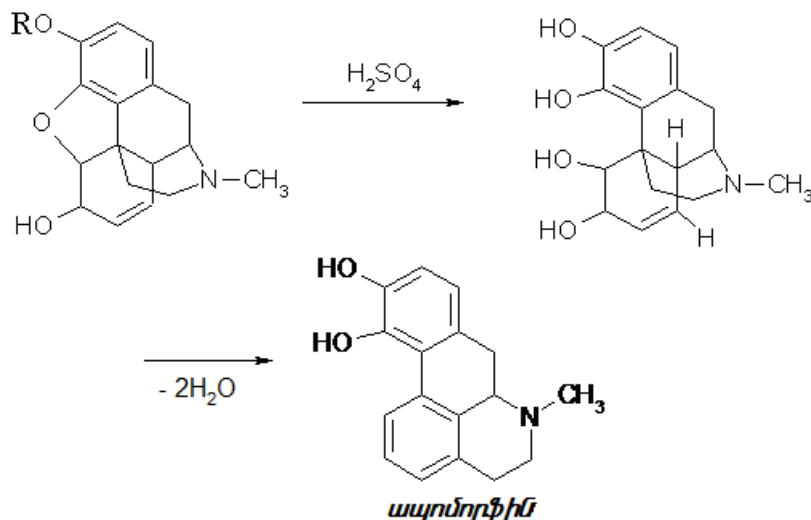


➤ **Ղիազոնիումային աղի** հետ մորֆինն առաջացնում է ազոներկ:

Ֆենոլային խումբ պարունակող նյութերը, որոնց օրթո և պարա դիրքերը ազատ են, հեշտությամբ զուգակցվում են ղիազոնիումային աղերի հետ՝ առաջացնելով ազոներկ:

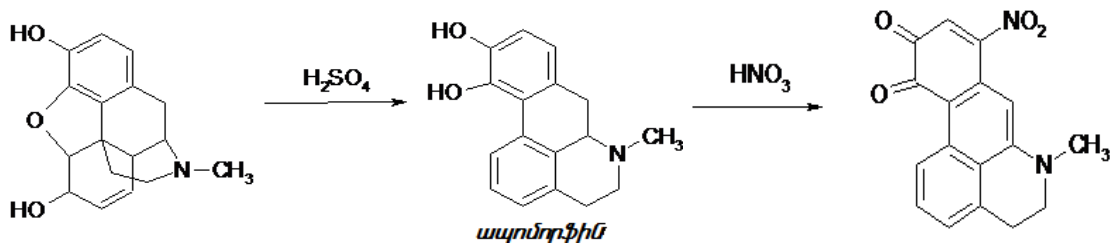


➤ Մորֆինանի ածանցյալները՝ մորֆինը, կոդեինը, էթիլմորֆինը տաքացման պայմաններում փոխազդելով խիտ ծծմբական թթվի կամ խիտ քլորաջրածնական թթվի հետ, առաջացնում են ապոմորֆին:



➤ Երրորդային ազոտի ատոմի առկայությունը բացահայտվում է ակվալոիդային նստեցնող ազդանյութերի հետ, որից մորֆինի համար ամենազգայունն ամոնիումի մոլիբդատի լուծույթն է խիտ ծծմբական թթվում (Ֆրեդեի ազդանյութ):

➤ Խիտ ծծմբական և ազոտական թթուների խառնուրդը (Էրդմանի ազդանյութ) մորֆինը օքսիդացնում է մինչև ապոմորֆին, որն ազոտական թթվից վերածվում է ինտենսիվ կարմիր գույնի:

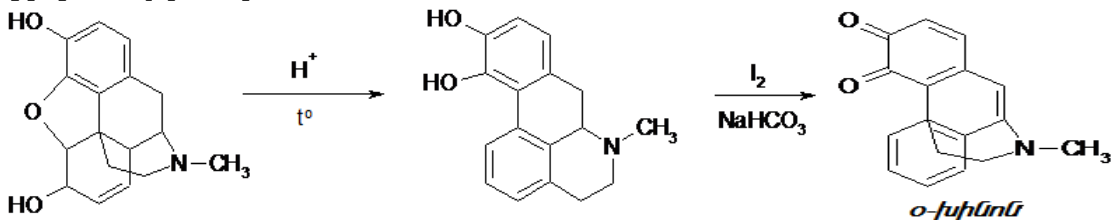


➤ Մանդելինի ազդանյութով (ամոնիումի վանադատի լուծույթը խիտ ծծմբական թթվում) առաջանում է մանուշակագույն գունավորում:

➤ Մորֆինի վերականգնիչ հատկությունը բացահայտվում է կալիումի յոդատի լուծույթով՝ նոսր ծծմբական թթվի առկայությամբ, քլորոֆորմի միջավայրում: Առաջացած յոդի հաշվին քլորոֆորմի շերտը գունավորվում է վարդամանուշակագույն երանգով:

➤ Մորֆինը պերօքսիդի լուծույթի, ամոնիակի և պղնձի սուլֆատի առկայությամբ առաջացնում է կարմիր գունավորում:

➤ Մորֆինը Պելագրի ազդանյութով (խիտ H_2SO_4 , t^0 , I_2 , $NaHCO_3$) առաջացնում է *o*-խինոն կարմիր գունավորում:



➤ Մորֆինի հիդրոքլորիդը որոշվում է ՈւՄ սպեկտրալուսաչափությամբ:

Քանակական որոշումն իրականացվում է սառցային քացախաթթվում թթվահիմնային տիտրամբ սնդիկի (II) ացետատի լուծույթի առկայությամբ: Տիտրվում է պերքլորական թթվով մինչև կանաչ գույնի առաջանալը:

➤ Որոշվում է չեզոքացման եղանակով՝ ջրասպիրտային միջավայրում քլորոֆորմի ավելացմամբ: Տիտրանտը 0.1Մ NaOH լուծույթն է, ինդիկատորը՝ ֆենոլֆտալեինը:

➤ Քլորիդ իոնը որոշվում է դարձելի արծաթաչափությամբ (Ֆոլգարդի եղանակ), նաև պոտենցիալաչափությամբ:

➤ Մորֆինի հիդրոքլորիդի քանակական որոշումը կատարվում է նաև ՈւՄ սպեկտրալուսաչափությամբ:

Ղեղաբանական հատկությունը՝ ցավազրկող:

Մեծ ղեղաբաժինների դեպքում մորֆինը քնաբեր է, առաջացնում է հաճելի զգացում (էֆորիա), իսկ կրկնակի օգտագործումից առաջանում է հիվանդագին հակում (մորֆինիզմ):

Մորֆինն ուժեղացնում է թմրաբեր, քնաբեր, տեղային անզգայացնող դեղամիջոցների ազդեցությունը:

Մորֆինի հիդրոքլորիդն ընկճում է շնչառական կենտրոնը, խթանում է փսխման կենտրոնը, նեղացնում է աչքի բիրը, առաջացնում է աղիքների անանցանելիություն, միզարտադրության դանդաղեցում, առաջացնում է դեղային կախվածություն (մորֆինիզմ):

1883թ. գիտական ամսագրերում հաղորդվեց, որ մորֆինի նկատմամբ հակում ունեցող շների հյուսվածքներում հայտնաբերվել է պսևդոմորֆին (2, 2'-բիսմորֆին՝ $C_{34}H_{36}N_2O_6$), որը, ենթադրվում է հակում առաջացնելու կարևոր պատճառներից է:

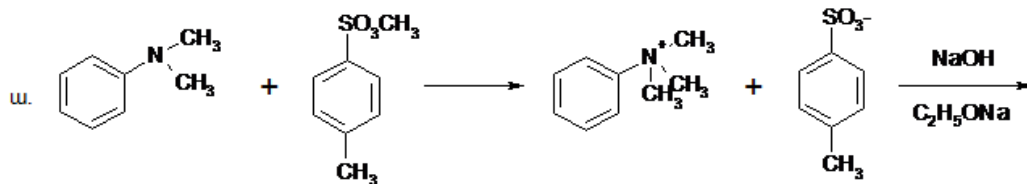
Պսևդոմորֆինը հայտնաբերվել է նաև ափիոնում: Մորֆինը պահվում է «*հսկող դեղերի*» համար նախատեսված պայմաններում, լավ փակվող և լույսից պաշտպանված սրվակներում:

Մորֆինի հիդրոքլորիդը թողարկվում է 0,01գ դեղահատերով, սրվակներով որպես 1%-անոց 1սլ ներարկման լուծույթ:

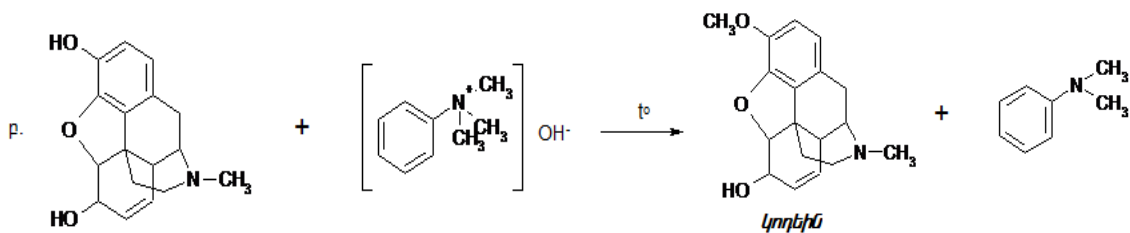
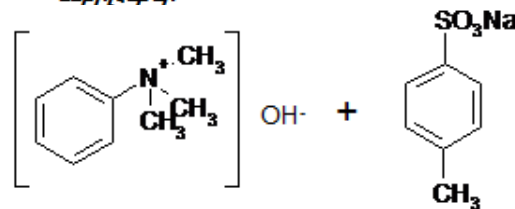
Կոդեին (Codeine)

Ափիոնում կոդեինը 0,2-1% է: 1832թ. Ռոբիքվեստն առաջին անգամ ափիոնից անջատել է կոդեինը: Սակայն կոդեինի բնական պաշարները բժշկության պահանջները բավարարել չէին կարող, որի պատճառով այն սկսեցին ստանալ մորֆինից՝ կիսասինթետիկ եղանակով:

Կոդեինը ստացվում է Ռադիոն-Շապոչնիկովի եղանակով՝ մորֆինից և ֆենիլեոմեթիլամոնիումի հիդրօքսիդով, որն էլ ստացվում է դիմեթիլֆենիլամինից և պտոլուոլսուլֆաթի մեթիլէթերից:



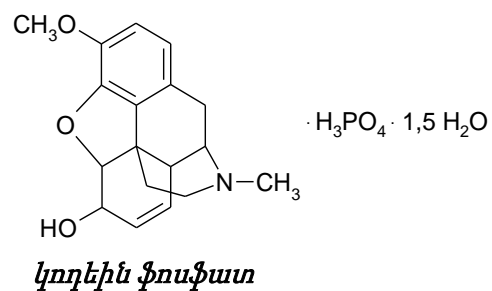
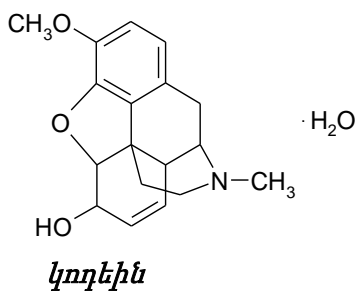
դիմեթիլֆենիլամին պտոլուոլսուլֆաթի մեթիլէթեր



Կոդեինի ֆոսֆատ կամ սուլֆատ ստանալու համար կոդեինի ու ֆոսֆորական թթվի կամ ծծմբական թթվի համարժեք քանակների վրա ավելացվում է ալկոհոլ և թողնում, որպեսզի դեղը լուծույթից բյուրեղանա:

Կոդեինն անհոտ, դառնահամ, սպիտակ բյուրեղային փոշի է: Օդում հողմնահարվում է: Լուծվում է եռացող ջրում, ավելի հեշտ՝ 96% -անոց սպիրտում:

Ի տարբերություն մորֆինի՝ չի լուծվում հիմքերում: Լուծվում է թթուներում, քլորոֆորմում:



Իսկությունը

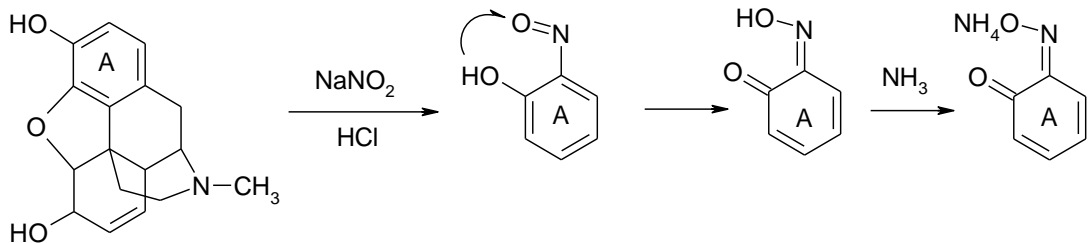
- Մարկի ազդանյութի հետ կողեինը դառնում է կապտամանուշակագույն, որը հետո վերածվում է դեղինի:
- Խիտ ազոտական թթվից կողեինը դառնում է նարնջագույն:
- Ամոնիումի հիդրօքսիդի լուծույթում կողեինը չի լուծվում (չունի ֆենոլային խումբ):
- Կողեինը չի փոխազդում երկաթի (III) քլորիդի լուծույթի հետ (չունի ֆենոլային խումբ), բայց խիտ ծծմբական թթվի հետ տաքացնելուց հետո կողեինը վերածվում է ապոմորֆինի. առաջանում են ֆենոլային խմբեր, որոնք էլ փոխազդում են երկաթի (III) քլորիդի լուծույթի հետ՝ առաջացնելով կապույտ գունավորում:
- Երրորդային ազոտը որոշվում է ալկալոիդային նստեցնող ազդանյութերով:
- Ֆրեդեյի ազդանյութի հետ փոխազդելիս կողեինը դառնում է մանուշակագույն:
- Որոշվում է խիտ ծծմբական և ազոտական թթուների խառնուրդով: Խիտ ծծմբական թթուն կողեինը օքսիդացնում է մինչև ապոմորֆին, որն էլ ազոտական թթվից վերածվում է ինտենսիվ կարմիր գույնի:
- Կողեին ֆոսֆատում որոշվում է ֆոսֆատ իոնը արծաթի նիտրատի լուծույթով: Առաջանում է դեղին նստվածք.



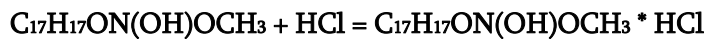
- Կողեինը որոշվում է ՈւՄ սպեկտրալուսաչափությամբ:
- Կողեին ֆոսֆատի լուծույթից կողեինը նստեցվում է նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով, և որոշվում է կողեինի հալման ջերմաստիճանը (154-157°):

Լավորակության ռեակցիա

➤ Կողեինում մորֆինի մնացորդը որոշվում է նատրիումի նիտրիտի լուծույթով՝ թթվային միջավայրում, որից հետո ավելացվում է ամոնիակի լուծույթ, և ստացվում է գունավոր ամոնիակային աղ:



Կողեինի **քանակական որոշումը** կատարում են ացիդաչափությամբ (ունի ուժեղ հիմնային հատկություն)՝ ջրասպիրտային միջավայրում տիտրելով 0,1Մ քլորաջրածնական թթվով: Ինդիկատորը մեթիլենային կարմիրն է:



➤ Կողեին ֆոսֆատը քանակապես որոշվում է **թթվահիմնային տիտրմամբ՝ անջուր միջավայրում** (սառցային քացախաթթու). տիտրանտը՝ 0,1Մ պերքլորաթթուն է, ինդիկատորը՝ բյուրեղային մանուշակագույնը:

- ՈւՄ սպեկտրալուսաչափական եղանակով,
- լուսազունաչափական եղանակով:

Ղեղաբանական հատկությունները՝ ցավազրկող, հանգստացնող, հակահազային (թուլացնում է հազի առաջացման կենտրոնների գրգռվածությունը):

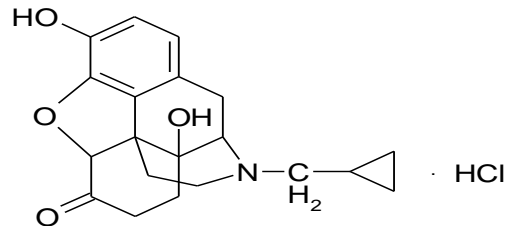
Կոդեին ֆոսֆատը, ի տարբերություն կոդեինի ավելի արդյունավետ է: Կոդեինն առաջացնում է կախվածություն, «կոդեինիզմ», պակաս թունավոր է, քան մորֆինը: Կոդեինով սուր թունավորումների դեպքում կիրառվում է նաև տրեքսոն հիդրոքլորիդը (անտագոնիստ):

Առկա է բազմաթիվ զուգակցված դեղերի բաղադրության մեջ՝ «կոդտերալին», «պենտալգին», «սեդալգին» և այլն:

Թողարկվում է որպես դեղահաբ (0,01-0,02գ), դեղափոշի (0,01-0,02գ):

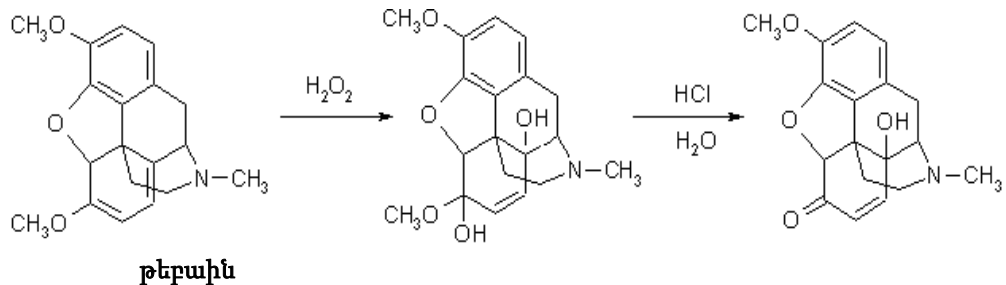
Մորֆինի կիսասինթետիկ և սինթետիկ ածանցյալները

Naltrexone Hydrochloride

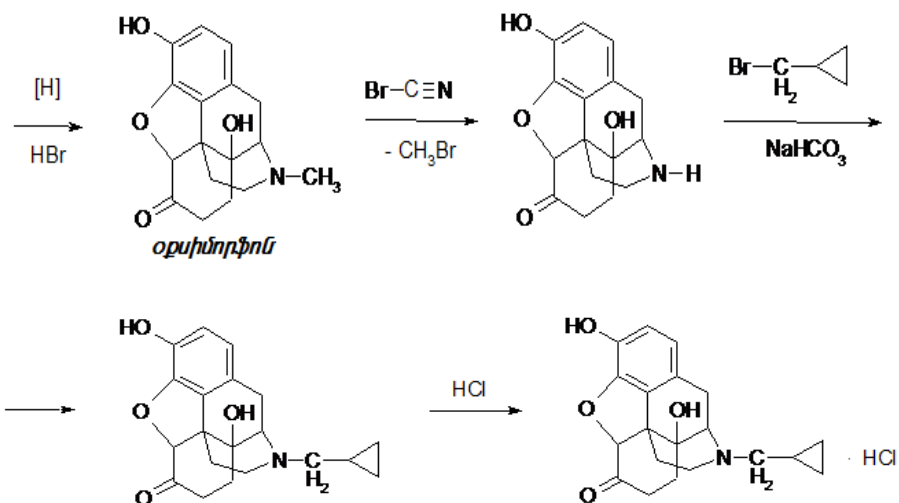


Սպիտակ բյուրեղային, անհոտ փոշի է, ջրային լուծույթի տեսակարար պտույտը $(-187)^{\circ}$ - $(-197)^{\circ}$ է: Լուծվում է ջրում, սպիրտում, եթերում, դժվար է լուծվում քլորոֆորմում:

Ստանում են թեբալինից և պերոքսիդից, առաջանում է ենդիոլ, որը ենթարկվում է թթվային հիդրոլիզի՝ առաջացնելով ենկետոլ, և միաժամանակ հիդրոլիզվում է մեթոքսի խումբը: Ենկետոլում կրկնակի կապը հիդրելով՝ ստացվում է օքսիմորֆոն, որից հետո այն փոխազդում է բրոմցիանի հետ, և կատարվում է N-դեմեթիլացում, որից հետո կատարվում է N-ակլիլացում հալոգենալկիլով (բրոմնեթիլցիկլոպրոպիլ), և ստացվում է նաև տրեքսոն:



թեբալին



Իսկությունը

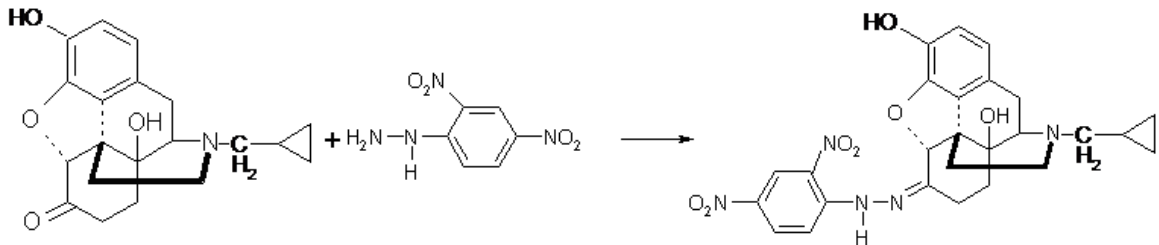
Նալտրեքսոնի հիդրոքլորիդը հեշտությամբ օքսիդանում է չեզոք, թթվային և հիմնային միջավայրերում:

➤ *Մարկի ազդանյութի հետ* նալտրեքսոնն առաջացնում է դեղին գունավոր միացություն:

➤ Խիտ ծծմբական և ազոտական թթուների խառնուրդի հետ փոխազդելով՝ առաջացնում է նարնջագույն երանգ:

➤ Ամոնիումի հիդրօքսիդով նալտրեքսոնի հիդրոքլորիդի լուծույթից նստեցվում է նալտրեքսոնի հիմնային ձևը, հետագայում լուծույթը ֆիլտրվում է, հետո նստվածքը չորացվում է, և որոշվում է նրա հալման ջերմաստիճանը (217 – 220°C): Ֆիլտրատում արծաթի նիտրատի լուծույթով որոշվում է քլորիդ իոնի առկայությունը:

➤ Մոլեկուլը պարունակում է կետոխումբ, որը որոշվում է *2,4-դինիտրոֆենիլ հիդրազինի* ազդանյութով, որի փոխազդեցությունից առաջանում է դեղին գույնի նալտրեքսոնի 2,4-դինիտրոֆենիլ հիդրազոնի նստվածք:



➤ Ֆենոլային հիդրօքսիլ խումբը նալտրեքսոնում որոշվում է *երկաթի (III) քլորիդի լուծույթով*՝ առաջացնելով գունավոր միացություն:

➤ Նալտրեքսոնի հիդրոքլորիդը դիագոնիումային աղի հետ տալիս է ազոգուզակցման ռեակցիա՝ առաջացնելով ազոներկ (ֆենոլային խմբի հաշվին):

➤ Արծաթի նիտրատի լուծույթով որոշվում է քլորիդ իոնը:

➤ Նալտրեքսոնի հիդրոքլորիդը որոշվում է ԻԿ սպեկտրով (4000-400 սմ⁻¹):

Նալտրեքսոնի հիդրոքլորիդը **քանակապես որոշվում է՝**

➤ *Անջուր միջավայրում թթվահիմնային տիտրմամբ* (սառցային քացախաթթու): Ինդիկատորը բյուրեղային մանուշակագույնն է, տիտրանտը՝ 0,1Ն քլորաթթվի լուծույթը:

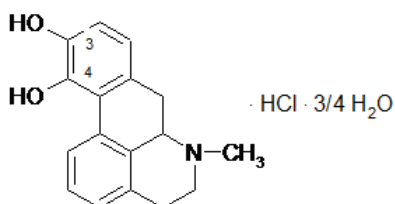
➤ **ՈւՄ սպեկտրալուսաչափությամբ** (առավելագույն կլանումը՝ 280 նմ),

➤ Բարձրարդյունավետ հեղուկ քրոմատագրությամբ (ԲԱՀՔ):

Նալտրեքսոնի հիդրոքլորիդը մորֆինից տարբերվում է նաև մեթիլցիկլոպրոպիլ խմբով, որի շնորհիվ այն ափիոնային ընկալիչների նկատմամբ դառնում է անտազոնիստ:

Ղեղը կիրառվում է ափիոնի նկատմամբ հակում ունեցող մարդկանց բուժման համար:

Կիսասինթետիկ դեղամիջոց է նաև *Apomorphini Hydrochloridum*-ը, որը ապորֆինի ածանցյալն է:



Apomorphine Hydrochloride

3,4-դիօքսիապոմորֆին

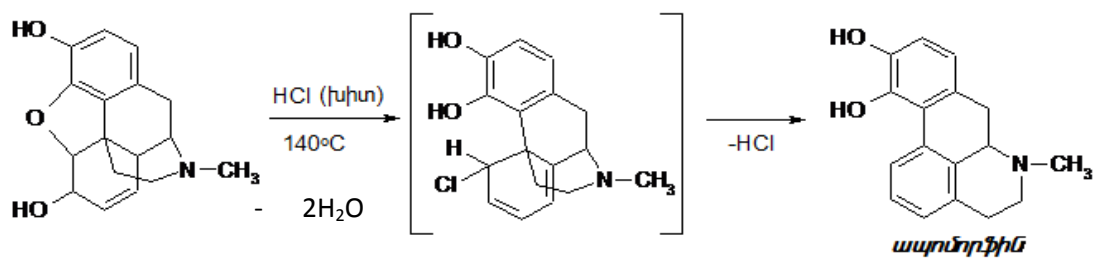
Սպիտակ, թույլ դեղնավուն կամ մոխրագույն երանգով բյուրեղային փոշի է: Դժվար է լուծվում ջրում, սպիրտում, գործնականորեն անլուծելի է եթերում, քլորոֆորմում: Ապոմորֆինի ջրային լուծույթները լույսի ազդեցությամբ կանաչում են և կորցնում են իրենց ակտիվությունը: Դրա հիմնական պատճառը մոլեկուլում 2 ֆենոլային խմբերի առկայությունն է, որոնք զգայուն են օքսիդիչների նկատմամբ:

Ցուցաբերում է ամֆոտեր հատկություն:

Մինթեզը

Ապոմորֆինը ստացվում է՝ մորֆինը խիտ քլորաջրածնական թթվի հետ ավտոկլավում սաքացնելով (140-150°C):

Մորֆինի մոլեկուլում ֆուրանային ցիկլը քայքայվում է՝ առաջացնելով դեզօքսիմորֆինի ածանցյալ, որից հետո անջատվում է 2մոլ ջուր, և առաջանում է 3,4-դիօքսիապոմորֆին (ապոմորֆին):



Իսկությունը

Իսկության ռեակցիաները հիմնված են օքսիդացման և նստեցման վրա:

- Ապոմորֆինը առաջացնում է Վիտալի-Մորենի ռեակցիան (տրոպաթթվի նման):
- Ապոմորֆինը մորֆինի առկայությամբ հայտնաբերվում է քլորոֆորմի միջավայրում ամոնիակի լուծույթով: Քլորոֆորմի շերտը գունավորվում է մանուշա-կազույն:
- Որոշվում է քլորիդ իոնի առկայությունը արծաթի նիտրատի լուծույթով:
- Ազոտական թթվի հետ ապոմորֆինի հիդրոքլորիդի բյուրեղներն առաջացնում են կարմիր գույն:

➤ Ապոմորֆինը, փոխազդելով 5%-անոց նատրումի հիդրոկարբոնատի, 0,1 Մ-անոց յոդի լուծույթի և եթերի հետ, թափահարելուց հետո առաջացած եթերային շերտը դառնում է կարմրամանուշակագույն, իսկ ջրայինը՝ կանաչ:

Ապոմորֆինի քանակական որոշումը կատարվում է անջուր միջավայրում՝ թթվահիմնային տիտրմամբ սառցային քացախաթթվի, սնդիկի (II) ացետատի առկայությամբ: Տիտրվում է 0,1Մ-անոց պերքլորաթթվով, որպես ինդիկատոր՝ բյուրեղային մանուշակագույն:

- ՈւՄ-սպեկտրալուսաչափությամբ ($\lambda_{\text{մաքս}}=272$ նմ):

Ապոմորֆինն օժտված է թույլ ցավազրկող ազդեցությամբ: Հիմնականում փսիսաբեր և խորխաբեր միջոց է:

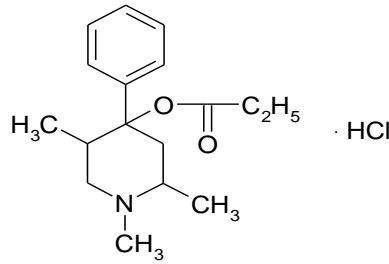
Կիրառվում է թունավորումների և ակոնոլիզմի բուժման դեպքում: Ճնշում է շնչառական կենտրոնը:

Թողարկվում է 15%-անոց 0,2-0,5մլ սրվակներով:

Լուծույթը պատրաստվում է օգտագործելուց անմիջապես առաջ:

Պահվում է նարնջագույն սրվակներում:

Մինթետիկ ածանցյալ
Trimeperidine Hydrochloride (Promedolum)

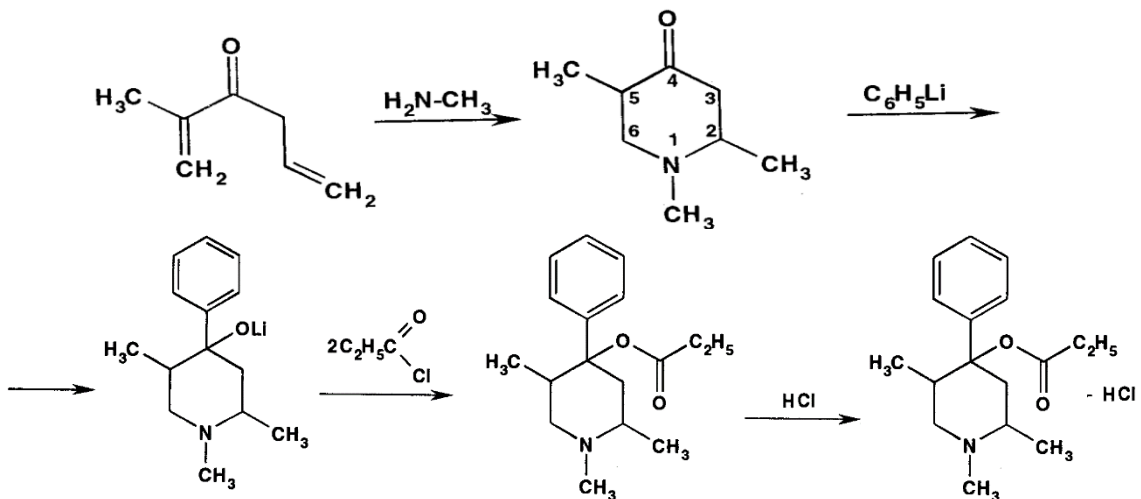


1,2,5-տոմեթիլ-4-պրոպիոնիլօքսի-4-ֆենիլպիպերիդինի հիդրոքլորիդ

Անհոտ կամ թույլ հոտով, սպիտակ բյուրեղային փոշի է:

Հեշտությամբ լուծվում է ջրում, սպիրտում, քլորոֆորմում, գործնականում չի լուծվում եթերում:

Պրոմեդոլի սինթեզը կատարվել է Նազարովի և նրա աշխատակիցների կողմից: Ելանյութերն են մեթիլվինիլալիլկետոնը և մեթիլամինը: Առաջանում է 1,2,5-տոմեթիլ-4-պիպերիդոն, որը ֆենիլ լիթիումի հետ առաջացնում է 1,2,5-տոմեթիլ-4-ֆենիլպիպերիդոլ-4-Li-ակտիոլատ, որն էլ, փոխազդելով պրոպիոնաթթվի քլոր անհիդրիդի հետ, առաջացնում է պրոմեդոլ:

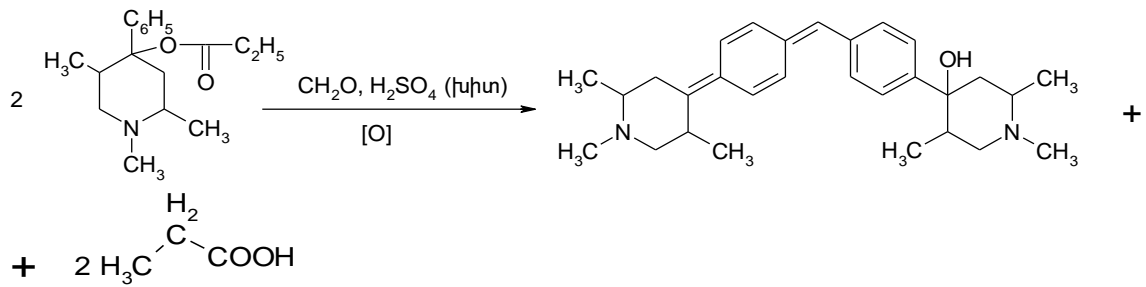


Իսկությունը

➤ Պրոմեդոլում երրորդային ազոտը որոշվում է նստեցնող ակալոիդային ազդանյութերով: 1%-անոց պիկրինաթթվով ազդելիս առաջանում է դեղին գույնի պրոմեդոլի պիկրատ: Մայերի ազդանյութի հետ առաջացնում է սպիտակ նստվածք:

➤ Քլորիդ իոնը որոշվում է արծաթի նիտրատի լուծույթով:

➤ Փորձանոթի պատերի վրայով պրոմեդոլի 0,5%-անոց քլորոֆորմային լուծույթը Մարկի ազդանյութի (CH₂O խիտ ձմբական թթվում) վրա դանդաղ ավելացնելիս երկու հեղուկների շփման մակերեսին նկատվում է կարմիր օղակ (կատարվում է օքսիդացված կոնդենսացում):



➤ Կոբալտինիտրիտի նատրիումական աղը խիտ ծծմբական թթվում (1%-անոց լուծույթ) պրոմեդոլի հետ առաջացնում է բալակարմիր գունավորում:

➤ Ամոնիումի վանադատի հետ խիտ ծծմբական թթվում առաջանում է կանաչ գունավորում:

Քանակական որոշումը կատարվում է անջուր միջավայրում (սառցային քացախաթթու) թթվահիմնային տիտրման միջոցով:

Պրոմեդոլը ցավազրկող դեղ է, մորֆինի նման ազդում է ԿՆՀ-ի վրա: Բայց ավելի քիչ է ճնշում շնչառական և փսխման կենտրոնները:

Երկար օգտագործելու դեպքում առաջանում է հակում դեղի նկատմամբ (մորֆինիզմի պես):

Ամփոփիչ հարցեր

- Ինչպիսի՞ն է մորֆինի քիմիական կառուցվածքը:
- Ո՞ր ֆունկցիոնալ խմբերով են որոշվում մորֆինի թթվահիմնային և վերականգնիչ հատկությունները:
 - Ո՞ր ազդանյութերով է հաստատում մորֆինի վերականգնիչ հատկությունը:
 - Ինչպիսի՞ եղանակներով է որոշվում մորֆինի քանակը:
 - Որո՞նք են կողեինի սինթեզի համար անհրաժեշտ քիմիական նյութերը:
 - Որո՞նք են կողեինի ֆոսֆատի հաստատման ազդանյութերը:
 - Ո՞ր նյութերով է սինթեզվում նալտրեքսոնի հիդրոքլորիդը:
 - Ո՞ր ազդանյութերով է հաստատվում նալտրեքսոնի հիդրոքլորիդը և ո՞ր եղանակներով է որոշվում նրա քանակը:
 - Նշե՛լ ապոմորֆինի հիդրոքլորիդի ստացման եղանակը, պայմանները և քանակական որոշման եղանակները:
 - Վերլուծե՛լ պրոմեդոլի սինթեզը, իսկության ազդանյութերը, քանակական որոշման եղանակները:

Թեստային առաջադրանքներ

1. Ո՞ր ազդանյութով է որոշվում մորֆինի հիդրոքլորիդում ֆենոլային խումբը.

- ա. FeCl_3 լուծույթով
- բ. CuSO_4 լուծույթով
- գ. CoCl_2 լուծույթով
- դ. HCl (աղաթթվով)

2. Ո՞ր ազդանյութով չի որոշվում մորֆինի հիդրոքլորիդը.

- ա. CuSO_4 լուծույթով
- բ. $\text{CH}_2\text{O} +$ խիտ H_2SO_4 (Մարկի ազդանյութ)
- գ. NH_4OH լուծույթով
- դ. J_2 , խիտ H_2SO_4 , NaHCO_3 , t° (Պելագրի ազդանյութ)

3. Մորֆինի հիդրոքլորիդի քանակական որոշումն է՝

- ա. յոդաչափությունը
- բ. թթվահիմնային տիտրումը անջուր միջավայրում (սառցային քացախաթթվում)
- գ. նիտրիտաչափությունը
- դ. կոմպլեքսաչափությունը

4. Ո՞ր ազդանյութերով է որոշվում կողեին ֆոսֆատում ֆոսֆատ իոնը.

- 1. AgNO_3 լուծույթով
- 2. մագնեզիումային խառնուրդով
- 3. BaCl_2 լուծույթով
- 4. CuSO_4 լուծույթով

ա) 1.2 բ) 2.3 գ) 3.4 դ) 1.4

5. Ո՞ր ազդանյութերով է բացահայտվում մորֆինի հիդրոքլորիդը.

1. $K_3[Fe(CN)_6]$, $FeCl_3$ լուծույթով

2. $FeCl_3$ լուծույթով

3. ակալոիդային նստեցնող ազդանյութերով (բացի Մարկի)

4. $CoCl_2$ լուծույթով

ա) 1.2.3 բ) 1.2 գ) 3.4 դ) 2.3

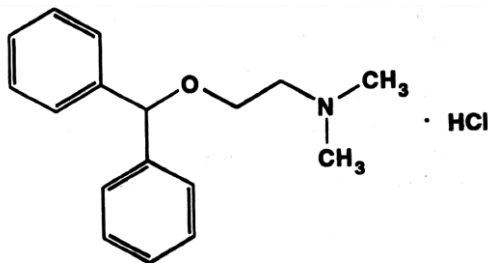
ՀԱԿԱՀԻՍՏԱՄԻՆԱՅԻՆ ԴԵՂԵՐ

Էթիլենդիամինի և դիմեթիլամինաեթանոլի ածանցյալներին կառուցվածքով նման միացություններ են, որոնք բժշկության մեջ կիրառվում են որպես հակահիստամինային դեղեր: Դրանք են՝

- դիֆենհիդրամինի հիդրոքլորիդը (դիմեդրոլ),
- քլորպիրամինի հիդրոքլորիդը (սուպրաստին),
- ռանիտիդինի հիդրոքլորիդը,
- ֆամոտիդինը:

Դիֆենհիդրամինի հիդրոքլորիդ (դիմեդրոլ)

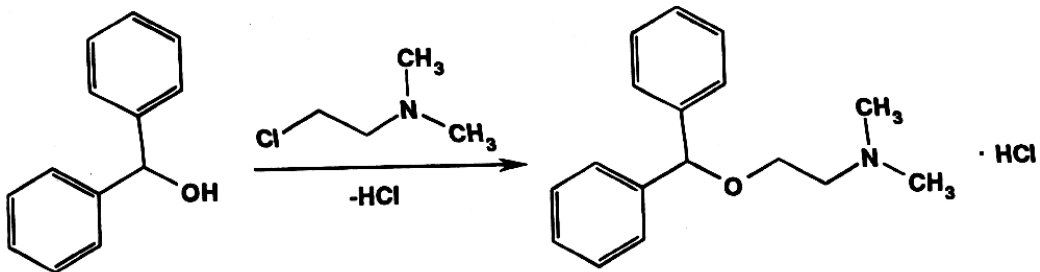
Diphenhydramine Hydrochloride



Սպիտակ, մանրաբյուրեղային անհոտ փոշի է, հալման ջերմաստիճանը $167-172^{\circ}\text{C}$ է: Շատ հեշտ լուծվում է ջրում, հեշտ լուծվում է էթանոլում և քլորոֆորմում:

Մինթեզը

Դիֆենհիդրամինի հիդրոքլորիդը ստացվում է բենզիդրոլից և դիմեթիլամինաեթիլքլորիդից:



Իսկությունը

Այս դեղի իսկության հաստատման համար օգտագործվում են ֆիզիկաքիմիական և քիմիական եղանակներ:

Ֆիզիկաքիմիական եղանակները

• **ԻԿ սպեկտրալուսաչափություն** $4000-400\text{ սմ}^{-1}$ մարզում՝ հալված կալիումի բրոմիդի թիթեղի վրա: Դիֆենհիդրամինի հիդրոքլորիդի սպեկտրը ԻԿ-մարզում պետք է դիրքով և զծերի ինտենսիվությամբ լիովին համապատասխանի դեղագրքի մասնավոր հոդվածին:

• **ՈՒՄ սպեկտրալուսաչափություն:** Դիմեդրոլի իսկությունը հաստատելու համար օգտագործվում է նրա 0.05% -անոց լուծույթը էթանոլում ($240-280\text{ նմ}$) մարզում:

• **Գազ-հեղուկային քրոմատագրությունը (ԳՀՔ)** մշակված և ունիֆիկացված եղանակ է դիֆենհիդրամինի հիդրոքլորիդի քանակական և որակական անալիզի համար: Եղանակի առավելությունն այն է, որ դեղի որոշումը կարելի է իրականացնել նաև կենսաբանական հեղուկներում առաջացրած արգասիքներով և մետաբոլիտներով:

Իսկության որոշման քիմիական եղանակները

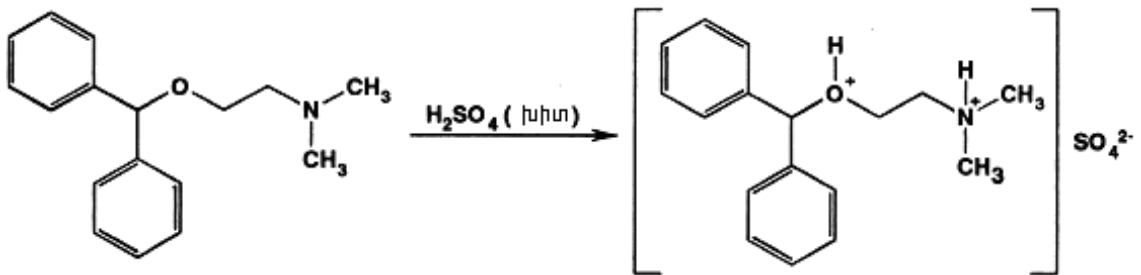
➤ Կառուցվածքում պարունակելով երրորդային ազոտի ատոմ՝ դիֆենհիդրամինի հիդրոքլորիդը փոխազդում է ընդհանուր և յուրահատուկ ակալոիդային նստեցնող ազդանյութերի հետ՝

- Դրագենդորֆի (նարնջագույն, տաքացնելիս կարմիր),
- Մայերի, Ֆրեդեի (դեղին գունավորում, տաքացնելիս վերածվում է կարմիրի),
- պիկրինաթթվի, ֆոսֆորավոլֆրամական և սիլիցիումվոլֆրամական թթուների հետ:

➤ Դիֆենհիդրամինի հիդրոքլորիդը խիտ ազոտական և ծծմբական թթուների 1:9 խառնուրդի (Էրդմանի ազդանյութ) հետ փոխազդելիս առաջացնում է կարմիր գունավորում, որը ջրի ավելացումից վերածվում է շագանակագույնի, ապա՝ դեղինի, որից հետո էլ՝ նարնջագույնի, իսկ քլորոֆորմ ավելացնելուց և թափահարելուց հետո այն ներկվում է մանուշակագույն:

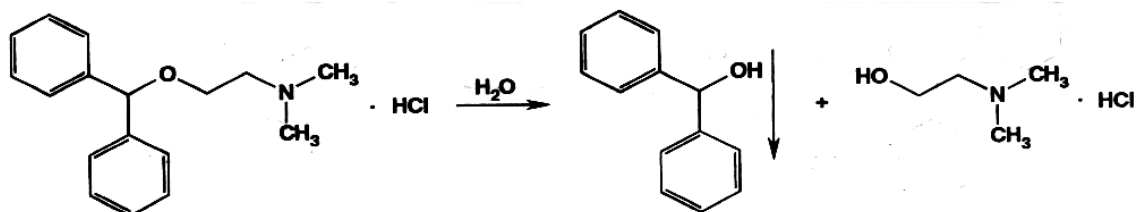
➤ Դիֆենհիդրամինի հիդրոքլորիդը փոխազդում է Մարկի ազդանյութի հետ:

➤ Դիֆենհիդրամինի հիդրոքլորիդը փոխազդում է խիտ ծծմբական թթվի հետ՝ առաջացնելով օքսոնիումային աղ, որի գունավորումը վառ դեղինից աստիճանաբար վերածվում է կարմրաշագանակագույնի: Քանի որ օքսոնիումային աղերն անկայուն միացություններ են, ուստի նրանք հեշտությամբ հիդրոլիզվում են, և գունավորումն անհետանում է:



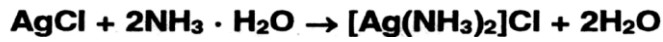
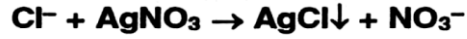
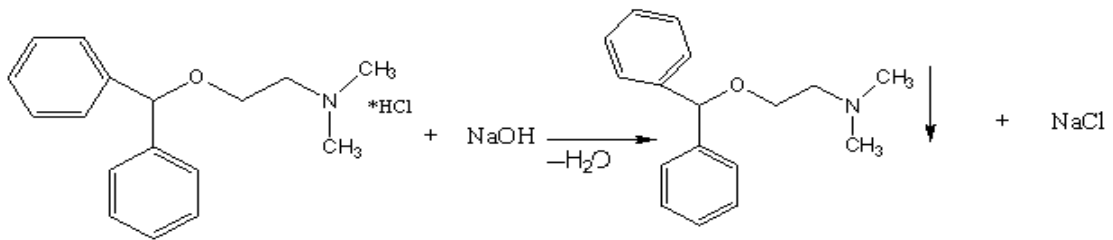
➤ Դիֆենհիդրամինի ջրային լուծույթին 0.1Մ քլորաջրածնական թթու, պղնձի սուլֆատի և ամոնիումի ռոդանիդի լուծույթներ ավելացնելիս նստում է շագանակագույն նստվածք:

➤ Նոսր աղաթթվի հետ եռացնելիս կատարվում է հիդրոլիզ (սինթեզի հակառակ պրոցեսը). առաջանում է բենզիդրոլ, որը կարելի է որոշել վերաբյուրեղացումից հետո հալման ջերմաստիճանով (61-67°C):



➤ Դիֆենհիդրամինի հիդրոքլորիդի իսկությունը հաստատելու համար կարելի է կիրառել տարբեր ֆտալեինային, սուլֆոֆտալեինային ներկանյութեր և ազոմիացություններ (մեթիլ կարմիր, թիմոլ կապույտ, ֆենոլ կարմիր, տրոպեոլիններ 0, 00, 000 և այլն), որոնց հետ առաջանում են գունավոր նստվածքներ և տարբեր գույների քլորոֆորմային էքստրակտներ:

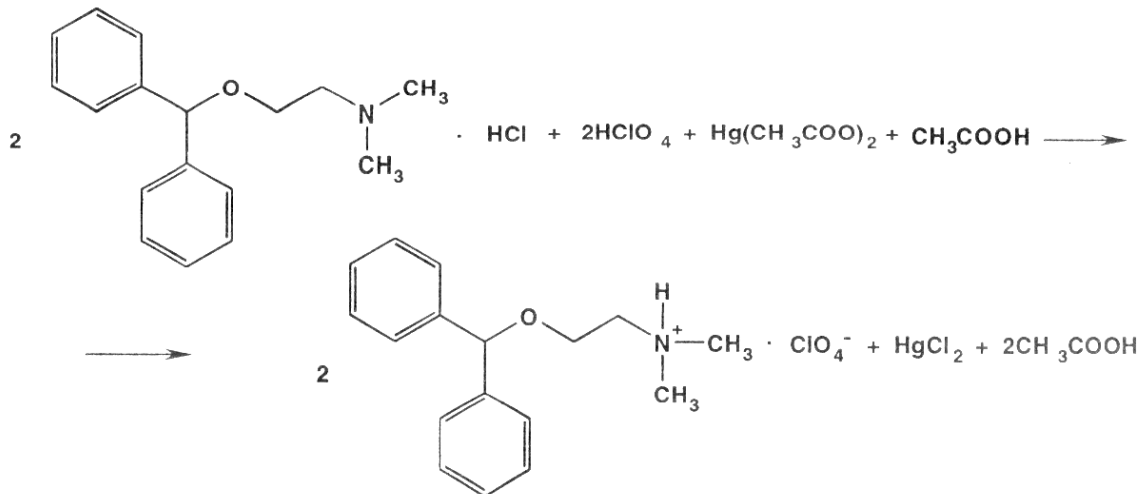
➤ Դիֆենհիդրամինի հիդրոքլորիդի լուծույթից 0.1Մ նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով նստեցվում է դեղի հիմքը, իսկ ֆիլտրատում արծաթի նիտրատի լուծույթով որոշվում է քլորիդ իոնը:



Քանակական որոշումը

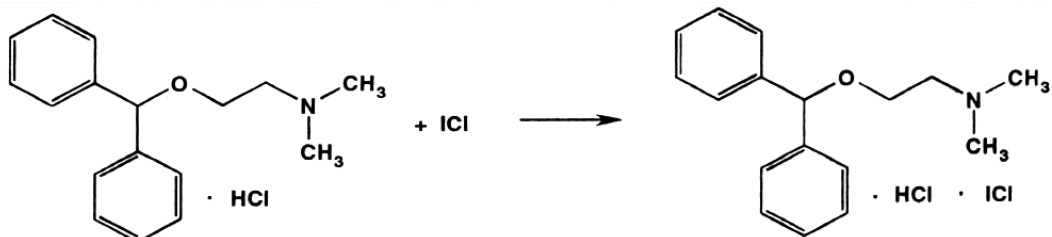
➤ Դիֆենհիդրամինի հիդրոքլորիդը որոշվում է թթվահիմնային տիտրումով անջուր միջավայրում: Տիտրանտը 0.1Ն քլորաթթուն է, ինդիկատորը՝ բյուրեղային մանուշակագույնը, միջավայրը՝ սառցային քացախաթթուն սնդիկի ագետատի առկայությամբ:

Համաձայն ԴՀ-ի՝ տիտրումը կարելի է իրականացնել նաև նույն տիտրանտով և ինդիկատորով՝ որպես լուծիչ օգտագործելով քացախաթթվի անհիդրիդը. այդ դեպքում սնդիկի ագետատի ավելացման կարիք չկա:



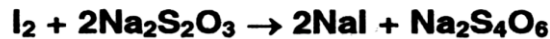
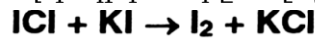
➤ Ալկալիաչափություն ջրային միջավայրում, եթերի առկայությամբ, որում լուծվում է դիֆենհիդրամինի հիմքը. տիտրվում է 0.1Մ նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով, ինդիկատորը ֆենոլֆթալեինն է:

➤ Դիմեդրոլի քանակը որոշվում է նաև յոդքլորաչափությամբ (էլեկտրոֆիլ տեղակալում):

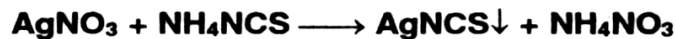
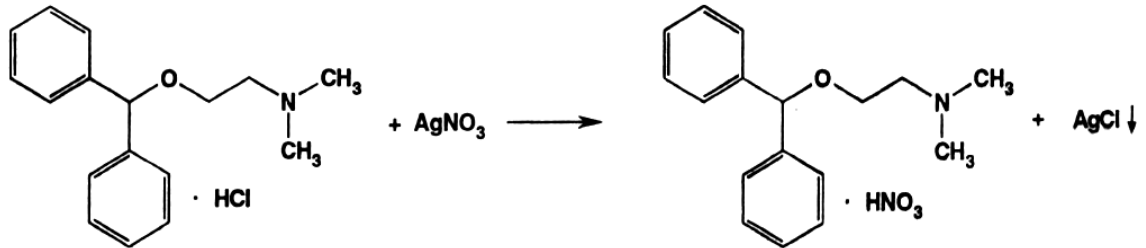


Դիմեդրոլը թափահարում են ավելցուկով վերցրած 0.1Մ յոդոնոքլորիդի լուծույթի հետ մինչև դեղին յուղանման կաթիլների առաջացումը, խառնուրդը ֆիլտրում են, ֆիլտրատին

ավելացնում են 10%-անոց կալիումի յոդիդի լուծույթ և անջատված յոդը տիտրում են 0.1 Մ նատրիումի թիոսուլֆատի լուծույթով, ինդիկատորը՝ օսլայի լուծույթ:



➤ Դիֆենսիդրամինի հիդրոքլորիդի քանակը կարելի է որոշել արծաթաչափությամբ (Ֆոլգարդի եղանակ՝ հետադարձ արծաթաչափություն):

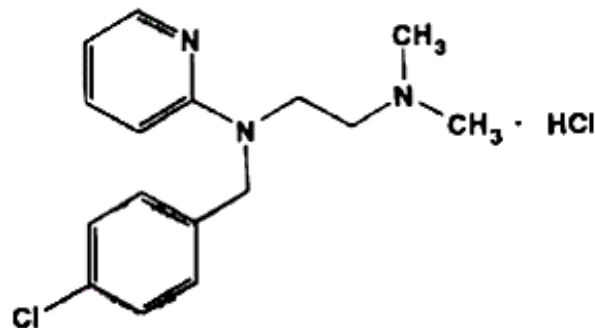


➤ Դիֆենսիդրամինի հիդրոքլորիդը քանակապես կարելի է որոշել էքստրակցիոն-տիտրաչափությամբ՝ որպես տիտրանտ օգտագործելով 0.01Ն նատրիումի լաուրիլսուլֆատի լուծույթ ($C_{12}H_{25}SO_4Na$):

➤ Կարելի է որոշել նաև էքստրակցիոն-լուսաչափությամբ, որը հիմնված է տրոպեոլին 00 և այլ ներկանյութերի հետ գունավոր ռեակցիաների վրա:

Chloropyramine Hydrochloride

Քլորապիրամինի հիդրոքլորիդ (սուպրաստին)



N-(2-պիրիդիլ)-N-1 n-քլորբենզիլ-N',N'-դիմեթիլէթիլդիամինի հիդրոքլորիդ

Սպիտակ, անհոտ, բյուրեղային փոշի է:

Իսկությունը

Այս դեղի իսկությունը հաստատելու համար օգտագործվում են **ֆիզիկաքիմիական և քիմիական եղանակներ:**

Ֆիզիկաքիմիական եղանակներ

- ՈւՄ-սպեկտրալուսաչափություն՝ քլորապիրամինի հիդրոքլորիդի ջրային լուծույթը 210-350նմ մարզում ունի կլանման երեք առավելագույն՝ 222, 243 և 305 նմ մարզում:

- Սուպրաստինի իսկությունը հաստատվում է նաև ՆՇԲ-ով՝ առաջացած կարմրաշագանակագույն հետքը համադրելով ստանդարտին:

• Սորբենտի բարակ շերտում, օգտագործելով լուծիչների համակարգը՝ բենզոլ:էթանոլ:25% ամոնիակի լուծույթ (80:20:1) և Դրագենդոքֆի ազդանյութը՝ որպես քաղցրահամ համադրություն, որոշվում է քլորապիրամինի մաքրությունը:

Քիմիական եղանակներ

➤ Քլորապիրամինի հիդրոքլորիդը, պարունակելով երրորդային ազոտի ատոմ, փոխազդում է ընդհանուր և յուրահատուկ ալկալոիդային նստեցնող ազդանյութերի հետ: Դեղի քլորոֆորմային լուծույթը 1%-անոց պիկրինաթթվի լուծույթի հետ ջրային շերտում առաջացնում է դեղին գունավորում (քլորապիրամինի պիկրատ):

➤ Քլորապիրամինի հիդրոքլորիդի լուծույթից 0.1Մ նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով նստեցնում են դեղի հիմքը, իսկ ֆիլտրատում որոշում են քլորիդ իոնը արծաթի նիտրատի լուծույթով:

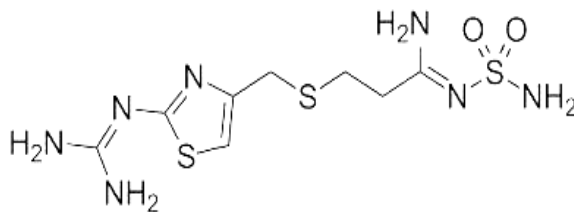
Քանակական որոշում

➤ Քանակապես քլորապիրամինի հիդրոքլորիդը որոշվում է թթվահիմնային տիտրումով սառցային քացախաթթվի և քացախաթթվի անհիդրիդի խառնուրդում (5:10), ինդիկատոր՝ բյուրեղային մանուշակագույն, տիտրանտ՝ 0.1Մ քլորաթթվի լուծույթ:

➤ Ներարկման համար կիրառվող լուծույթի քանակը որոշվում է ՈւՄ-սպեկտրալուսաչափությամբ չափելով նրա կլանման տեսակարար ցուցիչը 243նմ ալիքի մարզում:

Famotidine

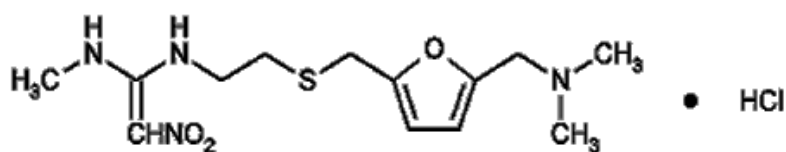
Ֆամոտիդին



Սպիտակ կամ թույլ դեղնավուն բյուրեղային փոշի է: Ջգայուն է լույսի նկատմամբ: Շատ հեշտ լուծվում է ջրում, գրեթե չի լուծվում էթանոլում, քլորոֆորմում, էթերում, ացետոնում: Հեշտ լուծվում է դիմեթիլֆորմամիդում և սառցային քացախաթթվում:

Ranitidine Hydrochloride

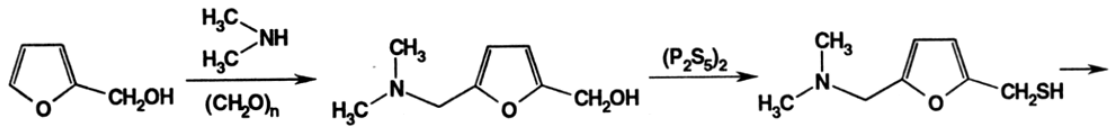
Ռանիտիդինի հիդրոքլորիդ



Նուրբ, սպիտակ կամ ոչ լրիվ սպիտակ փոշի է, հալման ջերմաստիճանը 140°C է (քայքայումով): Ջգայուն է լույսի և խոնավության նկատմամբ: Լուծվում է ջրում, չափավոր՝ էթանոլում, գրեթե անլուծելի է քլորոֆորմում:

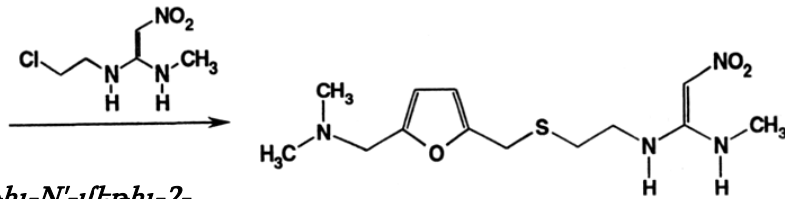
Սինթեզը

Ռանիտիդինի հիդրոքլորիդի սինթեզի ելանյութերն են ֆուրֆուրիլ սպիրտը, դիմեթիլամինը և պարաֆորմը:



ֆուրֆուրիլ

սպիրտ



**քլորէթիլ-N'-մէթիլ-2-
նիտրո-1,1-էթիլէն
դիամին**

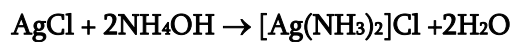
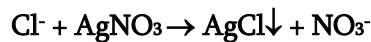
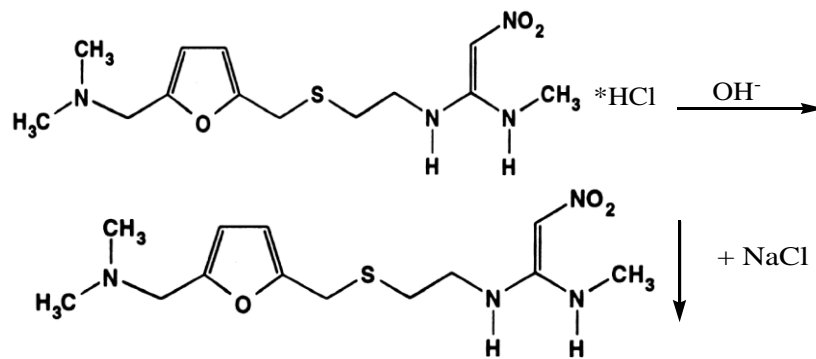
ռանիտիդին

• ԱՄՆ-ի դեղագրքում խորհուրդ է տրվում գնահատել ռանիտիդինի հիդրոքլորիդի և ֆամոտիդինի իսկությունները՝ հետազոտվող նյութերի և ստանդարտի ԻԿ և ՈւՄ մարզերի համընկնումով:

• Ֆամոտիդինը հաստատվում է ՆՇԲ-ի եղանակով՝ համեմատելով ստանդարտի և հետազոտվող լուծույթների Rf արժեքները:

➢ Կառուցվածքում պարունակելով երրորդային ազոտի ատոմ՝ ռանիտիդինի հիդրոքլորիդը և ֆամոտիդինը փոխազդում են ալկալոիդային նստեցնող ազդանյութերի հետ:

➢ Ռանիտիդինի հիդրոքլորիդի լուծույթից 0.1Մ նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով նստեցվում է դեղի հիմքը և որոշվում հալման ջերմաստիճանը, իսկ ֆիլտրատում արծաթի նիտրատի լուծույթով որոշվում է քլորիդ իոնը:



Քանակական որոշումը

➢ Ռանիտիդինի հիդրոքլորիդը և ֆամոտիդինը քանակապես որոշվում են թթվա-հիմնային տիտրամաբ անջուր սառցային քացախաթթվի միջավայրում: Տիտրման ավարտը որոշվում է պոտենցիաչափությամբ կամ տիտրելով 0.1Մ քլորաթթվով, ինդիկատորը՝ բյուրեղային մանուշակագույն: Ռանիտիդինի հիդրոքլորիդի քանակը որոշելու դեպքում ավելացվում է սնդիկի ացետատ:

➢ Ռանիտիդինի հիդրոքլորիդը որոշվում է նաև արծաթաչափությամբ՝ Ֆայանսի եղանակով՝ աղտոբեցիոն ինդիկատորի առկայությամբ տիտրելով 0.1ն արծաթի նիտրատի լուծույթով: Տիտրման ավարտը որոշվում է պոտենցիաչափությամբ:

➢ Հաբերում ռանիտիդինի հիդրոքլորիդի քանակական պարունակությունը որոշվում է ՈւՄ-սպեկտրալուսաչափությամբ 324նմ ալիքի երկարության պայմաններում (լուծիչը մեթանոլ): Նույն մեթոդը կիրառվում է նաև ֆամոտիդինի հաբերի համար: Օպտիկական

խտությունը չափվում է 265նմ մարզում՝ որպես լուծիչ և գրոյական լուծույթ օգտագործելով ֆոսֆատային բուֆերը (pH=4.5):

➤ Ռանիտիդինի քանակական որոշման համար կիրառվում է նաև ԲԱՀՔ: Քրոմատագրումը իրականացվում է աշտարակում, որը լցված է օկտադեցիլսիլիկահելով, շարժուն համակարգը ֆոսֆատային բուֆերի (pH=6.6) և մեթանոլի խառնուրդն է (1:1):

Ամփոփիչ հարցեր

- Որ սկզբնականություններով է սինթեզվում դիֆենիլհիդրամինի հիդրոքլորիդը:
- Ո՞ր ազդանյութերով է հաստատվում դիմեդրոլը:
- Ո՞ր եղանակներով է որոշվում դիմեդրոլի քանակը:
- Որո՞նք են ռանիտիդինի հիդրոքլորիդի սինթեզի սկզբնականությունները:
- Ինչպիսի՞ եղանակներով և ազդանյութերով է հաստատվում ռանիտիդինի հիդրոքլորիդը:
- Վերլուծե՛լ ռանիտիդինի հիդրոքլորիդի և ֆամոտիդինի քանակական որոշումը թթվահիմնային տիտրմամբ անջուր միջավայրում:
- Ո՞ր ֆիզիկաքիմիական եղանակներով են որոշվում ռանիտիդինի հիդրոքլորիդի և ֆամոտիդինի քանակները:
- Ո՞ր ֆիզիկաքիմիական եղանակներով է հնարավոր հաստատել սուպրաստինը:
- Վերլուծե՛լ Ֆոլգարդի եղանակը դիմեդրոլի քանակը որոշելու դեպքում:
- Վերլուծե՛լ յոդքլորաչափական եղանակով դիմեդրոլի քանակական որոշումը:

Թեստային առաջադրանքներ

1. Դիֆենիդրամինի հիդրոքլորիդի (դիմեդրոլ) սինթեզի ելանյութերն են՝

1. բենզիլդիամին
 2. դիմեթիլամինաթիթրոլիդը
 3. դիմեթիլամինը
 4. ֆուրֆուրիլ սպիրտը
- ա) 1.2 բ) 1.3 գ) 3.4 դ) 2.4

2. Ո՞ր ազդանյութերով է հաստատվում դիմեդրոլը.

1. CH_2O , H_2SO_4 (խիտ) լուծույթներով
 2. ֆոսֆորավոլֆրամական թթվի լուծույթով
 3. պիկրինաթթվի լուծույթով
 4. H_2SO_4 խիտ, NH_4MoO_3 լուծույթներով
- ա) 1.2 բ) 1.2.3.4 գ) 3.4 դ) 1.2.3

3. Ո՞ր եղանակով չի որոշվում ռանիտիդինի հիդրոքլորիդի քանակը.

- ա. ԲԱՀՔ
- բ. արծաթաչափությամբ
- գ. թթվահիմնային տիտրմամբ սառցային քացախաթթվում
- դ. թթվահիմնային տիտրմամբ դիմեթիլֆորմամիդում

4. Ռանիտիդինի հիդրոքլորիդի սինթեզի ելանյութերն են՝

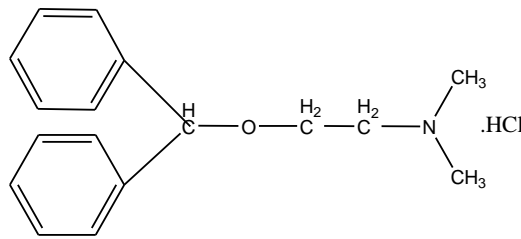
1. ֆուրֆուրիլ սպիրտը
 2. դիմեթիլամինը
 3. պարաֆորմը
 4. բենզիլդիամինը
- ա) 1.2.3 բ) 1.2 գ) 3.4 դ) 2.4

5. Ո՞ր եղանակներով է որոշվում ռանիտինի հիդրոքլորիդի քանակը.

1. արծաթաչափության
 2. ՈւՄ-սպեկտրալուսաչափության
 3. ԲԱՀՔ
 4. կոմպլեքսաչափության
- ա) 1.2 բ) 1.2.3 գ) 1.2.4 դ) բոլոր եղանակներով

Լաբորատոր աշխատանք N9

Դիմեդրոլ



Dimedrolum

Նկարագրությունը

Սպիտակ, դառը համով, առանց հոտի բյուրեղային փոշի է: Հիգրոսկոպիկ է: 1%-անոց դիմեդրոլի ներարկման լուծույթն անգույն է և թափանցիկ: Փոշին հեշտ լուծվում է ջրում, լուծվում է էթանոլում և քլորոֆորմում, շատ քիչ լուծվում է եթերում և բենզոլում:

Իսկությունը

➤ 0,05գ պատրաստուկը կամ դիմեդրոլի 5մլ լուծույթը չորացվում է հախճապակյա թասիկում, որից հետո ավելացվում է 3-4 կաթիլ խիտ ծծմբական թթու: Առաջանում է վառ դեղին գունավորում, որն աստիճանաբար վերածվում է աղյուսակարմիրի: Ստացված գույնն անհետանում է մի քանի կաթիլ ջուր ավելացնելիս:

➤ 0,01գ պատրաստուկին ավելացնել 2մլ խառնուրդի լուծույթ, որը նախապես պատրաստվել է 1մլ խիտ ազոտական թթվի և 9մլ խիտ ծծմբական թթվի լուծույթներից: Առաջանում է կարմիր գունավորում, սակայն ստացված լուծույթին 2մլ ջուր ավելացնելիս գույնն աստիճանաբար անցնում է շագանակագույնի, դեղինի, հետո նարնջագույնի, որին 2մլ քլորոֆորմ ավելացնելիս քլորոֆորմային շերտը ներկվում է մանուշակագույն:

Քանակական որոշում

➤ 5մլ 1%-անոց դիմեդրոլի լուծույթին (0.05գ) ավելացնել 2մլ քլորոֆորմ, մի քանի կաթիլ ինդիկատոր՝ ֆենոլֆտալեին, և տիտրել 0.1ն նատրումի հիդրօքսիդով մինչև ջրային շերտի վարդագույն գունավորումը:

1մլ 0.1ն NaOH-ին համապատասխանում է 0.00583գ դիմեդրոլ:

Դիմեդրոլի քանակական որոշումը դեղաբատերում՝

0,03գ, 0,05գ և 0,1գ պարունակությամբ դեղահատեր

Փոշիացված դեղահատերի ճիշտ կշռված 0,5գ լուծել 10մլ անջուր սառցային քացախաթթվում, ավելացնել 3մլ սնդիկի ացետատի լուծույթ, 3-4 կաթիլ բյուրեղային

մանուշակագույն և տիտրեկ 0,02Ն քլորաթթվի լուծույթով մինչև կանաչաերկնագույն գունավորում առաջանալը:

1մլ 0,1Ն քլորաթթվի լուծույթին համապատասխանում է 0,02918գ դիմեդրոլի հիդրոքլորիդ: Դեղահատերում դիմեդրոլի քանակը պետք է համապատասխանի՝

0,027-0,033 (0,03գ դեղահատ)

0,045-0,055 (0,05գ դեղահատ)

0,09-0,11 (0,1գ դեղահատ)

ԱՐՅԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՎՐԱ ԱԶԴՈՂ ԴԵՂԵՐ ՀԱԿԱՄԱԿԱՐԴԻՉՆԵՐ

4-օքսիկումարինի ածանցյալներ

4-օքսիկումարինի ածանցյալներից բժշկության մեջ առավել հաճախ կիրառվում են նեոդիկումարինը (էթիլբիսկումացետատ), սինկումարը (ացետոկումարոլ), ֆեպրոմարոնը և վարֆարինը՝ որպես կալիումական ու նատրիումական աղեր: Դեղաձևը դեղահատերն են:

Ընդհանուր ֆիզիկական հատկությունները

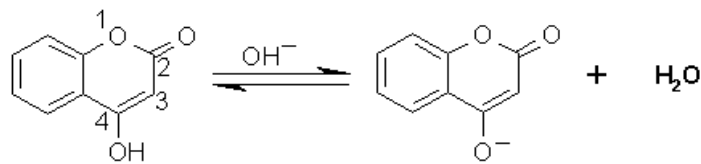
- Սպիտակ կամ բաց դեղնավուն երանգով, անհոտ բյուրեղային փոշիներ են:
- Շատ վատ են լուծվում ջրում, լուծվում են ացետոնում և հիմնային լուծույթներում:
- Բնորոշ կլանումներ են առաջացնում ԻԿ և ՈւՄ-մարզերում:

Ընդհանուր քիմիական հատկություններ

Թթվահիմնային հատկություններ

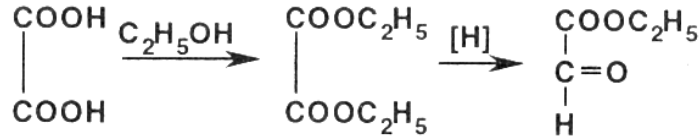
4-օքսիկումարինի ածանցյալները ցուցաբերում են թթվային հատկություն շնորհիվ ֆենոլային հիդօքսիլ խմբի, այդ պատճառով՝

- առաջացնում են աղեր նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով,
- ինչպես նաև գունավոր կոմպլեքսային միացություններ երկաթի (III) քլորիդի լուծույթով (գորշ-կարմիր երանգ).

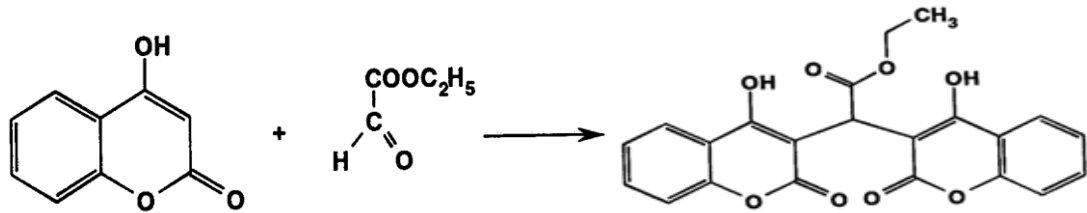


ՆԵՈՂԻԿՈՒՄԱՐԻՆ (ԷԹԻԼԲԻՍԿՈՒՄԱՑԵՏՍ)

Էթիլբիսկումացետատի սինթեզի ելանյութերն են 4-օքսիկումարինը և գլիօքսալաթթվի էթիլէսթերը, որն էլ ստացվում է թրթնջկաթթվից և էթանոլից.



Ստացված գլիօքսալաթթվի էթիլէսթերը փոխազդում է երկու մոլ 4-օքսիկումարինի հետ, և ստացվում է էթիլբիսկումացետատ:

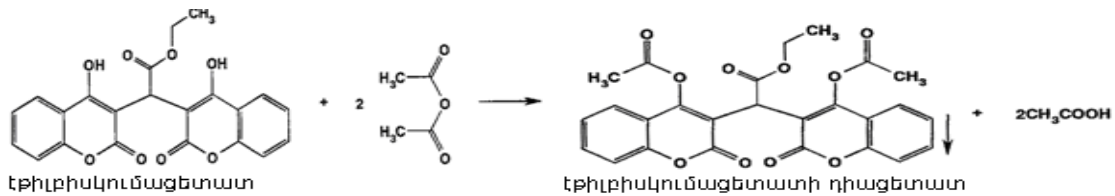


Իսկությունը

➤ Նեոդիկումարինի բնորոշ **իսկության** ռեակցիաներից է խիտ ծծմբական թթվի հետ թեթևակի տաքացնելիս դեղին և այնուհետև նարնջագույն երանգի առաջացումը: Լուծույթը նոսրացնելիս անջատվում է դի-(4-օքսիկումարինիլ-3)-քացախաթթու (սպիտակ նստվածք), որը լուծվում է հիմքերում:

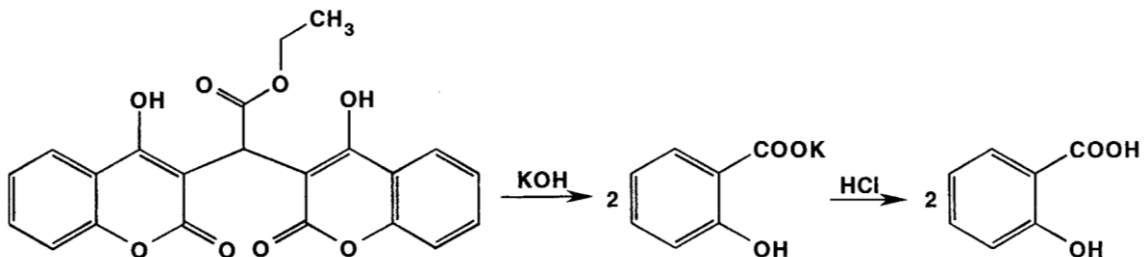
➤ Ացետիլացման ռեակցիա

Ի հաշիվ ֆենոլային հիդրօքսիլ խմբերի՝ նեոդիկումարինը, ֆեպրոմարոնը և ացենոկումարոլը կարբոնաթթուների կամ դրանց անհիդրիդների հետ առաջացնում են բարդ էթերներ՝ որպես նստվածքներ, որոնք որոշվում են հալման ջերմաստիճաններով.



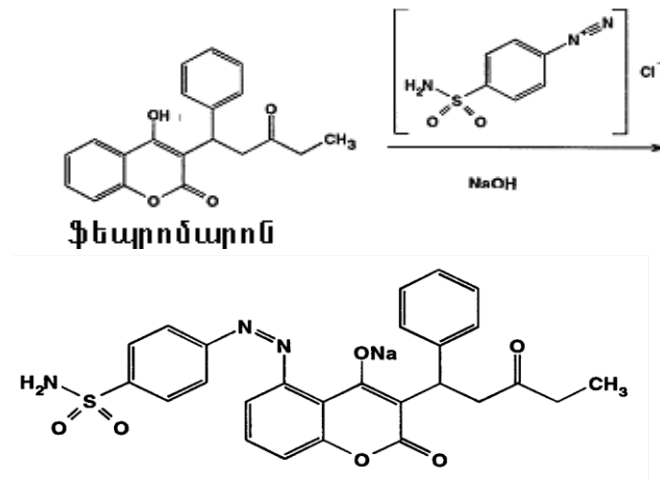
➤ Հիդրոլիտիկ ճեղքման ռեակցիա

Քանի որ 4-օքսիկումարինի ածանցյալները պարունակում են լակտոնային օղակ, ուստի հիմնային միջավայրում ենթարկվում են հիդրոլիտիկ ճեղքման: Էթիլբիսկումացետատը և ֆեպրոմարոնը ալկալիների հետ հալեցնելիս առաջացնում են սալիցիլատ, որը թթվեցնելուց հետո որպես նստվածք անջատվում է սալիցիլաթթու, և որոշվում է նրա հալման ջերմաստիճանը: Սալիցիլաթթվի իսկությունը կարելի է որոշել նաև FeCl_3 -ի լուծույթով (կապտամանուշակագույն գունավորում).

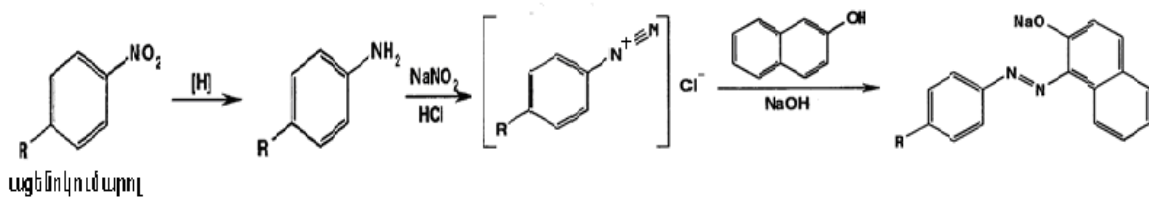


➤ Նեոդիկումարինի հիմնային հիդրոլիզն ավելի մեղմ պայմաններում իրականացնելիս ճեղքվում է լակտոնային օղակը: Առաջացած արգասիքը, լինելով ֆենոլային միացություն կարելի է որոշել կա՛մ ազոներկի առաջացմամբ՝ դիագնոստիկային աղերի հետ (բալակարմիր գունավորում), կա՛մ ինդոֆենոլային ներկանյութերի առաջացմամբ՝ քինոնիմինի հետ (կապույտ գունավորում):

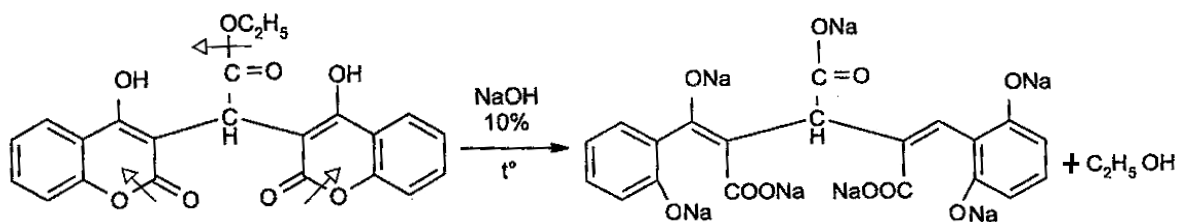
➤ Ֆեպրոմարոնը դիագնոստիկային աղի հետ ֆենոլային հիդրօքսիլ խմբի հաշվին առաջացնում է նարնջագույն ազոներկ:



➤ Ացենոկումարոլի իսկությունը կարելի է որոշել ազոներկի առաջացումով դիագնոտացման և ազոգուգակցման ռեակցիաներով՝ արմատիկ առաջնային ամինախմբի հաշվին, որը ստացվում է նիտրոխմբի վերականգնումից.



➤ Նեոդիկումարինի հիմնային հիդրոլիզից առաջացած էթանոլի առկայությունը լուծույթում որոշվում է՝ փոխազդելով յոդի և նատրիումի լուծույթի հետ՝ յոդֆորմային նմուշի առաջացումով (յուրահատուկ հոտ):

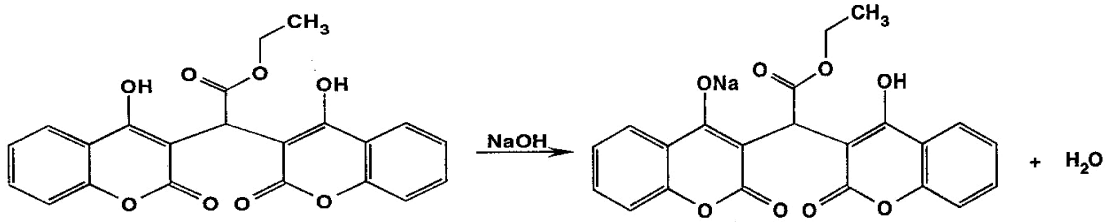


➤ **Հիդրօքսամային ռեակցիա**

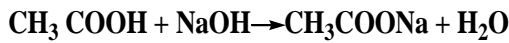
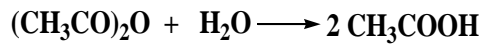
Այս խմբի միացություններն առաջացնում են հիդրօքսամային ռեակցիա, որը բնորոշ է բոլոր լակտոնային օղակ և բարդ էթերային խումբ պարունակող միացություններին: Նրա իրականացման համար դեղը տաքացվում է հիդրօքսիլամինի հիմնային լուծույթի հետ, որից հետո թթվային միջավայրում փոխազդելով Fe^{3+} , Cu^{2+} -ի աղերի լուծույթների հետ՝ ստացվում են գունավոր հիդրօքսամատներ:

Քանակական որոշումը

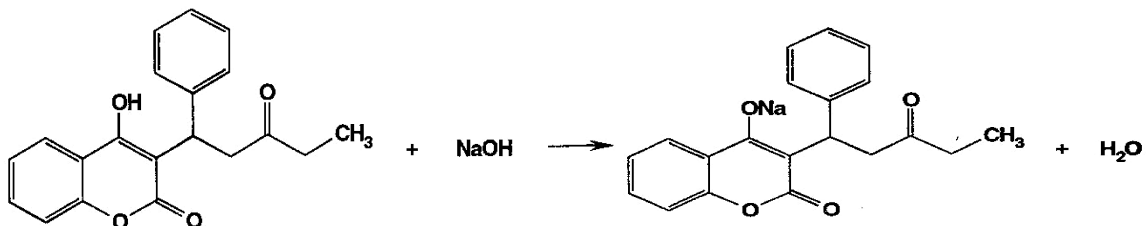
➤ Նեոդիկումարինի քանակը որոշվում է ագետոնի միջավայրում չեզոքացման ռեակցիայով, տիտրվում է նատրիումի հիդրօքսիդով, որպես ինդիկատոր օգտագործվում է մեթիլ կարմիրի և մեթիլեն կապույտի խառնուրդը (առաջանում է մոնոտեղակալված աղ):



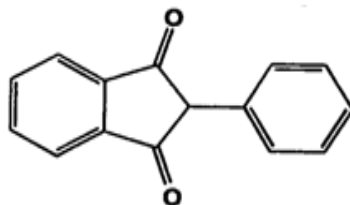
➤ Ացետիլացման եղանակ. նեոդիկումարինի դիացետատի ստացումից հետո պիրիդինի միջավայրում քացախաթթվի անհիդրիդի ավելցուկը ենթարկում են հիդրոլիզի: Առաջացած քացախաթթուն տիտրվում է նատրիումի հիդրօքսիդով՝ ֆենոլֆտալեինի առկայությամբ.



➤ Ֆեպրոմարոնի և ագենոկումարոլի քանակական որոշումը կատարվում է ագետոնի միջավայրում չեզոքացման եղանակով, տիտրվում է 0.1N նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով, ինդիկատոր՝ ֆենոլֆտալեին.



Ֆենիլին



2-ֆենիլինդանդիոն-1,3

1,3-ինդանդիոնի ածանցյալ է ֆենիլինը:

Սպիտակադեղնավուն անհոտ բյուրեղներ են, հալման ջերմաստիճանը 148-151°C է: Շատ քիչ է լուծվում ջրում, հեշտությամբ լուծվում է քլորոֆորմում և բենզոլում, քիչ լուծվում է էթանոլում և էթերում: Ջրային լուծույթն ունի նարնջակարմիր գունավորում, իսկ էթերային լուծույթը վառ դեղին:

Իսկությունը

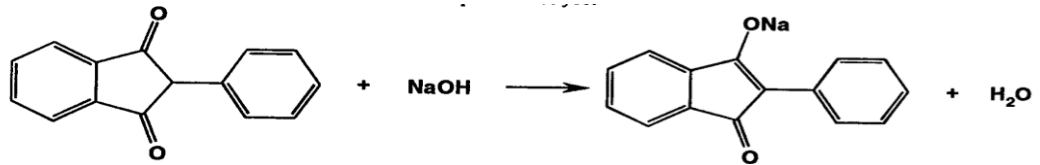
➤ Ֆենիլինը նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթի հետ, ի հաշիվ տաուտոմեր փոխարկման, առաջացնում է կարմիր գունավորում:

➤ Ֆենիլինը խիտ ծծմբական թթվի հետ առաջացնում է կապտամանուշակագույն գունավորում:

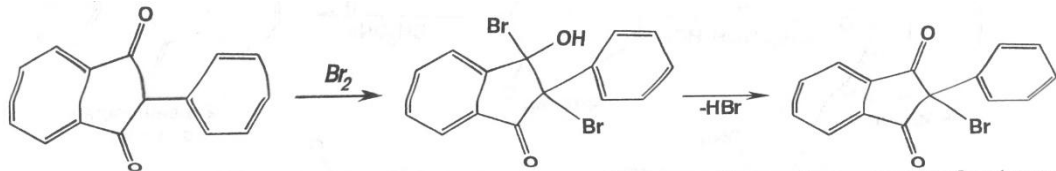
➤ Ֆենիլինը հաստատվում է նաև սպեկտրալուսաչափությամբ 269nm մարզում:

Քանակական որոշումը

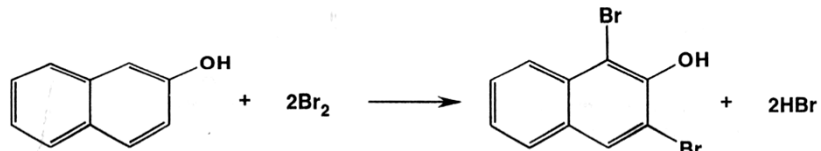
Կատարվում է չեզոքացման եղանակով՝ տիտրելով 0.1Մ նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով՝ էթանոլի միջավայրում, ինդիկատոր՝ ֆենոլֆտալեին: Համարժեքության կետը որոշվում է նաև պոտենցիաչափությամբ:



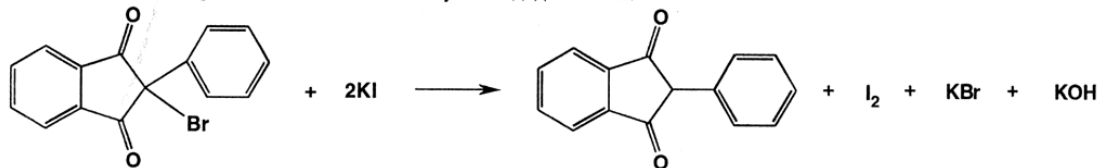
➤ Ֆենիլդիոնի քանակը որոշվում է նաև՝ կիրառելով բրոմացման եղանակը՝ բրոմով 10%-անոց սպիրտային լուծույթում:



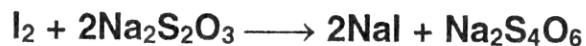
5 թույլե անց ավելացվում է β-նավթոլի և կալիումի յոդիդի լուծույթները: Բրոմի ավելցուկը կապվում է β-նավթոլով:



Ֆենիլդիոնի բրոմաձանցյալը փոխազդում է կալիումի յոդիդի հետ:



Անջատված յոդը տիտրվում է 0.1Մ-անոց նատրիումի թիոսուլֆատի լուծույթով, ինդիկատոր՝ օսլայի լուծույթ:



Ֆենիլինը անուղղակի հակամակարդիչ է: Կիրառվում է թրոմբոզների, թրոմբոէմբոլիաների բուժման ժամանակ: Թողարկվում է 0,03գ որպես դեղահատեր:

Ամփոփիչ հարցեր

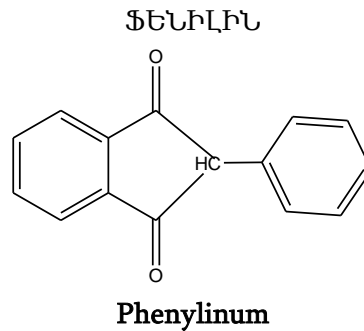
- Ո՞ր քիմիական նյութի ածանցյալ են նեոդիկումարինը և ֆեպրոմարոնը:
- 4-օքսիկումարինի ածանցյալները իրենց թթվային հատկությունը ո՞ր ֆունկցիոնալ խմբի հաշվին են ցուցաբերում:
- Ո՞ր ազդանյութերի հետ են փոխազդում 4-օքսիկումարինի ածանցյալները իրենց թթվային հատկության շնորհիվ:
- Որո՞նք են նեոդիկումարինի սինթեզի սկզբնանյութերը:
- Ինչպիսի՞ ազդանյութերով է հաստատվում նեոդիկումարինը:
- Ինչպիսի՞ ազդանյութերով է հաստատվում ֆեպրոմարոնը:
- Ացենոկումարոլը վերականգնումից հետո ո՞ր ազդանյութերով է կարելի տարբերակել իր մյուս ածանցյալներից:
- Ո՞ր եղանակներով են որոշվում նեոդիկումարինի, ֆեպրոմարոնի և ացենոկումարոլի քանակները:
- Ո՞ր ազդանյութերով է որոշվում 1,3-ինդանոլիոնի ածանցյալի՝ ֆենիլինի իսկությունը:
- Ո՞րն է ֆենիլինի քանակի որոշման եղանակը:

Թեստային առաջադրանքներ

- 1. 4-օքսի կումարինի ածանցյալներն են՝**
 - ա. անտիկոագուլյանտներ
 - բ. սպազմոլիտիկներ
 - գ. հակաբորբոքային միջոցներ
 - դ. քնաբերներ
- 2. Ո՞ր ազդանյութով և ինչպիսի՞ պայմաններում է նեոդիկումարինից ստացվում սալիցիլատ իոնը.**
 - ա. KOH (հալում)
 - բ. H₂SO₄ (հիդրոլիզ)
 - գ. NaOH (լուծույթ)
 - դ. CuSO₄ լուծույթով
- 3. Նեոդիկումարինի քանակական որոշման համար ակալիչափության եղանակով ացետոնի միջավայրում ընտրել ինդիկատոր.**
 - ա. NaOH լուծույթը
 - բ. ացետոն
 - գ. ֆենոլֆտալեինի լուծույթը
 - դ. մեթիլ կարմիր և մեթիլեն կապույտի խառնուրդը
- 4. Ֆեպրոմարոնը ակալու հետ (KOH) հալելիս առաջանում է՝**
 - ա. սալիցիլատ իոն
 - բ. քրոման
 - գ. 4-օքսիկումարին
 - դ. ֆենոլ

5. Ո՞ր եղանակով է իրականացվում ֆենիլինի քանակական որոշումը՝
 ա. թթվահիմնային տիտրման անջուր միջավայրում
 բ. չեզոքացման
 գ. նիտրիտաչափության
 դ. յոդթլորաչափության

Լաբորատոր աշխատանք N9



Նկարագրությունը

Անհոտ, սպիտակ կամ դեղնասպիտակավուն բյուրեղական փոշի է: Շատ քիչ է լուծվում ջրում, քիչ է լուծվում 95%-անոց սպիրտում, լուծույթներն ունեն նարնջակարմիր գույն:

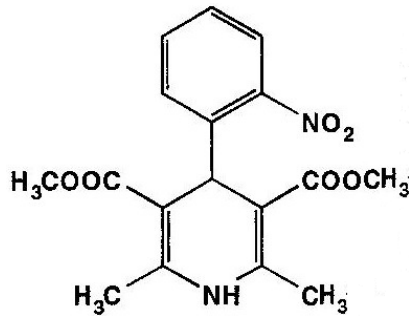
Ֆենիլինի 0,03գ դեղահատերը սպիտակ գույնի են:

Իսկությունը

- 0.01գ պատրաստուկին ավելացնել մի քանի կաթիլ 10%-անոց նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթ. առաջանում է կարմիր գունավորում:
- 0.01գ պատրաստուկին ավելացնել մի քանի կաթիլ խիտ ծծմբական թթու. առաջանում է կարմրամանուշակագույն գունավորում, որին մի քանի կաթիլ ջուր ավելացնելիս գույնն անհետանում է և առաջանում է սպիտակ նստվածք:
- 0.02գ պատրաստուկին ավելացնել 0.2գ ամոնիումի ագետատի լուծույթ, 1մլ սառցային քացախաթթու և տաքացնել. առաջանում է կարմիր գունավորում: Սառեցնելուց և 1մլ ջրով նոսրացնելուց հետո առաջանում է կարմիր նստվածք:
- 0.02գ պատրաստուկին ավելացնել 2մլ եթեր և թափահարել. եթերային շերտը ներկվում է վառ դեղին գույնով:

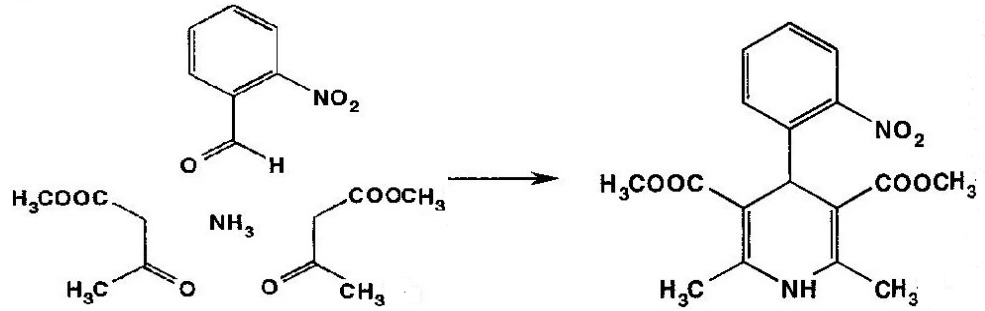
ՀԱԿԱԳԵՐՃՆՇՈՒՄԱՅԻՆ ԴԵՂԵՐ

Կալցիումի ներհակորդներ Նիֆեդիպին



2,6-դիմեթիլ-4-(2'-նիտրոֆենիլ)-1,4-դիհիդրոպիրիդին-3,5-դիկարբոնատթվի դիմեթիլ էսթեր

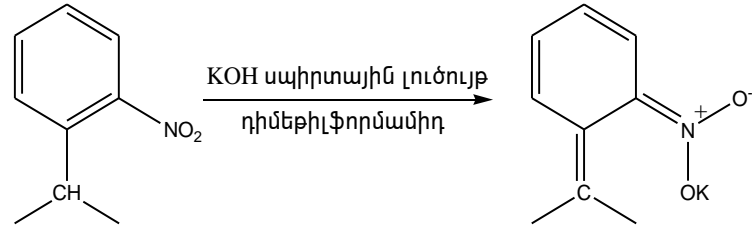
Նիֆեդիպինի **սինթեզ**ն իրականացվում է՝ կոնդենսացնելով նիտրոբենզալդեհիդը ացետոքացախատթվի մեթիլէսթերների հետ՝ ամոնիակի առկայությամբ.



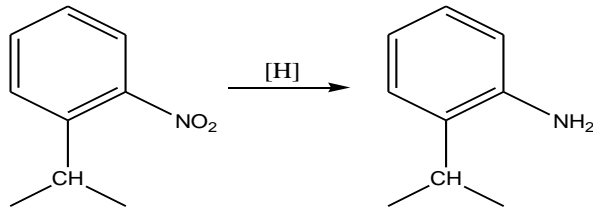
Դեղին կամ դեղնականաչավուն բյուրեղային փոշի է, ջրում չի լուծվում, լույսի ազդեցությամբ հեշտությամբ քայքայվում է: Բնորոշ կլանումներ է առաջացնում ԻԿ և ՈւՄ մարզերում:

Իսկությունը

- Որոշվում է ՆՇՔ եղանակով տեստաքլորմեթան-քլորոֆորմ-պրոպանոլ-1(70:20:10) լուծիչների համակարգում:
- Նիֆեդիպինը դիմեթիլֆորմամիդի միջավայրում կալիումի հիդրօքսիդի սպիրտային լուծույթի հետ փոխազդելիս առաջացնում է կարմիր գույնի խինոլիդային միացություն.



➤ Նիֆեդիպինի նիտրո խմբի վերականգնումից հետո (Zn+HCl) որոշում են առաջացած արմատիկ առաջնային ամինախումբը՝ ազոներկի ստացմամբ (NaNO₂, HCl, β-նաֆտոլ, NaOH կամ N-(նաֆտիլ)-էթիլեն դիամինի ազդանյութի հետ).



➤ Որպես բարդ եթեր՝ նիֆեդիպինը հաստատվում է հիդրօքսամային ռեակցիայով՝ փոխազդելով հիդրօքսիլամինի հիմնային լուծույթի հետ և թթվային միջավայրում Fe^{3+} , Cu^{2+} աղերի հետ առաջացնելով գունավոր հիդրօքսամատներ:

➤ Որոշվում է նաև բարձր արդյունավետ հեղուկ քրոմատագրմամբ:

Քանակական որոշումը իրականացվում է՝

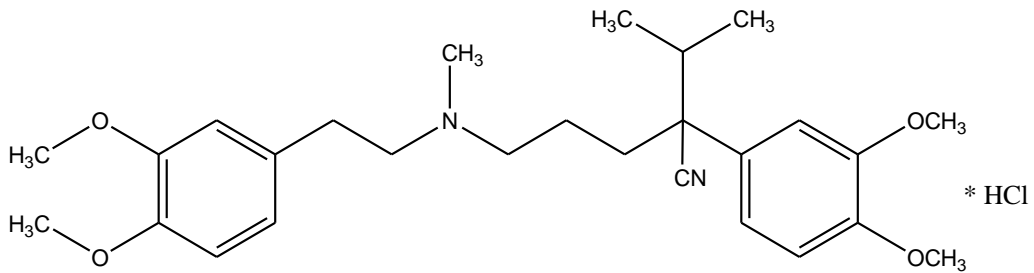
➤ սպեկտրալուսաչափությամբ էթանոլի միջավայրում 340նմ մարզում,

➤ Բարձր արդյունավետ հեղուկ քրոմատագրմամբ:

Կիրառումը

Նիֆեդիպինը կիրառվում է պսակաձև զարկերակային անոթների լայնացման համար, ունի հիպոտենզիվ ազդեցություն: Թողարկվում է որպես 0,01գ դեղահատեր:

Վերապամիլի հիդրոքլորիդ (իզոպտին)



5[(3,4-դիմեթօքսիֆենիլէթիլ)-մեթիլամինո]-2-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ)-2-իզոպրոպիլ վալերոնիտրիլի հիդրոքլորիդ

Սպիտակ բյուրեղային անհոտ փոշի է, հալման ջերմաստիճանը՝ 140-145°C: Վերապամիլի հիդրոքլորիդը հեշտությամբ լուծվում է քլորոֆորմում, լուծվում է ջրում ու էթանոլում և գործնականորեն անլուծելի է եթերում:

Իսկությունը

➤ Վերապամիլի հիդրոքլորիդը կալիումի պերմանգանատի լուծույթի հետ խիտ ծծմբական թթվի առկայությամբ օքսիդանում է՝ առաջացնելով կարմրամանուշակագույն նստվածք:

➤ Երբորդային ազոտը որոշվում է ալկալոիդային նստեցնող ազդանյութերով:

➤ Վերապամիլի հիդրոքլորիդի լուծույթից իր հիմքը նստեցվում է նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով: Ստացված լուծույթը ֆիլտրվում է, ապա նստվածքը չորացվում և որոշվում է հիմքի հալման ջերմաստիճանը: Իսկ ֆիլտրատում որոշվում է քլորիդ իոնը՝ արծաթի նիտրատի լուծույթով:

➤ Վերապամիլի հիդրոքլորիդը հաստատվում է ԻԿ և ՈւՄ սպեկտրալուսաչափությամբ 0,01Մ քլորաջրածնական թթվի միջավայրում 229նմ և 278նմ կլանման մարզում:

➤ CH_3O -խումբը որոշվում է յոդջրածնական թթվով և առաջանում է դեղին գույնի մեթիլ յոդիդ:

Քանակական որոշումը

➤ Թթվահիմնային տիտրումը կատարվում է անջուր. սառցային քացախաթթվի միջավայրում, տիտրանտը՝ քլորաթթուն, ինդիկատորը՝ բյուրեղային մանուշակագույնը: Տիտրումը իրականացվում է սնդիկի ացետատի առկայությամբ: Կատարում է նաև սառցային քացախաթթվի կամ մրջնաթթվի և քացախաթթվի անհիդրիդի խառնուրդում (1:40), որոնց դեպքում համարժեքության կետը որոշվում է պոտենցիալությամբ:

➤ Որոշվում է նաև ՈւՄ-սպեկտրալուսաչափությամբ:

Կիրառումը

Վերապամիլի հիդրոքլորիդը կալցիումի իոնների անտագոնիստ է և դրսևորում է հակաառիթմիկ ազդեցություն: Թողարկվում է որպես 0,04g և 0,08g դեղահատեր և 0,25%-անոց 2-4մլ ներարկման լուծույթ:

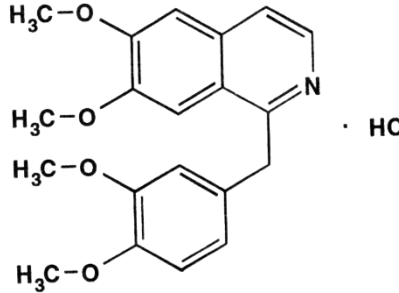
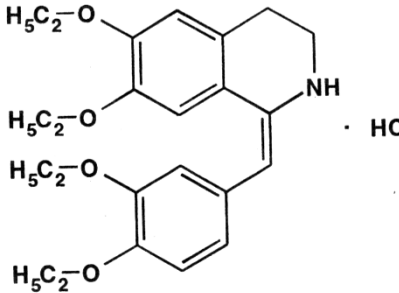
ՍՊԱԶՍՈՒԻՏԻԿ ԴԵՂԵՐ

Պապավերին և դրոտավերին (սո-շպա)

Պապավերինն ալկալոիդ է, որը պարունակվում է կակաչի (*Papaver Somniferum*) չհասունացած պտուղների կաթնահյութում՝ ափիոնում: Պապավերինը տարբերվում է ափիոնի մյուս ալկալոիդներից ինչպես քիմիական կառուցվածքով, այնպես էլ դեղաբանական ազդեցությամբ: Ըստ քիմիական կառուցվածքի՝ այն պատկանում է իզոխինոլինի ածանցյալներին, մասնավորապես 1-բենզիլիզոխինոլինի ածանցյալին:

Դրոտավերինի հիդրոքլորիդը (սո-շպան) պապավերինի կիսասինթետիկ անալոգն է:

Բենզիլիզոխինոլինի ածանցյալների հատկությունները

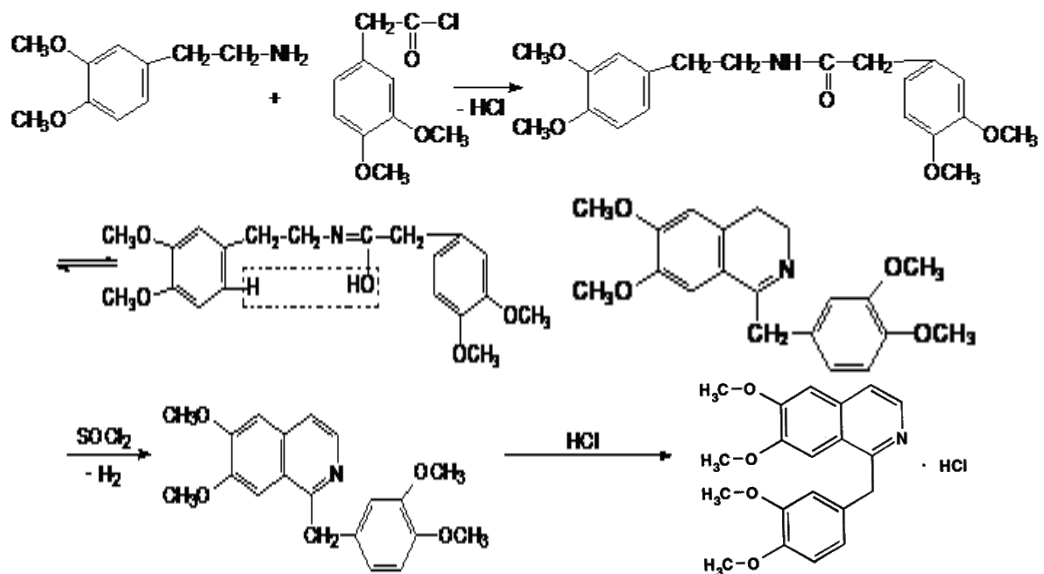
<p>Papaverine hydrochloride պապավերին</p>	 <p>6,7-դիմեթոքսի-1-(3',4'-դիմեթոքսիբենզիլ) – իզոխինոլինի հիդրոքլորիդ</p>	<p>Անհոտ, սպիտակ, բյուրեղական փոշի է:</p>
<p>Drotaverine hydrochloride դրոտավերին</p>	 <p>1-(3,4-դիէթոքսիբենզիլիդեն) – 6,7-դիէթոքսիլ-1,2,3,4 – տետրահիդրոիզոխինոլինի հիդրոքլորիդ</p>	<p>Անհոտ, բաց դեղնավուն կամ կանաչադեղնավուն, բյուրեղական փոշի է:</p>

Պապավերինի հիդրոքլորիդը սպիտակ, իսկ դրոտավերինի հիդրոքլորիդը գունավոր նյութեր են, և երկուսն էլ բավարար լուծելի են ջրում:

Պապավերինը և դրոտավերինը կիրառվում են որպես սպազմոլիտիկներ և որպես ուղեղային ու պսակաձև անոթալայնիչներ:

Այդ դեղերի ազդեցության մեխանիզմը լիովին պարզաբանված չէ, սակայն ենթադրվում է, որ այն պայմանավորված է ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտի արգելակմամբ, որն էլ իր հերթին զգալիորեն բարձրացնում է ցիկլիկ ԱՄՖ-ի մակարդակը:

Պապավերինի հիդրոքլորիդի սինթեզն իրականացվում է 3,4-դիմեթոքսիֆենիլ-էթիլամինը կոնդենսացնելով 3,4-դիմեթոքսիֆենիլքացախաթթվի (հոմովերատրաթթվի) քլորանհիդրիդի հետ:



Պապավերինի հիդրոքլորիդ

Կիրառվում է նաև այդ եղանակի ձևափոխված տարբերակը՝ Պիկտետ-Գամսի սինթեզը: Որպես ելանյութ է ծառայում է 3,4-դիմեթօքսիֆենիլմեթիլամինակետոնը, որը կոնդենսացվում է հոմովերատրաթթվի քլորանհիդրիդի հետ:

Պապավերինի և դրոտավերինի հիդրոքլորիդների իսկությունները հաստատվում են՝

➤ ԻԿ և ՈւՄ սպեկտրալուսաչափությամբ, ինչպես նաև մի շարք գունավոր ռեակցիաներով, որոնցից են՝

- բենզիլիզոլինոլինների ընդհանուր ալկալոիդային և յուրահատուկ ռեակցիաները,
- օքսիդացված և ֆլյուորեսցենտային միացությունների առաջացումը,
- թթվահիմնային հատկությունների վրա հիմնված ռեակցիաները,
- կառուցվածքում մեթօքսի խմբերով պայմանավորված ռեակցիաները:

Այսպես օրինակ՝

➤ Պապավերինի և դրոտավերինի հիդրոքլորիդների իսկությունը հաստատվում է ընդհանուր նստեցնող ալկալոիդային ազդանյութերով՝ պիկրինաթթվով, Մայերի, Դրագենդորֆի և այլն: Օրինակ՝ պապավերինի հիդրոքլորիդն առաջացնում է կանաչ գունավորում *անոնիումի մոլիբդատի հետ՝ խիտ ծծմբական թթվի առկայությամբ (Ֆրեդեի ազդանյութ):*

➤ Պապավերինի հիդրոքլորիդը յոդի սպիրտային լուծույթի հետ առաջացնում է դիյոդպապավերինի հիդրոյոդիդ ($C_{20}H_{19}N \cdot I_2 \cdot HI$):

➤ Պապավերինի հիդրոքլորիդը բրոմաջրի հետ առաջացնում է դեղին բրոմպապավերինի հիդրոբրոմիդի նստվածք ($C_{20}H_{20}O_4N \cdot Br \cdot HBr$):

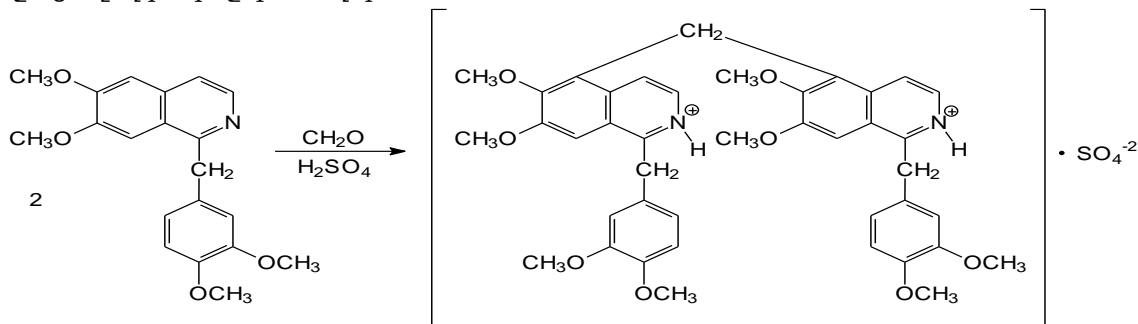
➤ Պապավերինի հիդրոքլորիդը տաքացման պայմաններում խիտ ծծմբական թթվի հետ առաջացնում է մանուշակագույն գունավորում (օքսիդացման ռեակցիա):

➤ Պապավերինի հիդրոքլորիդի լուծույթից նատրիումի ացետատով նստեցվում է պապավերինի հիմքը, որը մաքրելուց և չորացնելուց հետո որոշվում է նրա հալման ջերմաստիճանը (145-170°C):

➤ Դրոտավերինի հիդրոքլորիդի լուծույթից նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով նստեցվում է դրոտավերինի հիմքը, որը մաքրելուց և չորացնելուց հետո որոշվում է նրա հալման ջերմաստիճանը (208-214°C):

➤ **խիտ ազոտական թթվի** հետ պապավերինի հիդրոքլորիդն առաջացնում է դեղին գունավորում, որը տաքացնելիս փոխվում է նարնջագույնի:

➤ Յուրահատուկ ռեակցիա է **Մարկի ազոնայութի ($CH_2O+H_2SO_4$ խիտ) հետ** պապավերինի հիդրոքլորիդի փոխազդեցությունը, որը հանգեցնում է գունավորված արգասիքների առաջացմանը, որոնց վրա բրոմաջուր և ամոնիակաջուր ավելացնելիս առաջանում է մանուշակագույն նստվածք: Վերջինս լուծվում է սպիրտում՝ առաջացնելով կարմրամանուշակագույն լուծույթ: Ռեակցիան պայմանավորված է մեթիլենբիսպապավերինի սուլֆատի առաջացմամբ, որը հեշտությամբ օքսիդանում է՝ առաջացնելով բնորոշ գունավորում:



մեթիլենբիսպապավերինի սուլֆատ

➤ Քացախաթթվի անհիդրիդով և խիտ ծծմբական թթվով մշակելիս առաջանում է դեղին գունավորում, որը ՈւՄ մարգում առաջացնում է կանաչ լուսածորում:

➤ Պապավերինի և դրոտավերինի հիդրոքլորիդները **$KMnO_4$ -ի հետ թթվային միջավայրում** առաջացնում են երկնագույն լուսածորում:

➤ Դրոտավերինի հիդրոքլորիդը **խիտ ծծմբական թթվի միջավայրում $FeCl_3$ -ի** առկայությամբ տաքացնելիս առաջացնում է կանաչ գունավորում, որը ազոտական թթու ավելացնելիս վերածվում է կարմրադարչնագույնի:

➤ Պապավերինի և դրոտավերինի հիդրոքլորիդներում արծաթի նիտրատի լուծույթով որոշվում է քլորիդ իոնը:

Պապավերինի և դրոտավերինի հիդրոքլորիդները քանակապես որոշվում են՝

➤ անջուր միջավայրում՝ **մրջնաթթվի** և քացախաթթվի **անհիդրիդի** խառնուրդում թթվահիմնային տիտրումով, ինդիկատորը՝ բյուրեղային մանուշակագույն: **Տիտրվում են 0.1Մ քլորաթթվի լուծույթով:**

Դրոտավերինի հիդրոքլորիդը որոշվում է նաև սառցային քացախաթթվի միջավայրում սնդիկի ացետատի առկայությամբ:

➤ Պապավերինի և դրոտավերինի հիդրոքլորիդների քանակները որոշվում են սպիրտային միջավայրում չեզոքացման եղանակով: Դրոտավերինի հիդրոքլորիդի քանակը որոշվում է նաև քլորոֆորմի միջավայրում, տրտրանտը՝ 0.1Մ նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթ, ինդիկատորը՝ ֆենոլֆտալեին:

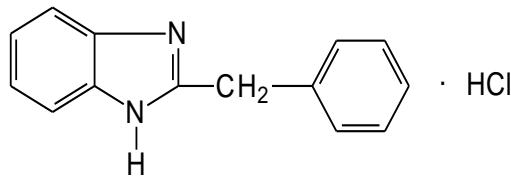
➤ Պապավերինի և դրոտավերինի հիդրոքլորիդների քանակները որոշվում են նաև արծաթաչափական Ֆոլգարդի եղանակով՝ ըստ քլորիդ իոնի:

➤ Պապավերինի և դրոտավերինի քանակները դեղաձևերում որոշվում են սպեկտրալուսաչափությամբ, լուսագունաչափությամբ, էքստրակցիոն-լուսաչափությամբ:

Պահվում են լույսից և օքսիդանալուց զերծ պայմաններում (օդից և լույսից դեղնում են):

Քիմիական կառուցվածքի և ակտիվության միջև փոխկապակցվածությունն ուսումնասիրելով՝ պարզվել է, որ ակտիվությունը պայմանավորված է բենզիլային ռադիկալի առկայությամբ: Ըստ այդմ՝ սինթեզվել են բենզիլմիդազոլի ածանցյալները՝ բենդազոլի հիդրոքլորիդ, օմեպրազոլ, դոմպերիդոն (մոտիլիում):

Բենդազոլի հիդրոքլորիդ (դիբազոլ)



2-բենզիլբենզիլմիդազոլի հիդրոքլորիդ

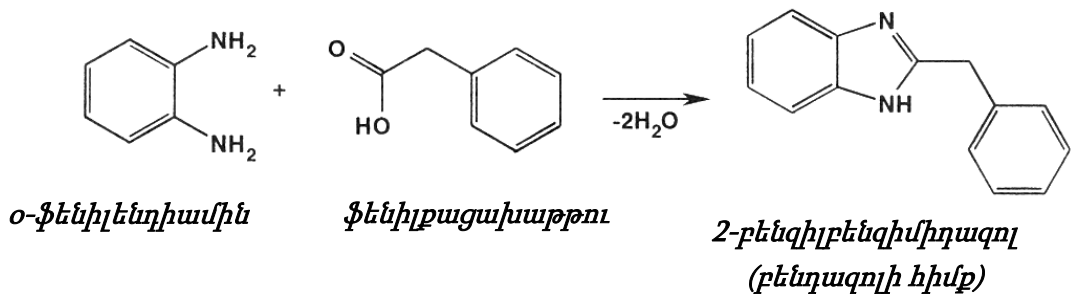
Բենդազոլի հիդրոքլորիդը (դիբազոլը) բենզիլմիդազոլի ածանցյալն է և պապավերինի սինթետիկ անալոգը: Երրորդային ազոտի ատոմի առկայությունը պայմանավորում է 2-բենզիլբենզիլմիդազոլի հիմնային հատկությունը:

Բենդազոլի հիդրոքլորիդը բավականաչափ լուծելի է ջրում, հեշտությամբ լուծվում է էթանոլում և գործնականում անլուծելի է եթերում:

Ցուցաբերում է սպազմոլիտիկ հատկություն արյան անոթների և ներքին օրգանների հարթ մկանների վրա: Նվազեցնում է զարկերակային ճնշումը ծայրամասային անոթների լայնացմամբ և սրտի արտամղման նվազեցմամբ:

Դիբազոլը կիրառվում է այլ հակահեղձուկային դեղերի հետ զուգակցված:

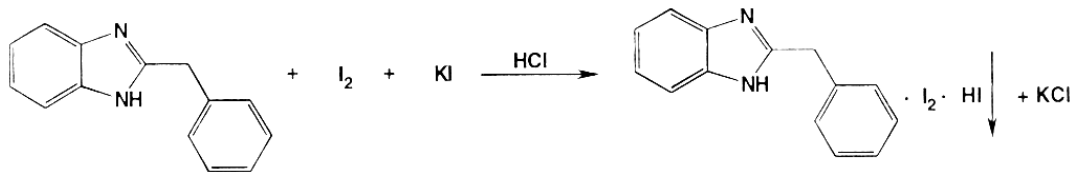
Դիբազոլի սինթեզն իրականացվում է օ-ֆենիլենդիամինից և ֆենիլքացախաթթվից:



Դիբազոլի հիդրոքլորիդի իսկությունը հաստատվում է ԻԿ և ՈւՄ սպեկտրալուսաչափությամբ:

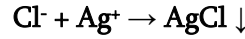
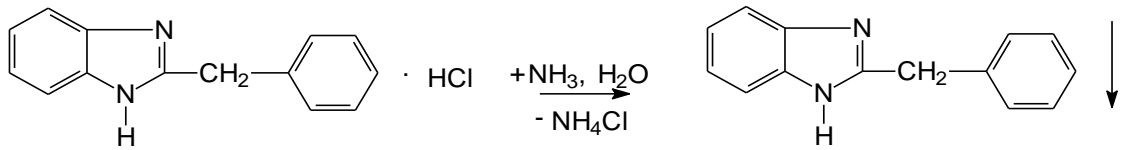
Վերլուծման եղանակները

➤ **Բենդազոլի հիդրոքլորիդի իսկությունը** կարելի է հաստատել թույլ թթվային միջավայրում յոդի լուծույթով կալիումի յոդիդի առկայությամբ: Առաջանում է կարմրաարծաթագույն նստվածք՝ դիբազոլի պոլիյոդիդը:



➤ Բենդազոլի հիդրոքլորիդի լուծույթից ամոնիումի հիդրօքսիդի լուծույթով նստեցվում է բենդազոլի հիմքը: Լուծույթը ֆիլտրելուց հետո որոշվում է նստվածքի հալման

ջերմաստիճանը (182-186°C), իսկ ֆիլտրատում արծաթի նիտրատի լուծույթով ազոտական թթվի առկայությամբ որոշվում է քլորիդ իոնը. առաջանում է շոռանման սպիտակ նստվածք.



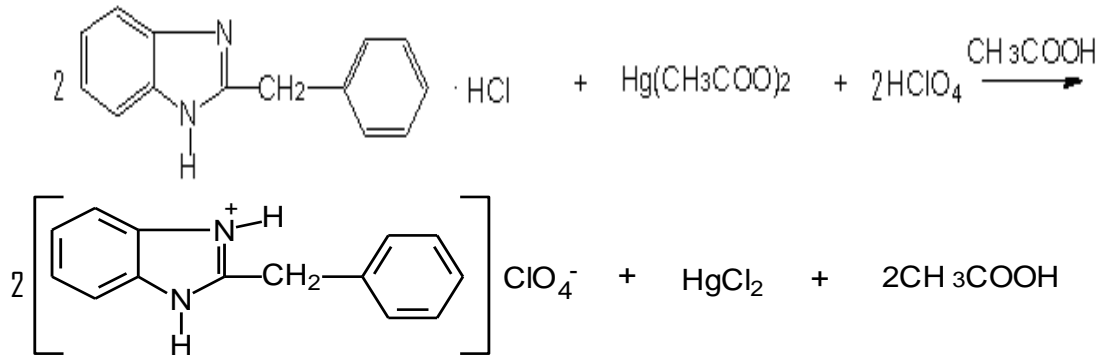
սպիտակ

➤ Բենդազոլի հիդրոքլորիդը կոբալտի նիտրատի սպիրտային լուծույթի հետ առաջացնում է բաց կապույտ գունավորմամբ կոմպլեքսային աղ:

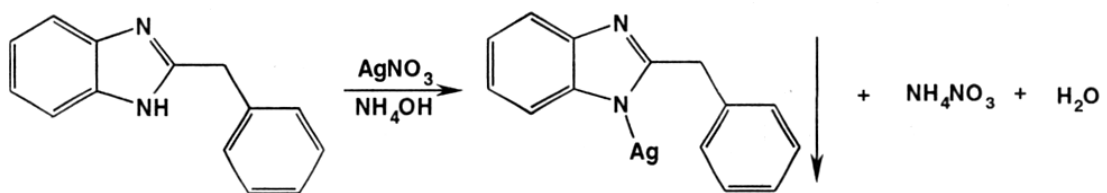
➤ Ամոնիումի վանադատի, խիտ ծծմբական թթվի և քլորոֆորմի առկայությամբ բենդազոլի հիդրոքլորիդն առաջացնում է բալի գունավորում:

Բենդազոլի հիդրոքլորիդի քանակական որոշումը կատարվում է՝

➤ անջուր քացախաթթվի միջավայրում սնդիկի ացետատի առկայությամբ կամ մրջնաթթվի և քացախաթթվի անհիդրիդի խառնուրդում թթվահիմնային տիտրումով (ինդիկատոր՝ բյուրեղային մանուշակագույն, տիտրանտ՝ քլորաթթու).

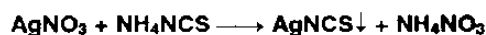
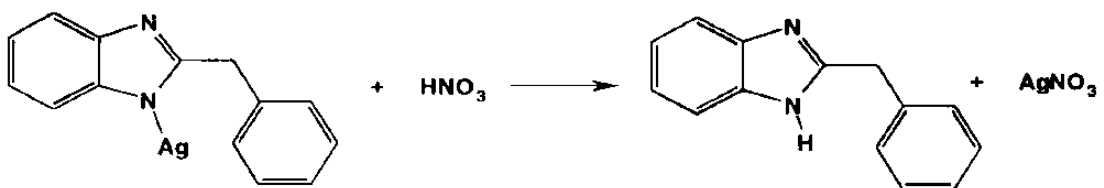


➤ Բենդազոլի հիդրոքլորիդի սպիրտային լուծույթի վրա արծաթի նիտրատի լուծույթով ազդելիս և ավելցուկով վերցված խիտ ամոնիակի առկայությամբ (վերջինս վերցվում է առաջացած արծաթի քլորիդի նստվածքը լուծելու համար) առաջանում է դիբազոլի արծաթի աղի սպիտակ նստվածք:



դիբազոլի արծաթի աղ

Նստվածքը ֆիլտրվում է, և հենց ֆիլտրի վրա այն լուծում են ազոտական թթվում: Առաջացած արծաթի նիտրատի համարժեք քանակը տիտրվում է ամոնիումի ռոտղանիդի լուծույթով՝ երկաթ ամոնիումային շիբի առկայությամբ (Ֆուլգարդի եղանակ):



➤ Դեղաձևերում դիբազոլի հիդրոքլորիդը որոշվում է սպեկտրալուսաչափությամբ (244նմ, 270նմ տիրույթում), լուսագունաչափությամբ,

➤ կոմպլեքսոնաչափությամբ և էքստրակցիոն-լուսաչափությամբ (կոմպլեքսային աղեր առաջացնելու համար կիրառվում են ցինկի կամ կոբալտի թիոցիանատներ), տիտրանտը՝ տրիլոն-Բ:

Լավորակությունը. որոշվում է 1,2-ֆենիլէնդիամինի պարունակությունը, որը չպետք է գերազանցի 0,05%-ը:

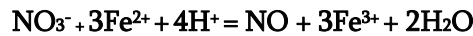
Դիբազոլը պահվում է չոր տեղում, սենյակային ջերմաստիճանում:

Սիրտ-անոթային համակարգի նորմալ գործունեությունն ապահովող դեղերի դեղաբանական դասակարգումը խիստ պրոբլեմատիկ է, որի պատճառով դրանց քիմիական դասակարգումն առավել նպատակահարմար է:

Օրգաններում և հյուսվածքներում արյան մատակարարումը բարելավող դեղերը կիրառվում են կրծքային հեղձուկը բուժելու համար: Այս հիվանդությունների պատճառները սրտամկանի մատակարարման և մետաբոլիզմի խախտումներն են: Գոյություն ունեն բազմաթիվ դեղեր, որոնք ուժեղացնում են կորոնար արյան հոսքը, թեթևացնում սրտամկանի ծանրաբեռնվածությունը, բարելավում նյութափոխանակության պրոցեսները: Դրանք կոչվում են հակաանգինալային (լատ. *angina pectoris*՝ կրծքային հեղձուկ) դեղեր, որոնցից են օրգանական նիտրատներն ու նիտրիտները:

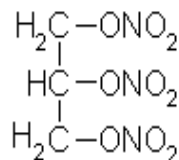
Հակաանգինալային հիմնական դեղերն են օրգանական նիտրատները՝ նիտրոգլիցերինը, նիտրոսորբիտ 2,5-դինիտրատը, իզոսորբիտի մոնոնիտրատը, էրինիտը, որոնցից առաջին երեքն ընդգրկված են հիմնական դեղերի ցուցակում (ՀԴՑ):

Վերջին տարիներին հաստատվել է, որ նիտրոգլիցերինը և ազոտական թթվի մյուս էսթերներն օրգանիզմում վերածվում են նիտրատ իոնի: Նրանք արյան հեմոգլոբինով և երկաթ պարունակող ֆերմենտներով վերականգնվում են մինչև ազոտի մոնօքսիդ.

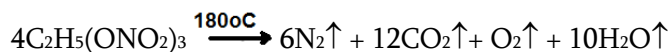


Ազոտի մոնօքսիդը թուլացնում է անոթների հարթ մկանները, իջեցնում է արյան ճնշումը և հանում է սրտի իշեմիկ ցավերը: 1998թ. այդ հայտնագործության համար գիտնականներին շնորհվեց Նոբելյան մրցանակ:

Նիտրոգլիցերին (հակաանգինալային) Nitroglycerol, Glyceryl trinitrate (CO1DAO2)



Նիտրոգլիցերինը ստանալիս և պահելիս պետք է շատ զգույշ լինել, քանի որ շատ թույլ հարվածից կամ բարձր ջերմաստիճանից (180°C) մեծ քանակությամբ գազեր առաջանալու հետևանքով կատարվում է պայթյուն: Նիտրոգլիցերինն ամենահզոր պայթյունիկ նյութերից է: Այդ նպատակով էլ մեծ քանակությամբ սինթեզվել է Ալֆրեդ Նոբելի կողմից (1960թ.): Պայթման ջերմությամբ 1,5 անգամ գերազանցում է տրոտիլինին (1500 կկալ/կգ).



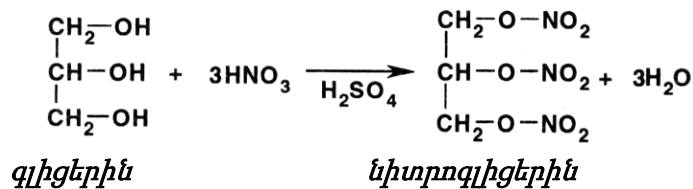
Պայթյունից առաջացած գազային նյութերի ծավալը 713 լ/կգ է: Բժշկության մեջ կիրառվում են շատ նոսր լուծույթները:

Անգույն կամ բաց դեղին, 0,829գ/սմ³-ից ոչ շատ խտությամբ յուղ է: Քիչ է լուծվում ջրում, լավ է լուծվում սպիրտում և օրգանական լուծիչներում: Ցնդելու, խցանափակող բամբակի կողմից կլանվելու, ինչպես նաև մի դեղահատից մյուսը ադսորբվելու (*migration*) հատկությունը դեղահատերի անկայունության պատճառ են: Թափված նիտրոգլիցերինն անմիջապես պետք է ողողել ակալիի լուծույթով (հիդրոլիզ): Նիտրոգլիցերինի կամ դրա լուծույթների նույնիսկ չնչին քանակների շփումը մաշկի ու լորձաթաղանթի հետ կարող է ուժեղ գլխացավ առաջացնել:

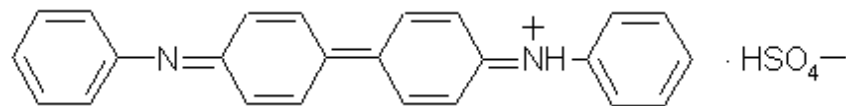
Թողարկվում է 1%-անոց սպիրտային լուծույթի (*Sol.Nitroglycerini 1%*), դեղահատերի (0,5 մգ), 1%-անոց յուղային լուծույթի, երկարատև ազդեցությամբ միկրոդեղապատիճների՝ *Sustac-mite* (2,6 մգ) և *Sustac-forte* (6,4 մգ), *նիտրոնոգ միսե, ֆորսե (Nitrong)* դեղաձևերով:

Պահվում է լավ փակվող սրվակներում, կրակից հեռու, սառը, մութ տեղում:

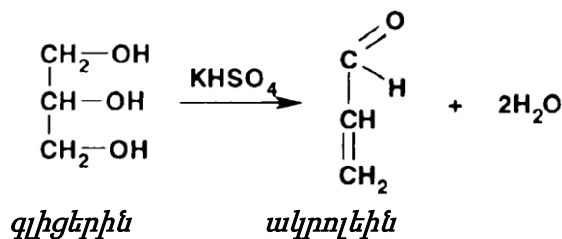
Նիտրոգլիցերինը սինթեզվում է գլիցերինից՝ փոխազդելով ազոտական թթվի հետ՝ խիտ ծծմբական թթվի առկայությամբ:



Իսկությունը կարելի է հաստատել հիդրոլիզի արդյունքում ստացված նիտրատ իոնին ու գլիցերինին բնորոշ ռեակցիաներով: Նիտրատ իոնը որոշվում է դիֆենիլամինի ծծմբաթթվական լուծույթով: Առաջանում է կապույտ երանգով դիֆենիլբենզոլիինի իմոնիումային աղ՝



Գլիցերինը բացահայտելու համար խառնուրդը տաքացվում է կալիումի հիդրոսուլֆատի հետ: Առաջանում է սուր, անդուր հոտով ակրոլեին:

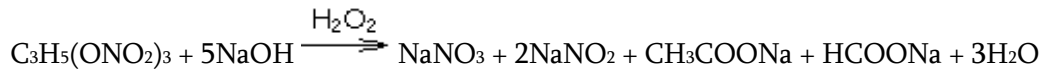


Որակը. ստուգվում է անօրգանական նիտրատների առկայությունը (տե՛ս նախորդ ռեակցիան), թթվայնության սահմանը՝ ՆՇՔ, ԳՀՔ և ԻԿ-սպեկտրալուսաչափական եղանակներով: Հաստատված է, որ նիտրոգլիցերինի դեղաձևերը պարունակում են նաև դիէթիլենգլիկոլիինիտրատ և մոնո- կամ դինիտրոգլիցերին:

Քանակական որոշումը

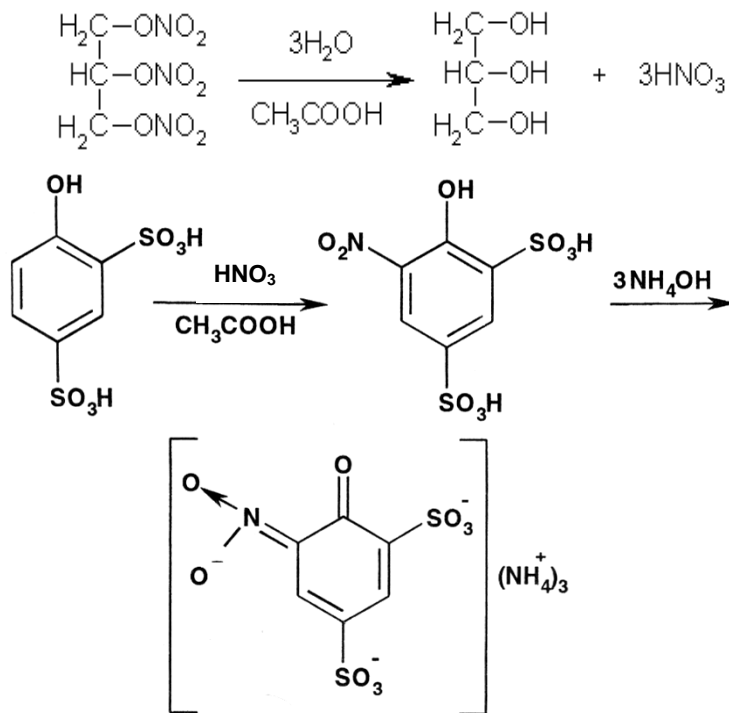
➤ Նիտրոգլիցերինը օքսիդիչի (ջրածնի պերօքսիդ) առկայությամբ ենթարկում են հիմնային հիդրոլիզի: Մեկ մոլ նիտրոգլիցերինի համար ծախսվում է 5 մոլ նատրիումի

հիդրօքսիդ, որոնցից երեքը ծախսվում է հիդրոլիզի, իսկ երկուսը՝ առաջացած մրջնաթթվի ու քացախաթթվի չեզոքացման համար.



➤ Քանակական (նաև իսկության) որոշումն իրականացվում է բարձրարդյունավետ հեղուկային քրոմատագրման (ԲԱՀՔ) միջոցով: Դեղի ու ստանդարտի հիմնական լարվածակետերը պետք է համընկնեն և՛ զապման ժամանակով, և՛ մակերեսների մեծությամբ:

➤ Դեղաձևերում նիտրոզլիցերինի քանակական որոշումը լուսագունաչափական եղանակով հիմնված է հիդրոլիզի արդյունքի (HNO_3) և ֆենոլ-2,4-դիսուլֆոթթվի փոխազդեցության արգասիքի լուսակլանման (410նմ) չափման վրա: Ամոնիակի ավելցուկից մոլեկուլը վերածվում է մուգ դեղին գույնի՝ ացի-ձևին՝ 6-նիտրոֆենիլ-2,4-դիսուլֆոթթվի օրթո-խինտիդային միացության.



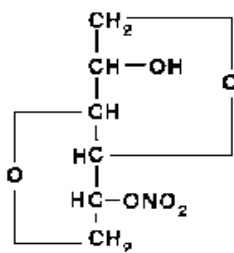
6-նիտրոֆենիլ-2,4-դիսուլֆոթթվի օրթո-խինտիդային միացություն (դեղին)

Նիտրոզլիցերինի պարունակությունը որոշվում է կալիբրովային կորագծի միջոցով՝ ամոնիակի միջավայրում ազդանյութի (ֆենոլ-2,4-դիսուլֆոթթվի) ու քիմիապես մաքուր կալիումի նիտրատի փոխազդեցությունից ստացված նույն 6-նիտրոֆենիլ-2,4-դիսուլֆոթթվի օրթո-խինտիդային ձևի դեղին գույնի հիման վրա:

Օրգանական նիտրատներ են նույնպես իզոսորբիտ 5-մոնոհիդրատը, նիտրոսորբիտ 2,5- դինիտրատը և էրինիտը:

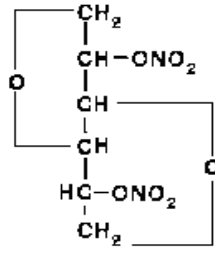
Իզոսորբիտի մոնոնիտրատ
Isosorbide mononitrate.

5-ԻՍՍՆ, CO1D A14

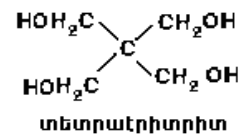


Նիտրոսորբիտ, 2,5-ԻՍՊՆ { 1,4,3,6-դիանիտրո-D-սորբիտի }
Isosorbide dinitrate. { 2,5-դինիտրատ }

CO 1D A08, ԳՈՑ



$C(CH_2-O-NO_2)_4$
Էրինիտ (պենտաներիտրիտի տետրանիտրատ)



Նիտրոսորբիտը և էրինիտը բժշկության մեջ կիրառվում են որպես դեղեր:

Այս դեղերի սինթեզն իրականացվում է խիտ ծծմբական թթվի առկայությամբ բազմատոմ սպիրտների (սորբիտ, պենտաներիտ) և ազոտական թթվի փոխազդեցությամբ:

Սորբիտ ստացվում է գլյուկոզի կատալիտիկ (Ni) հիդրումով: Այն ազոտական թթվի հետ փոխազդելիս, վերջինս մոլային հարաբերությամբ պայմանավորված, կարող է ստացվել իզոսորբիտի մոնոնիտրատ կամ դինիտրատ:

Դրանք սպիտակ, ջրում չլուծվող, սպիրտում դժվար լուծվող բյուրեղային փոշիներ են:

Նիտրոսորբիտը թողարկվում է որպես 0,02գ կամ 0,04գ-անոց դեղահատեր, 1% -անոց լուծույթ:

Երկարատև ազդեցությամբ դեղաձևերից են էֆօքս լոնգը (0,041 գ), օլիկարդ ռետարդը (40, 60 մգ դ/պ):

Պահվում են լավ փակվող սրվակներում, լույսից պաշտպանված տեղում:

Նիտրոսորբիտի իսկության համար կիրառվում են ԻԿ աբսորբցիոն սպեկտրաչափությունը և նրբաշերտ քրոմատագրությունը սիլիկադելի վրա (BP 98):

Ամփոփիչ հարցեր

- Որո՞նք են կալցիումի ներհակորդ նիֆեդիպինի սինթեզի ելանյութերը:
- Նիֆեդիպինի մոլեկուլում ո՞ր ազդանյութերով է հաստատվում էսթերային խումբը:
- Ինչպիսի՞ ազդանյութերով է հնարավոր հաստատել նիֆեդիպինը և ո՞ր եղանակներով է որոշվում նրա քանակը:
 - Վերլուծե՛լ վերապամիլի հիդրոքլորիդի՝ իզոպտինի իսկությունը և քանակական որոշումը:
 - Ո՞ր նյութերով է սինթեզվում սպազմոլիտիկ պապավերինի հիդրոքլորիդը:
 - Ո՞ր ազդանյութերով են հաստատվում պապավերինի և դրոտավերինի հիդրոքլորիդների իսկությունը:
 - Վերլուծե՛լ պապավերինի ռեակցիան (յուրահատուկ) Մարկի ազդանյութի հետ:
 - Ո՞ր եղանակներով են որոշվում պապավերինի և դրոտավերինի հիդրոքլորիդների քանակը:
 - Ո՞ր նյութերով են սինթեզվում դիբազոլի հիդրոքլորիդը, հաստատվում իսկությունը և ո՞ր եղանակով է կատարվում քանակի որոշումը:
 - Վերլուծե՛լ նիտրոզլիցերինի իսկությունը և քանակական որոշումը:

Թեստային առաջադրանքներ

- 1. Պապավերինի սինթեզի ելանյութերն են (Պիկտետ-Գամսի եղանակով)**
 1. 3,4-դիմեթօքսիֆենիլմեթիլամինակետոնը
 2. հոմովերատրաթթվի քլորանհիդրիդը
 3. բենզոյական թթուն
 4. մեթիլամինակետոնըա) 1.2 բ) 1.3 գ) 2. 4 դ) 1.4
- 2. Դրոտավերինի հիդրոքլորիդի (նո-շպա) իսկությունը որ ազդանյութերով է որոշվում.**
 1. KMnO_4 , H^+ լուծույթով
 2. H_2SO_4 (խիտ), t° , FeCl_3 լուծույթով
 3. FeCl_3 լուծույթով
 4. ալկալոիդային նստեցնող ազդանյութերովա) 2.3 բ) 1.2.4 գ) 1.4 դ) 3.4
- 3. Պապավերինի և դրոտավերինի հիդրոքլորիդները քանակապես որ եղանակներով են որոշվում.**
 1. թթվահիմնային տիտրմամբ՝ անջուր միջավայրում
 2. չեզոքացման
 3. արծաթաչափությամբ՝ ըստ քլորիդ իոնի
 4. նիտրիտաչափությամբա) 1.2.3 բ) 2.3 գ) 1.4 դ) 3.4

4. Բենդազոլի հիդրոքլորիդի քանակը որոշվում է՝

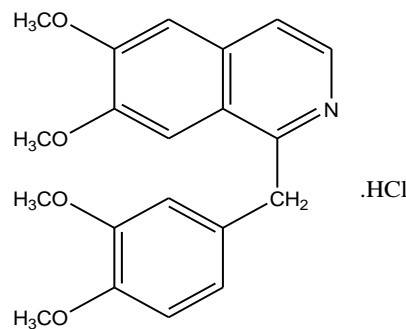
1. թթվահիմնային տիտրումով անջուր քացախաթթվի միջավայրում
 2. արծաթաչափական (Ֆոլգարդ)
 3. կոմպլեքսոնաչափությամբ
 4. էքստրակցիոն-լուսաչափությամբ
- ա) 1.2 բ) 1.3 գ) բոլոր դ) 1.3.4

5. Նիֆեդիպինը որ ազդանյութերով է հաստատվում.

1. NH_2OH , OH^- , Fe^{3+} , H^+ լուծույթներով
 2. KOH սպիրտայն լուծույթով, դիմեթիլֆորմամիդով
 3. AgNO_3 լուծույթով
 4. Zn , HCl , NaNO_2 , H^+ , β -նաֆտոլ, OH^- լուծույթներով
- ա) 1.4 բ) 1.2 գ) 3.4 դ) 1.2.4

Լաբորատոր աշխատանք N10

ՊԱՊԱՎԵՐԻՆԻ ՀԻԴՐՈՔԼՈՐԻԴ



Papaverine hydrochloride

Նկարագրությունը

Սպիտակ, առանց հոտի, թույլ դառը համով բյուրեղական փոշի է: Դանդաղ է լուծվում ջրում, քիչ է լուծվում 98%-անոց սպիրտում, լուծվում է քլորոֆորմում, գրեթե չի լուծվում էթերում:

Դեղահատերը սպիտակ գույնի են:

Իսկությունը

➤ 0,05գ պատրաստուկին կամ 2մլ պապավերինի հիդրոքլորիդի լուծույթին ավելացնել 2 կաթիլ խիտ ազոտական թթվի լուծույթ: Առաջանում է դեղին գունավորում, որը ջրային բաղնիքում տաքացնելիս վերածվում է նարնջագույնի:

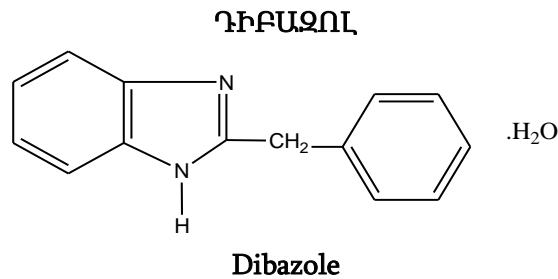
➤ 0,1գ պատրաստուկին կամ 2մլ պապավերինի հիդրոքլորիդի լուծույթին ավելացնել 1մլ խիտ ծծմբական թթվի լուծույթ և տաքացնել. առաջանում է մանուշակագույն գունավորում:

➤ Պրեպարատն առաջացնում է քլորիդների բնորոշ ռեակցիա: 2մլ պատրաստուկի լուծույթին ավելացնել 0,5մլ նոսր ազոտական թթվի և 0,5մլ արծաթի նիտրատի լուծույթներ. առաջանում է սպիտակ ամորֆ նստվածք, որը լուծվում է ամոնիակի լուծույթում: Այնուհետև կրկին 0,5մլ նոսր ազոտական թթվի լուծույթ ավելացնելու դեպքում առաջանում է արծաթի քլորիդի նստվածք:

Քանակական որոշումը

➤ 0,3գ պատրաստուկը լուծել 10 մլ անջուր քացախաթթվում՝ ջրային բաղնիքում տաքացնելու պայմաններում: Սառեցնելուց հետո լուծույթին ավելացնել 5մլ սնդիկի ացետատի լուծույթ և տիտրել 0,1ն քլորաթթվի լուծույթով մինչև կանաչ գունավորում առաջանալը: Որպես ինդիկատոր ավելացնել բյուրեղական մանուշակագույն:

1մլ 0,1ն քլորաթթվի լուծույթին համապատասխանում է 0.03759գ $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$, որը պատրաստուկում պետք է լինի ոչ պակաս քան 99.0%:



Նկարագրությունը

Սպիտակ կամ թեթև մոխրագույն կամ դեղնավուն երանգով բյուրեղական փոշի է, դառը աղային համով, հիգրոսկոպիկ է: Դժվար է լուծվում ջրում և քլորոֆորմում, հեշտ է լուծվում սպիրտում, քիչ է լուծվում ացետոնում, գրեթե չի լուծվում եթերում:

Իսկությունը

➤ 0.02գ. պատրաստուկը լուծել 5մլ ջրում, ավելացնել 3 կաթիլ նոսր աղաթթվի և 2-3 կաթիլ 0.1ն յոդի լուծույթներ: Առաջանում է կարմրաարծաթագույն նստվածք:

➤ 0.02գ պատրաստուկը լուծել 3մլ ջրում, ավելացնել 1մլ ամոնիակի լուծույթ և ֆիլտրել, որից հետո ավելացնել ազոտական թթվի և արծաթի նիտրատի լուծույթներ: Առաջանում է սպիտակ նստվածք:

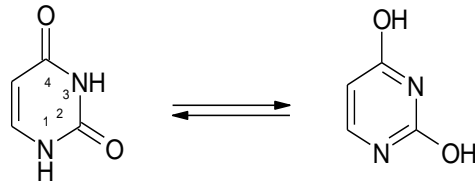
Քանակական որոշումը

0.15գ պատրաստուկը լուծել 10մլ սառցային քացախաթթվում, ավելացնել 5մլ սնդիկի ացետատ և տիտրել 0.1ն քլորաթթվով մինչև կապտականաչավուն գունավորում առաջանալը: Ինդիկատորն է բյուրեղային մանուշակագույնը:

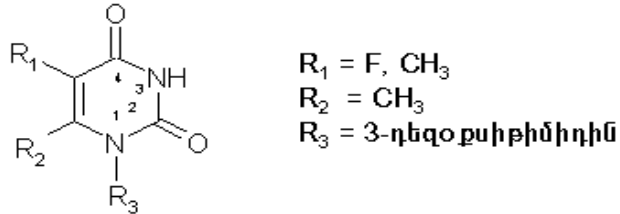
1մլ $HClO_4$ -ի լուծույթին համապատասխանում է 0.02447գ դիբազոլի հիդրոքլորիդ, որը պատրաստուկում պետք է լինի 99.0%-ից ոչ պակաս:

ՈՒՐԱՑԻԼԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԸ

1,2,3,4-քառահիդրոպիրիմիդինոնին (ուրացիլ) բնորոշ է լակտամ-լակտիմային տաուտոմերիան:



Ուրացիլի ածանցյալների ընդհանուր բանաձևն է՝



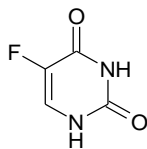
1,5,6-դիքսերի ջրածինները որևէ ատոմով կամ ատոմական խմբով տեղակալելիս մոլեկուլի դեղաբանական ազդեցությունը ստանում է որոշակի ուղվածություն:

5-ֆտորուրացիլի ածանցյալները (ֆտորուրացիլ, ֆտորաֆուր) օժտված են հակաուռուցքային ակտիվությամբ:

Մեթիլուրացիլի ածանցյալները խթանում են մետաբոլիզմի պրոցեսները:

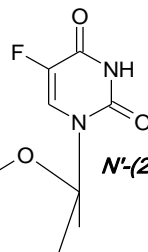
Բժշկության մեջ կիրառվում են ֆտորուրացիլը, մեթիլուրացիլը և նուկլեոզիդները՝ թեզաֆուրը (ֆտորաֆուր), զիդովուդինը, ստավուդինը:

Ftorouracil



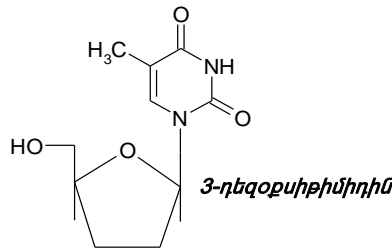
2,4-երկօքսո-5-ֆտոր-1,2,3,4-քառահիդրոպիրիմիդին

Tegafur



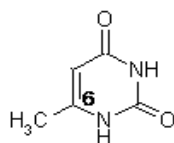
N'-(2-ֆուրանիլի)-5-ֆտորուրացիլ

Stavudine



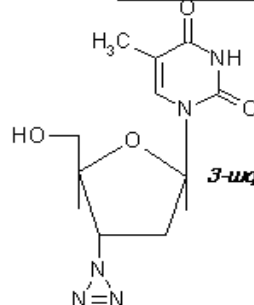
3-դեզօքսիթիմիդին

Methyluracil



1,2,3,4-քառահիդրոպիրիմիդին

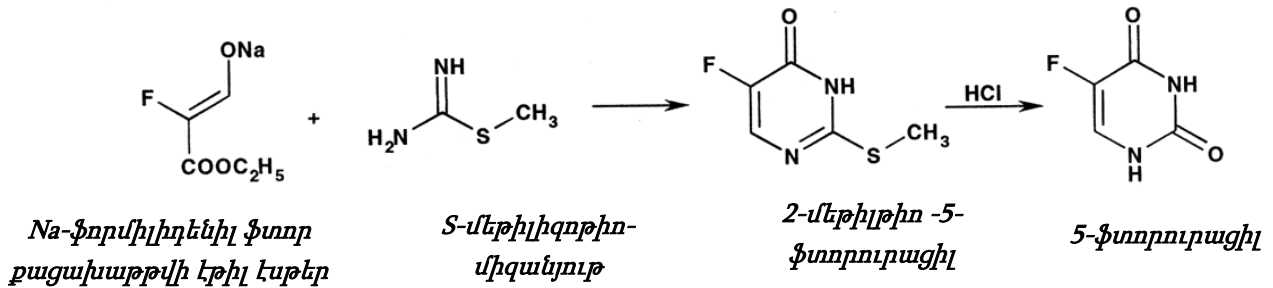
Zidovudine



3-ազիդո-3-դեզօքսիթիմիդին

1957թ. սինթեզվեց ֆտորուրացիլը, իսկ 1970թ.՝ թեգաֆուրը (ֆտորաֆուրը): Ուրացիլի ածանցյալների սինթեզն իրականացվում է ալիֆատիկ միացությունների ցիկլացումով:

S-մեթիլիզոթիամիզանյութի և նատրիումի ֆորմիլֆտորքացախաթթվի էսթերի կոնդենսումից առաջանում է 2-մեթիլթիո-5-ֆտորուրացիլ, որն աղաթթվի լուծույթում հիդրոլիզվում է և վերածվում 5-ֆտորուրացիլի:



Ֆտորաֆուրը (թեգաֆուրը) ստացվում է ֆտորուրացիլից:

Ֆտորուրացիլը սպիտակ կամ դեղնավուն բյուրեղային փոշի է: Հալվում է 282-284°C-ում՝ քայքայումով: Ջրում քիչ է լուծվում, սպիրտում՝ շատ քիչ: Լուծվում է ալկալիների լուծույթում:

Ֆտորաֆուրը սպիտակ բյուրեղային փոշի է: Վատ է լուծվում ջրում և սպիրտում:

Ֆտորաֆուրի Na-ական աղը ջրում լավ է լուծվում: Արյան մեջ արագ մետաբոլիզվում է և ածխածնի ատոմների մեծ մասը օրգանիզմից հեռանում է շնչառական համակարգով որպես ածխածնի երկօքսիդ:

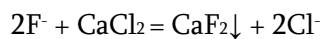
Քիմիական տեսանկյունից ֆտորուրացիլը և թեգաֆուրն ունեն թույլ թթվային հատկություն (ըստ լակտամ-լակտիմային տաուտոմերիայի), և առաջացնում են ֆենոլների բնորոշ ռեակցիաներ:

Ֆտորուրացիլը և թեգաֆուրը կարող են առաջացնել դրական ռեակցիաներ՝ ազոգուզակցման, օքսիդացման, տեղակալման, կոնդենսացման:

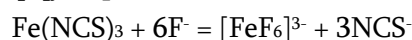
Իսկությունը

➤ Ֆտորուրացիլը և թեգաֆուրը հիմնային միջավայրում դիագոնիումային աղի հետ առաջացնում է ազոներկ:

• Ֆտորուրացիլում և ֆտորաֆուրում ֆտորի ատոմը հանքայնացումից վերածվում է ֆտորիդ իոնի (F⁻): Մնացորդը լուծում են ջրում (pH 4,0-5,0) և ավելացնում կալցիումի քլորիդի լուծույթ: Նկատվում է սպիտակ օպալեսցենտում.

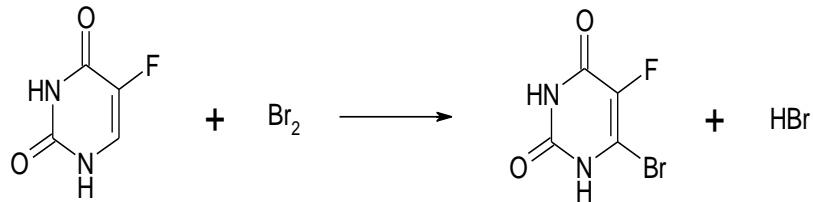


• Ֆտորիդ-իոնը հայտնաբերելու համար կարելի է փորձանմուշներն այրել կուբայում՝ թթվածնի ու ջրածնի պերօքսիդի առկայությամբ: Ֆիլտրատին երկաթի ռոդանիդ ավելացնելիս, երկաթի ռոդանիդի կարմիր գունավորումն անգունանում է, ֆտորի իոնի հետ կոմպլեքսային աղ առաջացնելու արդյունքում.



• Ֆտորիդ իոնը կարելի է հայտաբերել նաև ցիրկոնիում-ալիզարինատի կոմպլեքսով:

➤ Ֆտորուրացիլը և ֆտորաֆուրը գունազրկում են բրոմաջուրը.



➤ Ֆտորուրացիլը հիմնային միջավայրում, կալիումի պերմանգանատի լուծույթի հետ օքսիդանալով, առաջացնում է կանաչ միացություն:

➤ Ուրացիլի ածանցյալները, ունենալով թթվային հատկություն, մասնակցում են աղագոյացման և կոմպլեքսագոյացման ռեակցիաներում:

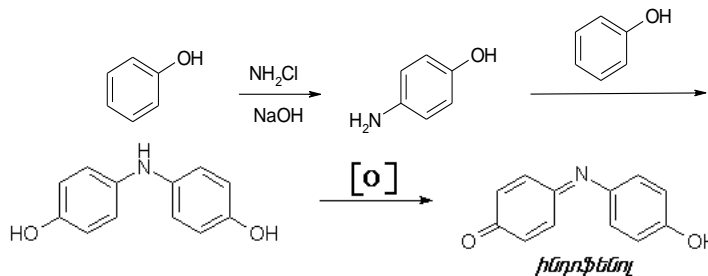
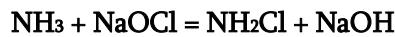
• Արծաթի նիտրատի ու սնդիկի երկքլորիդի լուծույթների հետ ֆտորուրացիլը և ֆտորաֆուրին առաջացնում են սպիտակ նստվածքներ:

• Կոբալտի աղի լուծույթի հետ առաջանում են մանուշակագույն նստվածքներ:

➤ Ուրացիլի ածանցյալների իսկությունը կարելի է իրականացնել խիտ ծծմբական թթվով՝ դրանց լուծույթների ՈւՄ մարզում կլանման միջոցով: Ֆտորուրացիլի կլանման առավելագույնը 256 և 290 նմ, ֆտորաֆուրինը՝ 290 նմ տիրույթում է:

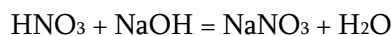
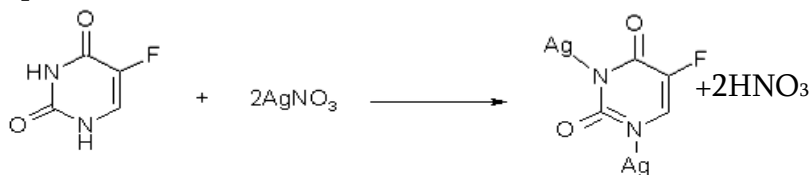
➤ Թեգաֆուրը նատրիումի հիդրօքսիդի 30%-անոց լուծույթի հետ Zn փոշու առկայությամբ տաքացնելիս անջատվում է ամոնիակ: Կատարվում է հիմնային հիդրոլիզ:

Ռեակցվող խառնուրդի վրա ավելացվում է Na-հիպոքլորիդ, որն անջատված NH₃-ի հետ փոխազդում է և առաջանում է մոնոքլորամին, որից հետո, (pH=11) խառնուրդին ավելացնելով ֆենոլ, առաջանում է կապույտ ինդոֆենոլ:



➤ Ֆտորուրացիլը և թեգաֆուրը (ֆտորաֆուր) փոխազդում են հիդրօքսիլամինի (pH 8-ում) և պղնձի քլորիդի հետ՝ առաջացնելով գունավոր արգասիք (հիդրօքսամային ռեակցիա):

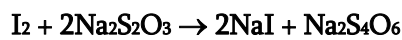
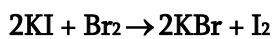
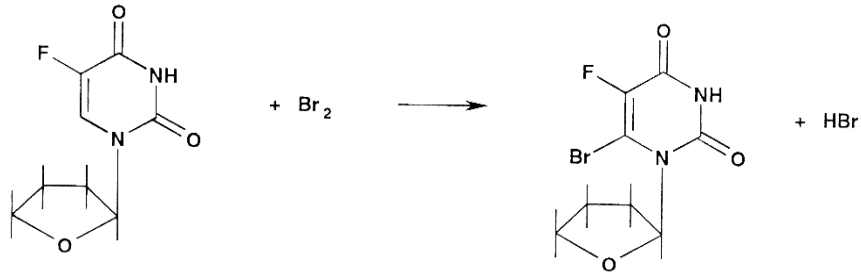
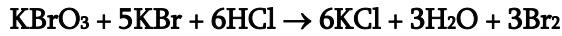
Քանակական որոշման համար ֆտորուրացիլի ջրային լուծույթի վրա ավելացվում է 0,1Մ արծաթի նիտրատի լուծույթ և անջատված ազոտական թթուն տիտրվում է 0,1Մ նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով, ինդիկատոր՝ ֆենոլային կարմիր (անուղղակի չեզոքացման եղանակ):



Ֆտորուրացիլը և ֆտորաֆուրը որոշվում են նաև՝

➤ լուսագունաչափությամբ,

- սպեկտրալուսաչափությամբ,
- թթվահիմնային տիտրումով անջուր միջավայրում (դիմեթիլֆորմամիդ), ինդիկատոր՝ թիմոկապույտ, տիտրանտը՝ 0,1Մ Na-ի մեթիլատի լուծույթ:
- Թեգաֆուրի (ֆտորաֆուրի) քանակական որոշման համար կիրառվում է բրոմատաչափություն: Ավելցուկ բրոմը որոշվում է յոդաչափությամբ.



Ֆտորուրացիլը և ֆտորաֆուրը պահվում են չոր, լույսից ապահով տեղում՝ լավ փակվող սրվակներում: Ֆտորուրացիլի հետ աշխատում են քարշիչ պահարանում, ռետինե ձեռնոցներով, անհրաժեշտության դեպքում օգտագործվում է հակազագ կամ շնչադիմակ:

Պահվում են 15-25° C ջերմաստիճանում:

Ֆտորուրացիլը տոքսիկ դեղանյութ է: Ֆտորուրացիլը և ֆտորաֆուրն օժտված են հակաուռուցքային ակտիվությամբ (ցիտոստատիկ) դեղեր են:

Կիրառվում են ստամոքսի և ստամոքսաղիքային ուղու չարորակ ուռուցքները բուժելու համար:

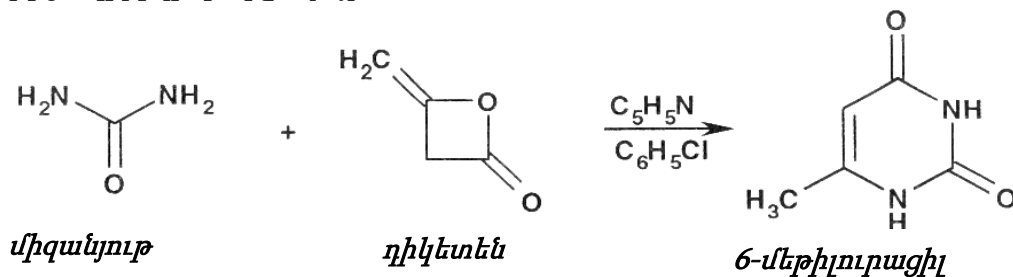
Երկրորդային երևույթներից են մազաթափությունը, մաշկի չորությունը, ուղեղի ֆունկցիոնալ խանգարումները:

Թողարկվում է ֆտորուրացիլը որպես 5մլ 5%-անոց սրվակ, թեգաֆուրը՝ 10մլ 4%-անոց Na-աղի լուծույթ:

Ֆտորաֆուրը ֆտորուրացիլի նկատմամբ քիչ տոքսիկ է: Հակացուցված են երիկամների և լյարդի ֆունկցիայի խանգարման դեպքում:

Մեթիլուրացիլ (Methyluracilum)

Մեթիլուրացիլը 64-65% ելքով տաքացման պայմաններում ստացվում է դիկետենից և միզանյութից՝ պիրիդինի միջավայրում.



Սպիտակ, բյուրեղային, անհոտ փոշի է: Քիչ է լուծվում ջրում, սպիրտում: Գործնականորեն չի լուծվում եթերում և քլորոֆորմում: Ջրային լուծույթի pH-ը 7 է: Մանրեազերծման ենթարկվում է 100°C 30 րոպեում:

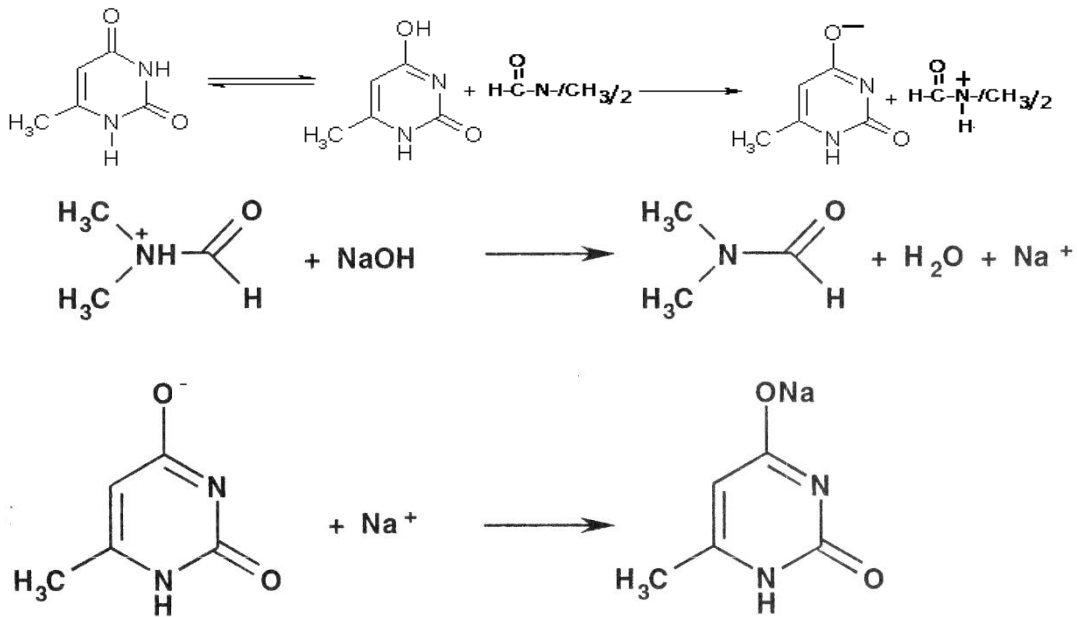
Իսկությունը

➤ Մեթիլուրացիլի սպիրտային լուծույթը տաքացվում է և սառեցնելուց հետո ավելացվում **կորալտի նիտրատի սպիրտային լուծույթ և ամոնիակի լուծույթ**. առաջանում է մանուշակագույն գունավորում:

➤ Մեթիլուրացիլն անգունացնում է **բրոմաջուրը**:

➤ **պ-Նիտրոդիազոբենզոլի հետ** մեթիլուրացիլն առաջացնում է կարմրանարնջագույն նստվածք:

Քանակական որոշումը. մեթիլուրացիլի քանակական որոշումը կատարվում է թթվահիմնային տիտրմամբ՝ անջուր միջավայրում (դիմեթիլֆորմամիդում): Տիտրանտը՝ 0,1Մ նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթ մեթանոլի և բենզոլի խառնուրդում է, ինդիկատոր՝ թիմոլկապույտ դիմեթիլֆորմամիդում:



Կիրառվում է վատ և երկար լավացող վերքերը բուժելու համար, այրվածքների, կոտրվածքների դեպքում: Այն լեյկոպոեզի խթանիչ է:

Թողարկվում է որպես 0,5գ դեղահաբեր:

Zidovudine (ազիդոտիմիդին, զիդովուդին)

Այս դեղը պատկանում է նուկլեոզիդների խմբին: Սինթեզվել է 1964թ.: Զիդովուդինը լուծվում է էթանոլում, մեթանոլում, քիչ է լուծվում քլորոֆորմում և ջրում, շատ քիչ՝ էթերում: Սպիտակ կամ դեղնավուն երանգով առանց հոտի բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը $120-123^\circ\text{C}$ է, տեսակարար պտույտը՝ $(+58)-(+61)^\circ$ ՝ 1%-անոց մեթանոլի լուծույթում: Դեղի ստացման պրոցեսում ստացվում են խառնուրդներ, որոնք իրենց կառուցվածքով նման են իրեն և դժվարացնում են դեղի հաստատումը:

Իսկությունը

- ԻԿ և ՈւՄ սպեկտրալուսաչափություն,
- ՄՄՌ-սպեկտրասկոպիա (միջուկա-մագնիսական ռեզոնանս),
- ԳՀԲ (գազահեղուկային քրոմատագրություն):

Քանակական որոշումը

- Քրոմատագրական եղանակ:

Դեղն առաջին անգամ կիրառվել է համակարգային վիրուսային վարակների բուժման համար, իսկ 1985թ.՝ ձեռքբերովի իմունային անբավարարության համախտանիշի համալիր բուժման համար (ՁԻԱՀ): Ազդեցության մեխանիզմը պայմանավորված է տրանսկրիպտազա ֆերմենտի ակտիվության ընկճումով, որի ակտիվությունը մեծ է այդ հիվանդության ժամանակ: Դեղը թեթևացնում է հիվանդության ընթացքը, բայց լրիվ չի բուժում:

Թողարկվում է որպես 0,1գ և 0,25 գ դեղապատիճներ:

Ստավուդինը զիդովուդինի կառուցվածքային անալոգն է՝ համանման ազդող մեխանիզմով:

Կիրառվում է նաև ՁԻԱՀ-ի բուժման համար:

Թողարկվում է ն որպես 0,03գ-0,04 գ դեղապատիճներ:

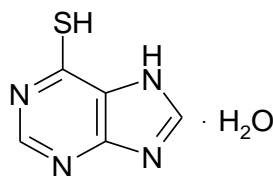
Լամիվուդին (Lamivudin)

Իր կառուցվածքով, հատկություններով, անալիզով և դեղաբանական հատկություններով նրանց նման դեղ է: Օքսոխմբի փոխարեն ամինախումբ է և մոլեկուլում 4-րդ տեղում ունի ծծմբի ատոմ: **Կիրառվում է** զուգակցված զիդովուդինի հետ՝ 0,25գ: **Թողարկվում է** որպես դեղահատեր:

Պուրինի 6,9 տեղակալված սինթետիկ ածանցյալները

Պուրինի 6,9 տեղակալված սինթետիկ ածանցյալներից բժշկության մեջ կիրառվում են մերկապտոպուրինը, ազաթիոպրինը և ինոզինը (ռիբոօսին):

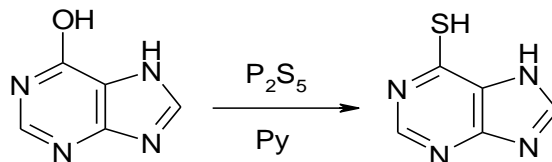
Մերկապտոպուրին Mercaptopurine



6-մերկապտոպուրինի մոնոհիդրատ

Մինթեզը

Ստացվում է հիպոքսանտինից և ֆոսֆորի պենտասուլֆիդից՝ անջուր պիրիդինի միջավայրում:



հիպոքսանտին

Դեղին գույնի բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 312-314°C է (քայքայումով): Գործնականորեն չի լուծվում ջրում և այլ օրգանական լուծիչներում, լուծվում է տաք ջրում, հեշտ լուծվում է ալկալիների լուծույթներում:

Վերլուծման եղանակները

➤ Հիմնային միջավայրում **Na-ի նիտրոպրուսիդի հետ** մերկապտոպուրինն առաջացնում է դեղնականաչ գունավորում, թթվեցնելուց հետո՝ մուգ կանաչ:

➤ *Պղնձի քլորիդի և հիդրոքսիլամինի հիդրոքլորիդի* հետ հիմնային միջավայրում մերկապտոպորինն առաջացնում է դեղնանարնջագույն նստվածք (հիդրոքսամային ռեակցիա):

➤ *Խիտ ազոտական թթվով* առաջանում է դեղին գույնի արգասիք:

➤ *Խիտ ծծմբական թթվի, էթանոլի և սախարոզի* առկայության դեպքում առաջանում է շագանակագույն գունավորում:

➤ *Կապարի ացետատի սպիրտային լուծույթի հետ* առաջացնում է դեղին նստվածք:

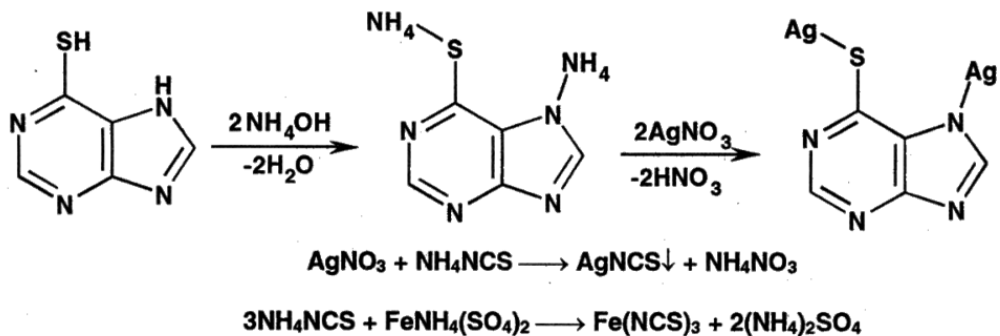
➤ Երրորդային ազոտի ատոմի հաշվին փոխազդում է ալկալոիդային նստեցնող ազդանյութերի հետ:

➤ Հաստատվում է նաև ՈւՄ սպեկտրալուսաչափությամբ:

Քանակապես մերկապտոպորինը որոշվում է հետևյալ եղանակներով.

➤ **Յոդաչափական.** կատարվում է հանքայնացում 30%-անոց նատրիումի հիդրոքսիդի լուծույթով, և առաջացած սուլֆիդ իոնը տիտրվում է յոդի լուծույթով:

➤ **Հետադարձ արծաթաչափական (Ֆուլգարդի):** Դեղի նմուշը լուծվում է ամոնիակի լուծույթում և ավելացվում 0,1Մ արծաթի նիտրատի լուծույթ: AgNO_3 -ի ավելցուկը տիտրվում է 0,1Մ ամոնիումի թիոցիանատի լուծույթով, ինդիկատորը՝ երկաթամոնիումային շիբ.



➤ **Հետադարձ մերկուրիչափություն:** Մերկապտոպորինը առաջացնում է նստվածք ավելցուկով վերցված 0,05Մ-անոց սնդիկի (II) նիտրատով, առաջացած նստվածքը ֆիլտրվում է, իսկ տիտրանտի ավելցուկը տիտրվում է 0,1Մ-անոց ամոնիումի ռոդանիդի լուծույթով երկաթամոնիումի շիբի առկայությամբ:

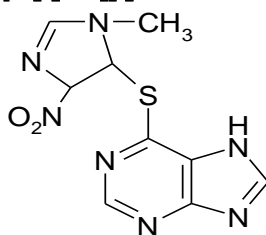
➤ **Թթվահիմնային տիտրմամբ** դիմեթիլֆորմամիդի միջավայրում. տիտրանտ է 0,1Մ նատրիումի մեթիլատը բենզոլի միջավայրում, ինդիկատորը թիմոլ կապույտն է:

Թողարկվում է որպես դեղահատեր որպես 0,05գ:

Մերկապտոպորինը՝ հակալեյկեմիկ միջոց է:

Կիրառվում է սուր լեյկոզների, քրոնիկական միելոլեյկոզների և չարորակ այլ հիվանդությունների դեպքում:

Ազաթիոպրին (Azathioprine)

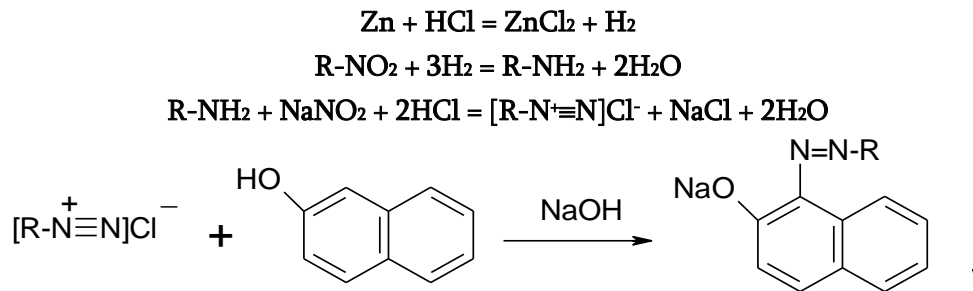


6-(1-մեթիլ-4-իմիտրոիմիդազոլիլ-5)-մերկապտոպորին

Վառ դեղին, կանաչավուն երանգով բյուրեղային փոշի է: Գործնականորեն չի լուծվում ջրում, սպիրտում, քլորոֆորմում: Հեշտությամբ լուծվում է ալկալիների լուծույթներում:

Վերլուծման եղանակները

- ԻԿ սպեկտրալուսաչափություն,
- սպեկտրագունաչափություն,
- ազաթիոպրինի մոլեկուլում հաստատվում է նիտրոխմբի առկայությունը: Կատարվում է հիդրում ($Zn+HCl$): 5 րոպեից դեղնում է, ֆիլտրում են, ավելացվում միզանյութ և կատարվում է դիագնոստացման ռեակցիա և ազոգուզակցում: Այդ նպատակով ավելացվում է նատրումի նիտրիտ և աղաթթու, որից հետո ավելացվում է հիմնային միջավայրում β -նավթոլ առաջանում է վարդագույն նստվածք.



Ազաթիոպրինի քանակական որոշումը կատարվում է.

➤ *Թթվահիմնային տիտրման միջոցով*՝ անջուր միջավայրում: Միջավայրը դիմեթիլ ֆորմամիդն է, որում ուժեղանում է ազաթիոպրինի թթվային հատկությունը: Տիտրանտը եոբութիլամոնիումի հիդրօքսիդն է: Հանարժեքության կետը որոշվում է պոտենցիաչափական եղանակով:

➤ *Սպեկտրալուսաչափությամբ:*

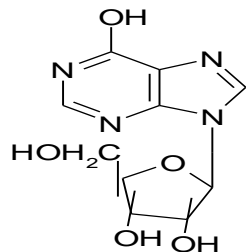
Պահվում է չոր և լույսից պաշտպանված տեղում:

Ազաթիոպրինը իմունադեպրեսանտ է:

Կիրառվում է օրգանների փոխպատվաստման ժամանակ՝ հյուսվածքների անհամատեղելիությունը ճնշելու նպատակով:

Ռեզաձևը 0,05գ դեղահատեր են:

Ռիբոքսին, ինոզին (Riboxinum, Inosine)



9-β-D-ռիբոֆուրանոզիլ հիպոքսանտին

Անհոտ, դառնահամ, սպիտակ կամ դեղնավուն երանգով բյուրեղական փոշի է: Դանդաղ և դժվար լուծվում է ջրում, շատ քիչ՝ սպիրտում: Ինոզինը բնական հիպոքսանտին ռիբոֆուրանոզիլի ածանցյալն է: Այն մարդու օրգանիզմի համար իրական մետաբոլիտ է և

որպես անաբոլիկ միջոց մեծացնում է սրտամկանի էներգետիկ բալանսը և կիրառվում է սրտաբանական պրակտիկայում:

Ստացումը

Բնոզինը ստացվում է մանրէաբանական սինթեզով (մանրէներ՝ *Bacillus subtilis*), որից հետո ֆիզիկաքիմիական եղանակներով այն անջատվում է հիմնային լուծույթից:

Իսկությունը

➤ Բնոզինի մոլեկուլում որոշվում է **ռիբոզի մնացորդը** երկաթ (III) քլորիդի, խիտ HCl և 10%-անոց օրցինի սպիրտային լուծույթներով: Խառնուրդը տաքացվում է 20 րոպե ջրային բաղնիքում: Առաջանում է կանաչ գունավորում:

➤ ԻԿ սպեկտրալուսաչափությամբ:

Բնոզինի քանակական որոշումը կատարվում է սպեկտրալուսաչափությամբ ($\lambda_{\max}=249$ նմ):

Բնոզինը պահվում է սենյակային ջերմաստիճանում, լույսից պաշտպանված տեղում:

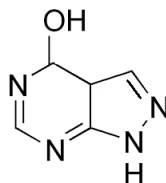
Բնոզինը կիրառվում է սրտանոթային հիվանդությունների դեպքում (սրտի ինֆարկտ, իշեմիա, ռիթմի խանգարման ժամանակ և այլն):

Դեղաձևը 0,2գ դեղահատ է:

Պիրազոլոպիրիմիդինի ածանցյալը

Պիրազոլոպիրիմիդինը հետերոցիկլիկ համակարգ է, որը կազմված է պիրիմիդինից և պիրազոլից: Նրանց կոնդենսումից առաջանում է 4H-պիրազոլո-(3,4-d)-պիրիմիդին: Դրա ածանցյալն է ալոպուրինոլը:

Ալոպուրինոլ (Allopurinol)



4-օքսիպիրազոլո-(3,4-d)-պիրիմիդին

Սպիտակ կամ մոխրավուն երանգով բյուրեղային փոշի է: Շատ քիչ է լուծվում ջրում, սպիրտում, գործնականորեն չի լուծվում քլորոֆորմում, եթերում: Հեշտությամբ լուծվում է ալկալիների լուծույթում:

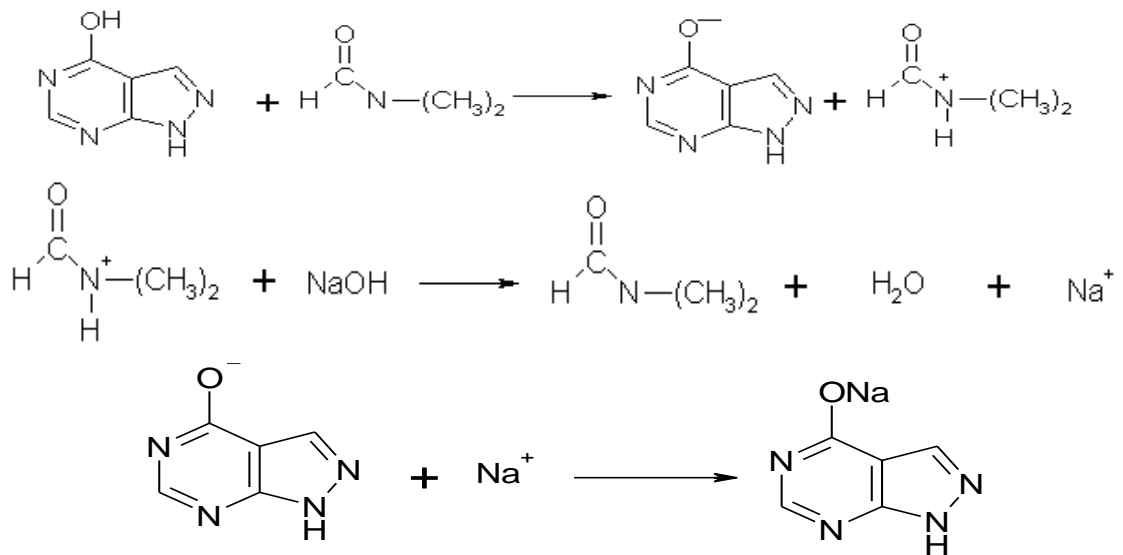
Իսկությունը որոշվում է հետևյալ եղանակներով՝

➤ ԻԿ սպեկտրալուսաչափությամբ,

➤ սպեկտրաբազունաչափությամբ,

➤ քիմիական ռեակցիայով. Նեալերի ազդանյութի հետ հիմնային միջավայրում (t°) առաջացնում է դեղին փաթիլներով նստվածք:

Քանակական որոշումը կատարվում է թթվահիմնային տիտրմամբ՝ անջուր միջավայրում: Միջավայրը դիմեթիլֆորմամիդին է: Տիտրանտ է 0,1M նատրիումի մեթիլատը բենզոլի միջավայրում, ինդիկատորն է թիմոլկապույտը: Համարժեքության կետը որոշվում է պոտենցիալությամբ:



Ղեղաձևը դեղահատեր (0,1գ) են:

Կիրառվում է հիպերուրիկեմիայով ուղեկցվող հիվանդությունները բուժելու և կանխարգելելու համար (պողագրա՝ հողատապ հիվանդություն): Հակացուցված է երիկամային անբավարարության դեպքում (ուրեիդների կուտակում):

Ամփոփիչ հարցեր

- Ուրացիլի ածանցյալներից ո՞ր դեղերն են կիրառվում բժշկության մեջ:
- Վերլուծե՛լ 5-ֆտորուրացիլի սինթեզը:
- Ո՞ր ազդանյութերով է որոշվում ֆտորիդ իոնը ֆտոր պարունակող ուրացիլի ածանցյալներում:
 - Ո՞ր եղանակներով և ինչպիսի՞ ազդանյութերով են հաստատվում ֆտորուրացիլը և ֆտորաֆուրը:
 - Ո՞ր եղանակներով է որոշվում ֆտորուրացիլի և ֆտորաֆուրի քանակը:
 - Վերլուծե՛լ մեթիլուրացիլի իսկության ռեակցիաները և քանակական որոշումները:
 - Վերլուծե՛լ մերկապտոպուրինի իսկության ռեակցիաները և քանակական որոշումները:
 - Վերլուծե՛լ ազաթիոպրինի իսկության ռեակցիաները և քանակական որոշումները:
 - Վերլուծե՛լ ռիբոքսինի (հնոզին) իսկության ռեակցիաները և քանակական որոշումները:
 - Ո՞ր եղանակներով և ինչպիսի՞ ազդանյութերով է հաստատվում ալոպուրինոլը:
 - Վերլուծե՛լ ալոպուրինոլի քանակական որոշումը դիմեթիլֆորմամիդի միջավայրում:

Թեստային առաջադրանքներ

- 1. Ո՞ր ազդանյութերով է հաստատվում ֆտորուրացիլի իսկությունը.**
 1. դիազոնյումային աղի լուծույթով
 2. KMnO_4 , OH^- լուծույթով
 3. AgNO_3 լուծույթով
 4. NH_2OH , OH^- լուծույթովա) 1.2.3 բ) 1.2.3.4 գ) 3.4. դ) 1.4
- 2. Ո՞ր ազդանյութով չի որոշվում մերկապտոպուրինը.**
 - ա. Na^- -ի նիտրոպրոսիդի լուծույթով, OH^-
 - բ. HNO_3 (ազոտական թթվով)
 - գ. ալկալոիդային նստեցնող ազդանյութերով
 - դ. բրոմաջրով
- 3. Մերկապտոպուրինի քանակական որոշման եղանակներ են՝**
 1. Ֆոլգարդի
 2. հետադարձ մերկուրիչափությունը
 3. թթվահիմնային տիտրումը դիմեթիլֆորմամիդում
 4. թթվահիմնային տիտրումը սառցային քացախաթթվումա) 1.2 բ) 1.2.3 գ) 3.4 դ) 1.4
- 4. Մերկապտոպուրինի հանքայնացումից 30% -անոց նատրիումի հիդրօքսիդով ձծումբը վերածվում է իոնի՝**

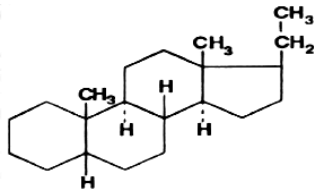
- ա. սուլֆիդ
- բ. սուլֆիտ
- գ. սուլֆատ
- դ. թիոսուլֆիտ

5. Ո՞ր եղանակներով և ազդանյութերով է հաստատվում ալոպուրինոլը՝

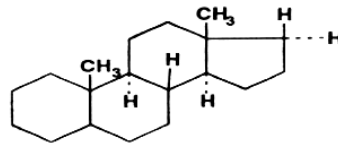
- 1. ԻԿ-սպեկտրալուսաչափության
- 2. սպեկտրաբունաչափության
- 3. Նեպերի ազդանյութով
- 4. ակլալոիդային նստեցնող ազդանյութերով
ա) 1.2.4 բ) 1.2.3 գ) 3.4 դ) 1.2.3.4

ՄԱԿԵՐԻԿԱՄՆԵՐԻ ԿԵՂԵՎԱՅԻՆ ՇԵՐՏԻ ՀՈՐՄՈՆՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ԿԻՍԱՍԻՆԹԵՏԻԿ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԸ

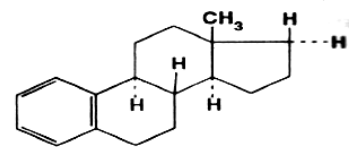
Մակերիկամների կեղևային շերտի հորմոնները պրեգնանի, անդրոստանի, էստրանի ածանցյալներն են:



պրեգնան



անդրոստան

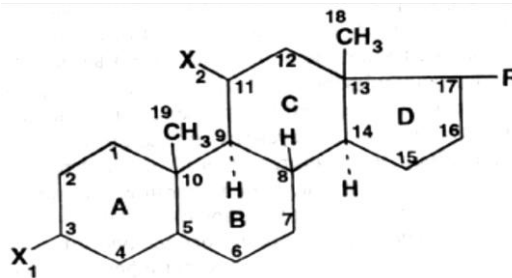


էստրան

Քիմիական կառուցվածքով դրանք նման են իրար: Անդրոստանից պրեգնանը տարբերվում է՝ մոլեկուլում ունենալով էթիլ տեղակալիչ, իսկ էստրանը՝ արոմատիկ միջուկով և չունի մեկ մեթիլ խումբ:

Դրանց քիմիական կառուցվածքի հիմքը ցիկլոպենտանպերիդրոֆենանտրենն է:

Այդ հորմոնների և դրանց ածանցյալների ընդհանուր բանաձևն է՝



R-տեղակալիչը և ջրածնի ատոմները 8, 9, 14 դիրքերում տարածության մեջ կողմնորոշվում են ցիս կամ տրանս վիճակներում:

Էնդոկրին համակարգը վերականգնում է հյուսվածքներում քիմիական բաղադրամասերի միջև կայուն հավասարակշռությունը և ապահովում է օրգանիզմի նորմալ կենսագործունեությունը:

Հորմոնները կարգավորում են կենդանի օրգանիզմի կարևորագույն ֆունկցիաները՝ նյութափոխանակությունը, աճը, սեռական զարգացումը:

Ըստ քիմիական դասակարգման՝ հորմոնների առաջին դասին են պատկանում մոլեկուլում մեկ կամ երկու ֆենոլային հիդրօքսիլ և ամինաթթվային կամ ամինաապիրտային խմբեր պարունակող արոմատիկ միացությունները:

Դրանք վահանաձև գեղձի և մակերիկամների միջուկային շերտի կողմից արտադրվող հորմոններն ու դրանց սինթետիկ ածանցյալներն են:

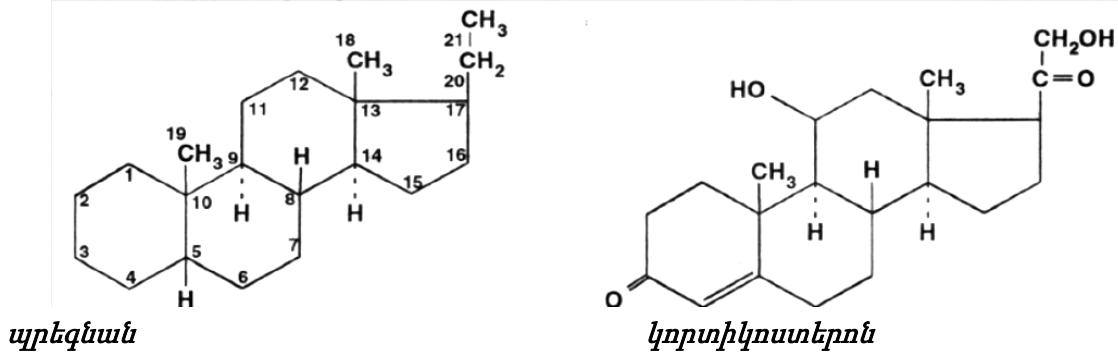
Երկրորդ դասի մեջ մտնում են ստերոիդային հորմոնները, որոնք ցիկլոպենտանպերիդրոֆենանտրենի ածանցյալներն են (հեստագեններ, անդրոգեններ, էստրոգեններ) և արտադրվում են մակերիկամների կեղևային շերտի կողմից:

Երրորդ դասին է պատկանում մարդու և կենդանիների ենթաստամոքսային գեղձի կողմից արտադրվող ինսուլինը, որը քիմիական կառուցվածքով միջանկյալ դիրք է գրավում պեպտիդների և սպիտակուցների միջև:

Կորտիկոստերոիդները դասակարգվում են միներալկորտիկոստերոիդների, որոնք օրգանիզմում կարգավորում են աղային փոխանակությունը՝ համարյա չազդելով

սպիտակուցային ու ածխաջրային փոխանակության վրա, և գլյուկոկորտիկոստերոիդների, որոնք, ընդհակառակը, բարելավում են սպիտակուցային և ածխաջրային փոխանակությունը:

Կորտիկոստերոնի ածանցյալների՝ **կորտիկոստերոիդների** (դեզօքսիկորտիկոստերոն, կորտիզոն, հիդրոկորտիզոն, պրեդնիզոն, պրեդնիզոլոն), ինչպես նաև **հեստագենային հորմոնների** (դեղին մարմնի հորմոններ՝ պրոգեստերոն, կիսասինթետիկ պրեգնին, նոր-էթիստերոն) հիմքում առկա է **պրեգնանի** համակարգը.



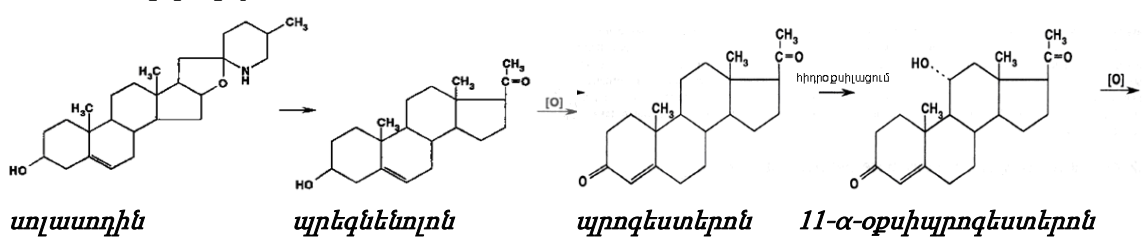
Բոլոր կորտիկոստերոիդների կառուցվածքի համար ընդհանուր է՝

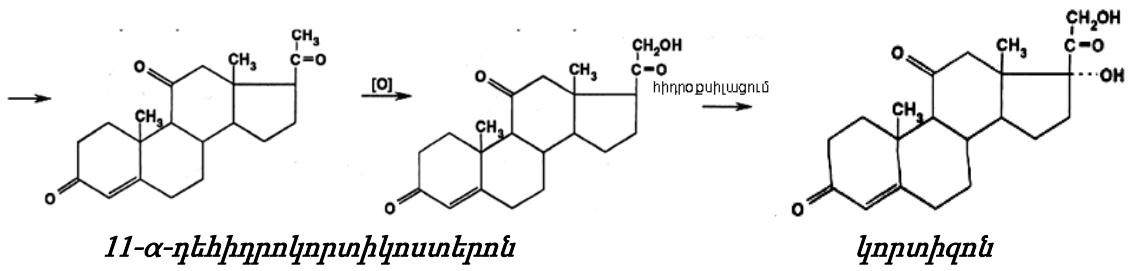
- 4-րդ դիրքում՝ կրկնակի կապը,
- 3-րդում՝ կարբոնիլ խումբը,
- 11-րդում՝ հիդրօքսիլ կամ կետոնային խումբը,
- 17-րդում՝ կետոլային խումբը,
- 21-րդում՝ հիդրօքսիլ խումբը:

Կորտիկոստերոիդների ստացման ելանյութ են մաստու անասունների մակերի-կամները կամ ստերոիդային կառուցվածքով խոլեստերինը (բնական նյութ):

Բնական հումքից կորտիզոնն առաջին անգամ անջատվել է 1936թ., իսկ լրիվ սինթեզն իրականացվել է Վուդվորտի կողմից 1952-ին, որը 30 փուլերից կազմված պրոցես է: Օրգանիզմում խոլեստերինից կորտիկոստերոիդների կենսաբանական սինթեզն իրականացվում է էնզիմների միջոցով: Կորտիկոստերոիդները սպիտակ կամ թույլ դեղնավուն երանգով, անհոտ, բյուրեղային փոշիներ են: Գործնականորեն չեն լուծվում ջրում, դժվար են լուծվում սպիրտում: Պրեդնիզոլոնը լուծվում է սպիրտում:

1956թ. սլաստոդինից կիսասինթետիկ (արդյունաբերական) եղանակով ստացան կորտիզոն: Սլաստոդինը գլիկոալկալոիդի ազիկոնն է, որը ստանում են բուսական հումքից: Դրանից ստանում են պրեգնենոլոնը, որից հետո պրոգեստերոնը: Ստացված պրոգեստերոնը հիդրօքսիլացնում են (միկրոկենսաբանական եղանակով), ստանում են 11 α -օքսիպրոգեստերոն, կատարում են կենսաբանական օքսիդացում, հիդրօքսիլացում և վերջապես ստանում կորտիզոն.



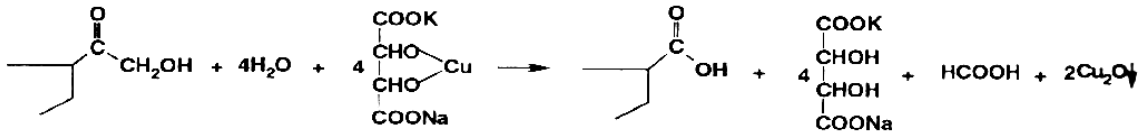


Հորմոնների մոլեկուլի քիմիական կառուցվածքը բաղկացած է ստերոիդային համակարգից, սպիրտային հիդրօքսիլ և կետոնային խմբերից, կրկնակի կապից, α-կետոլային խմբից:

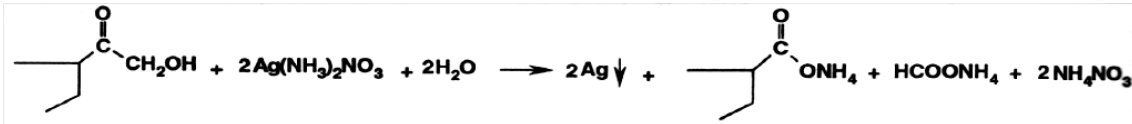
Իսկությունը

➤ α-կետոլային խումբ պարունակող հորմոններն օժտված են ուժեղ վերականգնիչ հատկություններով, որի շնորհիվ մոլեկուլն օքսիդանում է.

• **Ճելինգի ազդանյութի հետ** (թույլ օքսիդիչ): Կորտիկոստերոիդների սպիրտային լուծույթը տաքացնելիս խառնուրդից առանձնանում է կարմիր նստվածք, և α-կետոլային խումբն օքսիդանում է մինչև կարբօքսիլ խումբ.

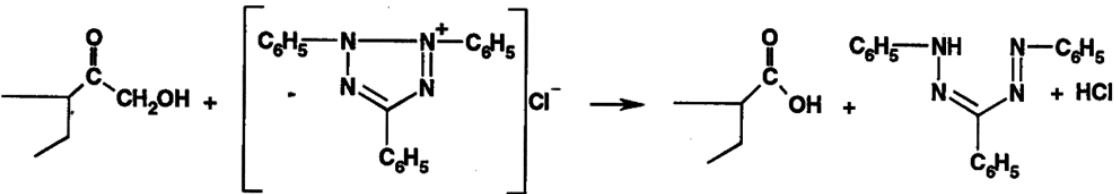


• **Արծաթի նիտրատի ամոնիակային լուծույթի հետ** (թույլ օքսիդիչ) դեղերի (պրեդնիզոլոն, հիդրոկորտիզոն, կորտիզոնի ացետատ) սպիրտային լուծույթները տաքացնելիս առաջացնում են սև նստվածք.



• **Ուժեղ օքսիդիչների** (KIO₄, HClO₄) հետ փոխազդելիս անջատված ֆորմալդեհիդը բացահայտվում է քրոմատրոպային թթվով կամ սալիցիլաթթվով խիտ ձմբական թթվի միջավայրում:

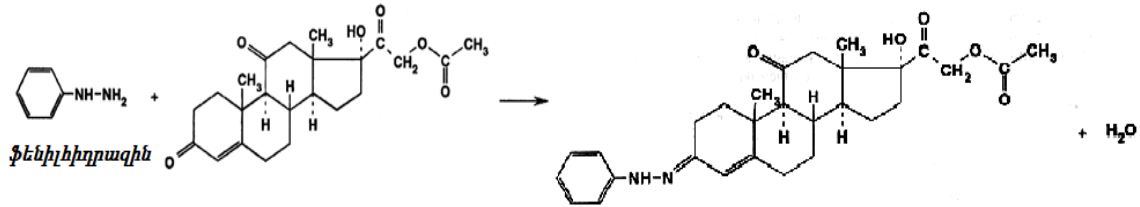
• **0,5%-անոց եռֆենիլքսառօլիլորիդի** սպիրտային լուծույթի հետ քառամեթիլամոնիումի հիդրօքսիդի առկայությամբ առաջանում է կարմիր գույնի ֆարմազան միացություն.



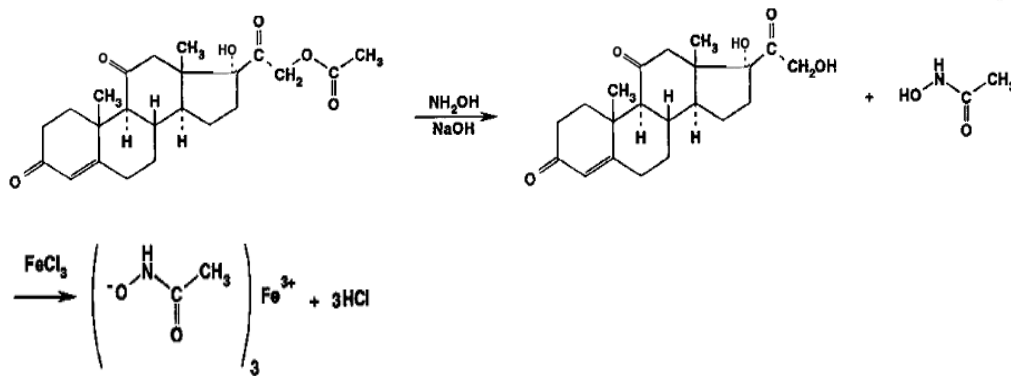
➤ **Ստերոիդային համակարգ** պարունակող բոլոր հորմոններին բնորոշ է խիտ ձմբական թթվի հետ փոխազդեցությունը, որի արդյունքում առաջանում են գունավոր կամ ՈւՄ-մարզում լուսածորող միացություններ: Կորտիկոստերոիդներից՝ **դեքսամեթազոնի** դեպքում առաջանում է կարմիր գունավորում՝ կանաչազազանակագույն լուսածորումով, **հիդրոկորտիզոնի** դեպքում՝ դեղին, պրեդնիզոլոնի դեպքում՝ կանաչ, որը փոխվում է կարմիրի, **կորտիզոնի ացետատի** դեպքում՝ նարնջագույն:

➤ Բացի էստրոգեններից, բոլոր հորմոնները 3-րդ դիրքում ունեն *կետոնային խումբ*, որով և պայմանավորված է հիդրօքսիլամինի, հիդրազինի, ֆենիլհիդրազինի, սեմիկարբազիդի հետ փոխազդեցության արդյունքում բյուրեղական նյութերի ստացումը, որոնց գույների ու տարբեր հալման ջերմաստիճանների շնորհիվ կարելի է դեղերը բացահայտել և միայնացից տարբերել:

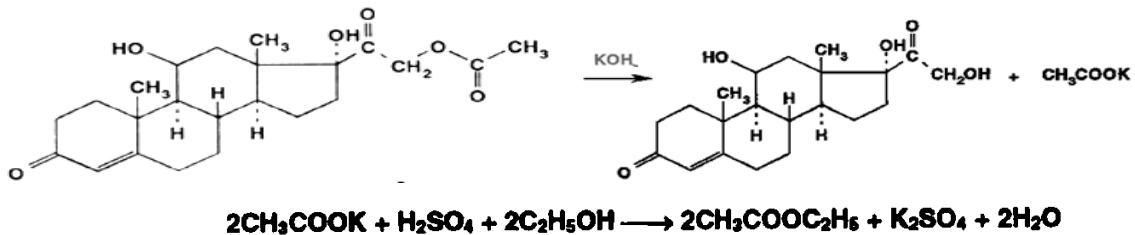
Օրինակ՝ կորտիզոնի ագետատը ֆենիլհիդրազինի հետ փոխազդելով առաջացնում է ֆենիլհիդրազոնկորտիզոնի ագետատի նստվածք.



➤ *Էսթերների* բացահայտման համար օգտվում են հիդրօքսամատների առաջացման ռեակցիայից: Օրինակ՝ կորտիզոնի ագետատն առաջացնում է մուգ բալի գույն, իսկ դեզօքսիկորտոնի ագետատը՝ կարմրամանուշակագույն.



➤ *Ագետատները* կարելի է բացահայտել սպիրտային լուծույթում հիմնային (KOH) հիդրոլիզով, որից հետո խառնուրդին էթանոլ և խիտ ծծմբական թթու ավելացնելիս զգացվում է քացախաթթվի էթիլէսթերի հոտը: Այս իսկության ռեակցիան առաջարկվում է հիդրոկորտիզոնի ագետատը բացահայտելու համար.



➤ ԲԱՀՔ (բարձրարդյունավետ հեղուկ քրոմատագրություն) կամ ՆՇՔ (սրբաշերտ քրոմատագրություն) եղանակը նույնպես կիրառվում է կորտիկոստերոիդները (պրեդնիզոլոն, կորտիզոնի ագետատ, դեզօքսիկորտոն ագետատ) հաստատելու համար՝ արդյունքները համեմատելով չափանմուշի հետ:

Քանակական (ինչպես և որակական) վերլուծման համար կիրառվում են.

➤ *Լուսագունաչափությունը*՝ հիմնվելով վերը նկարագրված ռեակցիաների արդյունքում ստացված գունավոր և ՈւՄ-մարզում լուսածորող արգասիքների վրա:

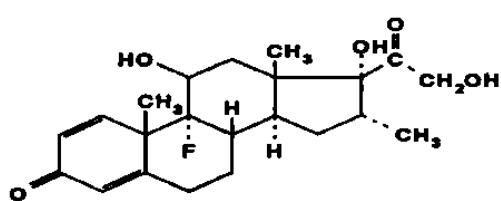
➤ *Մպեկտրայուսաչափական եղանակը ՈւՄ մարզում:*

Կիրառվում են դեզօքսիկորտոնի ագետատի յուղային լուծույթները՝ 0,005-0,01գ:

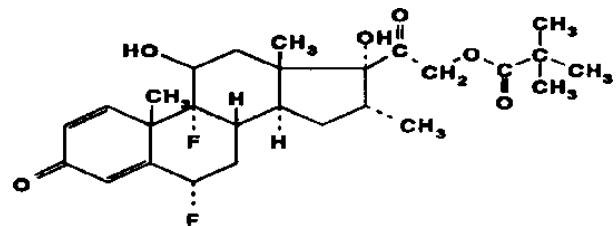
Կիրառվում են տոտալ մակերիկամային անբավարարության, Ադիսոնի հիվանդության, մկանային թուլության, ասթենիայի, միասթենիայի և այլ հիվանդությունների դեպքում: Գլյուկոկորտիկոստերոիդներն ունեն հակաբորբոքային, հակաալերգիկ, հակատոքսիկ, դեսենսիբիլիզացնող հատկություններ:

Կիրառվում են պոլիարթրիտների տարբեր տեսակների դեպքում, բրոնխային ասթմայի, ռևմատիզմի, տարբեր ալերգիկ հիվանդությունների բուժման համար:

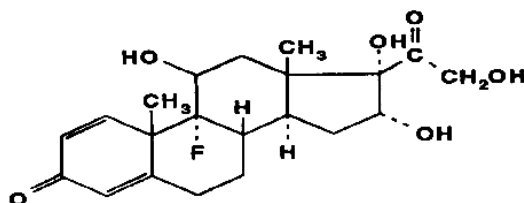
Կորտիկոստերոիդների ազդեցությունն ուժեղացնելու նպատակով մոլեկուլի 9-րդ կամ 6-րդ և 9-րդ դիրքերում ֆտորի ատոմ ներմուծելով՝ ստացել են կորտիկոստերոիդների կիսասինթետիկ ածանցյալները՝ դեքսամետազոնը, տրիամցինոլոնը, ֆլումետազոնի պիվալատը, ֆլուոցինոլոնի ացետոնիդը.



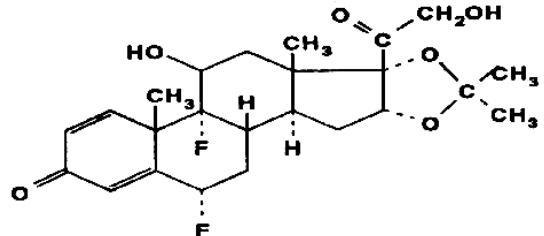
դեքսամետազոն



տրիամցինոլոն



ֆլումետազոնի պիվալատ

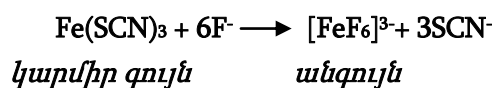


ֆլուոցինոլոնի ացետոնիդ (սինաֆլան)

Ֆտորի ատոմի ներմուծումը մոլեկուլի կառուցվածք կատարվում է ֆտորաջրածնով, իսկ կրկնակի կապի առաջացումը 1-2 տեղում՝ մանրէաբանական եղանակով:

Նշված դեղերի հաստատման, քանակական, ինչպես և որակական վերլուծման համար կիրառվում են սպեկտրալուսաչափությունը ՈւՄ մարզում, լուսագունաչափությունը, ԲԱՀՔ-ն:

➤ Ֆտորածանցյալներում նախապես մոլեկուլը պրելուց հետո (հանքայնացում) որոշվում է ֆտորի ատոմի առկայությունը երկաթ (III) թիոցիանատի հետ.



➤ Ֆտորի ատոմը որոշվում է նաև կալցիումի քլորիդի լուծույթով և ցիրկոնիում ալիզարինատի կոմպլեքսով:

Ֆտորածանցյալները ցուցաբերում են դեղաբանական ավելի մեծ ակտիվություն, քան պրեդնիզոլոնը: Դրանք նույնպես օժտված են հակաբորբոքային և հակաալերգիկ ազդեցությամբ:

Դեքսամետազոնը 35 անգամ կորտիզոնից ակտիվ է:

Դեքսամետազոնը նշանակվում է 0,002-0,003գ, իսկ տրիամցինոլոնը՝ որպես 0,01-0,02գ դեղահատեր: Ֆլումետազոնի պիվալատը և ֆլուոցինոլոնի ացետոնիդը նշանակվում է որպես 0,02-0,025%-անոց քուրք և կախույթ:

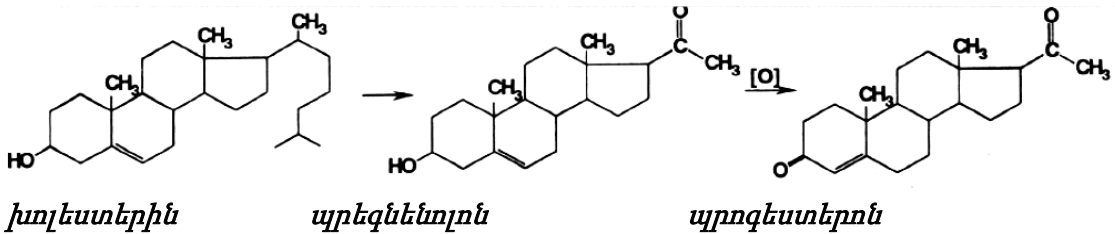
ՀԵՍՏԱԳԵՆՆԵՐ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ԿԻՍԱՍԻՆԹԵՏԻԿ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԸ

Հեստագենները պրեգնանի ածանցյալներն են՝ դեղին մարմնի հորմոններ:

Բժշկության մեջ կիրառվում են պրոգեստերոն (Progesterone) և դրա կիսասինթետիկ ածանցյալները՝ նորէթիստերոնը (Norethisterone) և մեթրոքսիպրոգեստերոնը (Medroxyprogesterone acetate): Հեստագենները կիրառվում են ձվարանների գործունեության խախտումների դեպքում:

Պրոգեստերոնը ստանում են խոզերի դեղին մարմնի հորմոններից կամ սուլաստոլինից՝ կիսասինթետիկ եղանակով (կորտիզոնը ստանալու ժամանակ):

Արդյունաբերական եղանակով պրոգեստերոնը ստանում են խոլեստերինից, դիօսգենինից, 17-կետոստերոիդից: Սինթեզի պրոցեսում պրեգնենոլոնը միջանկյալ նյութն է, որը ենթարկվում է մանրէաբանական եղանակով դեհիդրման, և առաջանում է պրոգեստերոն:



Հեստագեն հորմոնների և դրանց կիսասինթետիկ ածանցյալների հատկությունները

Դեղը	Քիմիական կառուցվածքը	Նկարագրությունը
Progesterone պրոգեստերոն		Սպիտակ կամ թեթևակի դեղնավուն երանգով բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 127-134°C է: Տեսակարար պտույտը՝ 186°-ից մինչև 196° (0,5%-անոց լուծույթ՝ էթանոլում):
Norethisterone նորէթիստերոն		Սպիտակ կամ կաթնադեղնավուն բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 201-206°C է, տեսակարար պտույտը՝ 23°-ից մինչև -27° (1%-անոց լուծույթ՝ քլորոֆորմում):
Medroxyprogesterone acetate մեթրոքսիպրոգեստերոն ացետատ		Սպիտակ կամ համարյա սպիտակ, անհոտ բյուրեղային փոշի է, հալման ջերմաստիճանը 204°C է, տեսակարար պտույտը՝ +45°-ից մինչև

		+51° (1%-անոց լուծույթ դիօքսանում):
--	--	-------------------------------------

Կիսասինթետիկ նորէթիստերոն դեղը (նորկոլուտ) 19-նորստեստոստերոնի ածանցյալն է, որի մոլեկուլում առկա է էթինիլային տեղակալիչ:

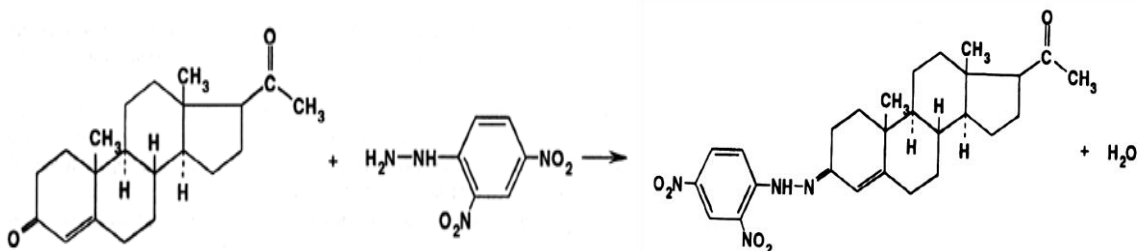
Մեղրօքսիպրոգեստերոն ացետատը 6-մեթիլ-17-հիդրօքսիպրոգեստերոնի ացետատ-ացետիլային ածանցյալն է: Ֆիզիկական հատկություններով պրոգեստերոնը, նորէթիստերոնը և մեղրօքսիպրոգեստերոն ացետատը սպիտակ կամ դեղնավուն երանգով բյուրեղային նյութեր են: Ջրում գործնականորեն չեն լուծվում: Էթանոլում պրոգեստերոնը լուծվում է, իսկ նորէթիստերոնը՝ շատ քիչ: Քլորֆորմում դրանք լուծելի են:

Իսկությունը

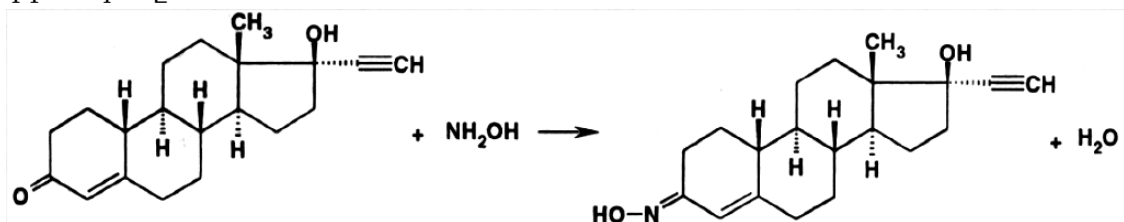
➤ Պրոգեստերոնի և նորէթիստերոնի իսկությունը որոշվում է գունավոր ռեակցիաներով: Ստերոիդային ցիկլի առկայությունը որոշվում է փոխազդելով **խիտ ծծմբական թթվով**: Պրոգեստերոնի դեպքում առաջանում է դեղին գունավորում՝ կանաչ լուսածորումով: Քլորֆորմի ավելացումից երկու շերտն էլ անգունանում են:

➤ **Հիմնային միջավայրում պրոգեստերոնի սպիրտային լուծույթը** մ-դինիտրոբենզոլի հետ փոխազդելիս առաջացնում է կարմիր գունավորում:

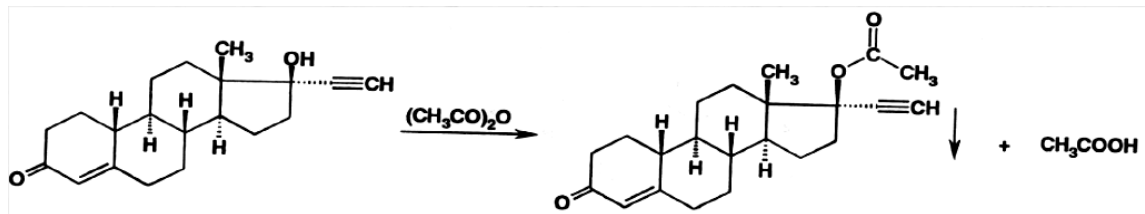
➤ **2,4-դինիտրոֆենիլհիդրազինի հետ** պրոգեստերոնի առաջացրած բյուրեղային միացությունը ճանաչվում է հալման ջերմաստիճանով: Միաժամանակ որոշվում է դեղի քանակը ծանրաչափական եղանակով:



➤ Նորէթիստերոնը հաստատվում է **հիդրօքսիլամինի** լուծույթով (ստերոիդային ցիկլում 3-րդ դիրքում կետոնային խմբի հաշվին): Փոխազդեցության արդյունքում ստացվում է օքսիմ օքսիդային նյութը, որի հալման ջերմաստիճանով կարելի է հաստատել նորէթիստերոնը:



➤ Նորէթիստերոնի մոլեկուլում սպիրտային հիդրօքսիլ խմբով է պայմանավորված բացախաթթվի անհիդրիդի հետ էսթերի ստացումը և դրա հալման ջերմաստիճանով (158-163°C) դեղի բացահայտումը:



➤ Պրոգեստերոնի և նորէթիստերոնի իսկության հաստատումը կատարվում է նաև ՈւՄ սպեկտրալուսաչափությամբ: Մոլեկուլում 3-րդ դիրքի կարբոնիլը գուգակցված է 4-5 դիրքի կրկնակի կապի հետ և այդ քրոմոֆորի շնորհիվ ՈւՄ-մարզում նկատվում է լույսի կլանում, իսկ նորէթիստերոնը կլանում է առաջացնում $\lambda=240$ նմ մարզում:

➤ Պրոգեստերոնի և նորէթիստերոնի իսկությունը հաստատվում է նաև նրբաշերտ քրոմատագրությամբ:

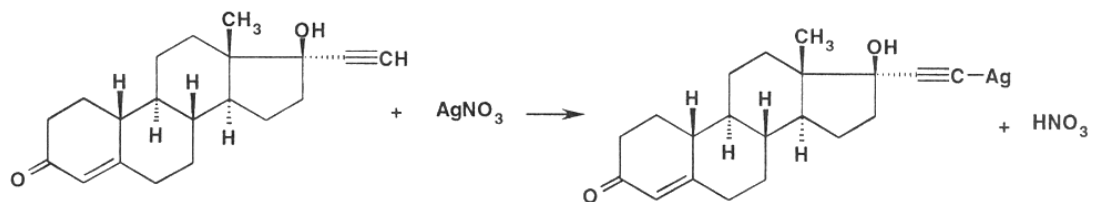
Քանակապես նորէթիստերոնը հաբերում որոշվում է սպեկտրալուսաչափական եղանակով ՈւՄ մարզում (263 նմ):

➤ **Բարձրարդյունավետ հեղուկ քրոմատագրությամբ** (ԲԱՀՔ) որոշվում են դեղերի իսկությունը, քանակը և օտար ստերոիդների առկայությունը:

➤ Պրոգեստերոնը քանակապես որոշվում է **լուսագունաչափությամբ**:

➤ Նորէթիստերոնը քանակապես որոշվում է նաև անուղղակի չեզոքացման եղանակով:

Էթինիլային տեղակալիչում ջրածնի ատոմը տեղակալվում է արծաթի կատիոնով, և առաջանում է արծաթի ագետիլենիդ, իսկ անջատված ագոտական թթուն տիտրվում է 0.1Մ նատրիումի հիդրօքսիդի լուծույթով ֆենոլֆտալեինի առկայությամբ:



Պահվում են լավ փակվող սրվակներում, լույսից պաշտպանված պայմաններում՝ 20-25°C ջերմաստիճանից ոչ բարձր:

Թողարկվում են որպես ներարկելիու 1%-անոց կամ 25%-անոց յուղային լուծույթ:

Նորէթիստերոնը թողարկվում է որպես «նորկոլուտ» հաբեր, որը պարունակում է 0,005գ նորէթիստերոն:

Մեդրօքսիպրոգեստերոն ագետատը ցուցաբերում է հեստագենային և հակաուռուցքային հատկություններ:

Թողարկվում է որպես հաբեր (0,1- 0,4գ), ներարկվող լուծույթներ՝ սրվակներով (150 մգ/մլ), սուսպենզիա՝ 3,3 մլ (0,5 կամ 0,15 գ/մլ):

Ամփոփիչ հարցեր

- Ո՞ր նյութի ածանցյալն են կորտիկոստերոիդները և հեստագենները:
- Վերլուծե՛լ կորտիկոստերոիդների կառուցվածքը:
- Վերլուծե՛լ կիսասինթետիկ արդյունաբերական եղանակով կորտիզոնի ստացումը:
- Կորտիզոլում ո՞ր ազդանյութերով է օքսիդացվում α -կետոլային խումբը:
- Ո՞ր ազդանյութով է հաստատվում կորտիզոնը և նրա էսթերը:
- Ֆտորի ատոմը ո՞ր նյութերով է ներմուծվում կորտիկոստերոիդների մոլեկուլ, և ո՞ր եղանակով է առաջացնում կրկնակի կապ 1-2 դիրքում:
 - Արդյունաբերական եղանակով ո՞ր նյութերից է ստացվում պրոգեստերոնը:
 - Ո՞ր ազդանյութերով և ինչպիսի՞ եղանակներով է որոշվում պրոգեստերոնի իսկությունը:
 - Ո՞ր ազդանյութերով է հաստատվում նորէթիստերոնի իսկությունը:
 - Վերլուծե՛լ նորէթիստերոնի քանակական որոշման անուղղակի չեզոքացման եղանակը:

Թեստային առաջադրանքներ

1. Կորտիզոնը արդյունաբերական եղանակով ստանում են՝
 - ա. խլեաստերինից
 - բ. սոլասոդինից
 - գ. անդրոստանից
 - դ. պրոգեստերոնից
2. Ի հաշիվ α -կետոլային խմբի՝ հորմոնները (պրեդնիզալոն, կորտիզոն ացետատ) ո՞ր ազդանյութերով են օքսիդանում.
 1. Ֆեյհինգի (t^0)
 2. $\text{Ag}[(\text{NH}_3)_2]\text{NO}_3$ (t^0) լուծույթով
 3. Ֆենիլիդրազինի լուծույթով
 4. NH_4OH լուծույթովա) 1.3 բ) 2.4 գ) 1.4 դ) 1.2
3. Կորտիզոնի ացետատը բացահայտվում է՝
 1. Ֆենիլիդրազինի լուծույթով
 2. NH_2OH , OH^- , FeCl_3 լուծույթներով, H^+
 3. խիտ H_2SO_4 -ով
 4. սալիցիլաթթվի լուծույթովա) 1.2.3 բ) 1.2 գ) 2.3 դ) 1.4
4. Կորտիկոստերոիդների ֆտորածանցյալները այրելուց հետո ֆտորի ատոմը ո՞ր ազդանյութով է որոշվում.
 - ա. BaCl_2 լուծույթով

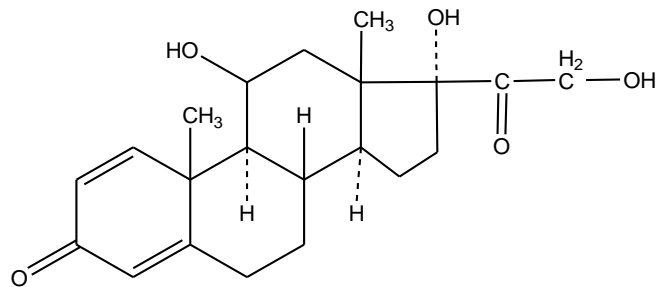
- բ. երկաթ (III) թիոցիանատի լուծույթով
- գ. NaOH լուծույթով
- դ. FeCl₃ լուծույթով

5. Ո՞ր եղանակներով է որոշվում կորտիկոստերոիդների ֆտորաձանցյալների քանակը.

1. սպեկտրալուսաչափության
 2. լուսագունաչափության
 3. ԲԱՀՔ
 4. յոդաչափության
- ա) 1.2 բ) 2.3 գ) 3.4 դ) 1.2.3

Լաբորատոր աշխատանք N12

ՊՐԵՆԻՏՈՆՈՆ



Prednisolonum

Մոլեկուլային զանգվածը՝ 360,45

Նկարագրությունը

Սպիտակ կամ թույլ դեղնավուն երանգով անհոտ բյուրեղական փոշի է, գործնականորեն չի լուծվում ջրում, լուծվում է մեթիլ և 95%-անոց էթիլ սպիրտում, դժվար է լուծվում ացետոնում և դիօքսանում, քիչ է լուծվում քլորոֆորմում:

Իսկությունը

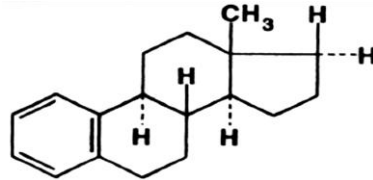
- 0.01գ պատրաստուկը լուծել 1մլ մեթիլ սպիրտում, ավելացնել 5մլ ֆենիլիդրազինի սուլֆատի լուծույթ և տաքացնել ջրային բաղնիքում: 5 րոպե անց առաջանում է դեղին գունավորում:

- 0.1գ պատրաստուկին ավելացնել 1մլ մեթիլ սպիրտ և Ֆելինգի ազոանյութ, տաքացնել ջրային բաղնիքում: Մի քանի րոպե անց առաջանում է կարմիր գունավորում:

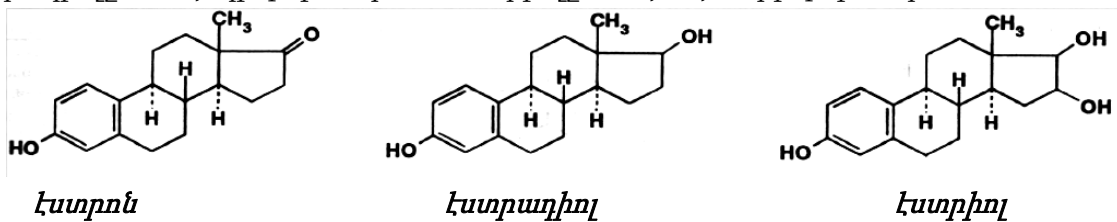
- 1գ պատրաստուկը լուծել 2մլ խիտ ծծմբական թթվում. մի քանի րոպե անց առաջանում է կարմիր գունավորում:

ԷՍՏՐՈՉԵՆ ՀՈՐՄՈՆՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ԿԻՍԱՍԻՆԹԵՏԻԿ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԸ

Էստրոգենները բնական ֆոլիկուլային հորմոններ են, արտադրվում են կանանց ձվարաններում՝ սեռական հասունացման շրջանում: Քիմիական կառուցվածքի հիմքում առկա է էստրանի համակարգը՝



Հայտնի են 3 բնական էստրոգենային հորմոններ՝ էստրոնը (3-օքսի-17-օքսէստրան), էստրադիոլը (3,17 β-դիօքսիէստրան), էստրիոլը (3,16β,17β -տրիօքսիէստրան)՝

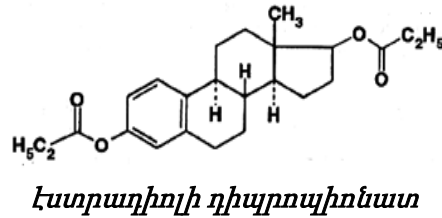
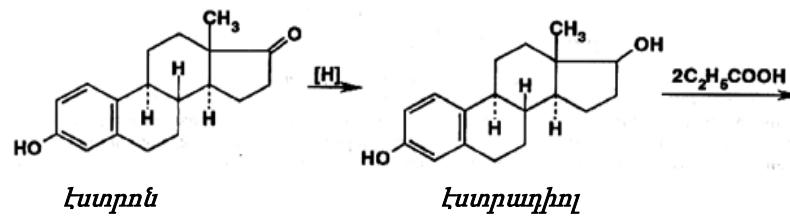


Էստրադիոլը ակտիվությամբ 2 անգամ գերազանցում է էստրոնին, սակայն հեշտ է քայքայվում, և ազդման տևողությունը կարճ է: Էստրոգենային հորմոնները որպես էթերներ առկա են հղի կանանց ու էգ ձիու մեզում (10-25 մգ/լ), որն էլ օգտագործվում է որպես էլանյութ այդ հորմոնների ստացման համար: Մեզը նախ՝ հիդրոլիզվում է քլորաջրածնական թթվով և ազատ էստրոգենները խառնուրդից անջատվում են օրգանական որևէ լուծիչով:

Ֆենոլային հիդրօքսիլ խմբի շնորհիվ ակալիների միջոցով հորմոնները վերածվում են ֆենոլատների, որոնք ջրում հեշտությամբ լուծվելու շնորհիվ կարող են մաքրվել օրգանական օտար խառնուրդներից:

Բժշկության մեջ բացի էստրադիոլի դիպրոպիոնատից, էթինիլէստրադիոլից կիրառվում են նաև էստրոնը (*Estrone*), էստրիոլը (*Estriol*):

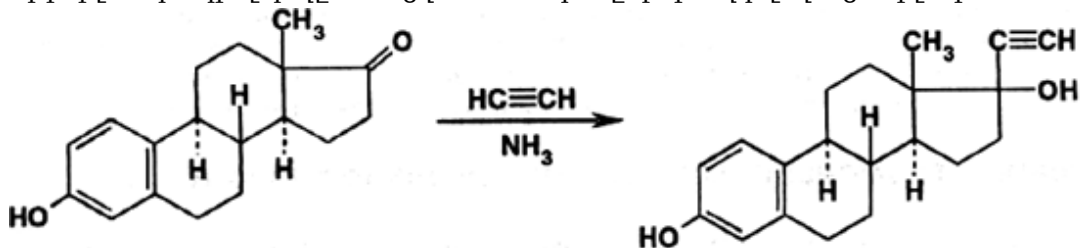
Էստրադիոլի և էստրադիոլի դիպրոպիոնատի սինթեզի էլանյութը էստրոնն է: Այն հիդրոլում են (17-կետոխումբը) մինչև էստրադիոլ և 3, 17β-օքսիխմբերը ացիլացնում պրոպիոնաթթվով՝



Էստրադիոլի ածանցյալների հատկությունները

<i>Ղեղը</i>	<i>Քիմիական կառուցվածքը</i>	<i>Նկարագրությունը</i>
<p style="text-align: center;">Ethinylestradiol Էթինիլէստրադիոլ</p>	<p style="text-align: center;"><i>17α-էթինիլէստրաստրիեն-1,3,5(10)- դիոլ-3,17β</i></p>	<p>Սպիտակ կաթնագույն երանգից մինչև բաց կաթնագույն մանր բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 181-186°C է, տեսակարար պտույտը՝ -27°-ից մինչև -31° (0,4%-անոց լուծույթ՝ պիրիդինում):</p>
<p style="text-align: center;">Mestranol մեստրանոլ</p>	<p style="text-align: center;"><i>17α-էթինիլէստրաստրիեն-1,3,5(10)- դիոլ-3,17β-3 մեթիլ էթեր</i></p>	<p>Սպիտակ կամ կաթնագույն երանգով բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 149-154°C է, տեսակարար պտույտը՝ +2°-ից մինչև +8° (2%-անոց լուծույթ՝ քլորոֆորում):</p>
<p style="text-align: center;">Estradiol dipropionate էստրադիոլ դիպրոպիոնատ</p>	<p style="text-align: center;"><i>էստրաստրիեն -1,3,5(10)- դիոլ-3,17β դիպրոպիոնատ</i></p>	<p>Սպիտակ, անհոտ բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 104-108°C է, տեսակարար պտույտը՝ +37°-ից մինչև +41° (1%-անոց լուծույթ՝ դիօքսանում):</p>

Էթինիլէստրադիոլ ղեղը ստացվում է էստրոնը փոխազդելով ացետիլենի հետ՝



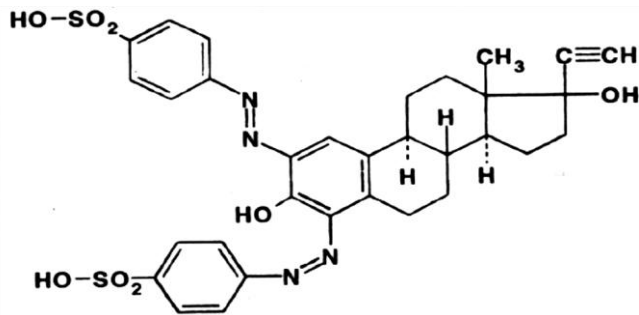
Էստրադիոլի ածանցյալները սպիտակ, բաց դեղնավուն երանգով բյուրեղային միացություններ են: Գործնականում չեն լուծվում ջրում, հեշտությամբ լուծվում են քլորոֆորմում, էթանոլում: Դրանք իրարից տարբերվում են տեսակարար ցուցիչով, մոլեկուլում ունեն չորս ասիմետրիկ ածխածնի ատոմ:

Իսկությունը

➤ Էթինիլէստրադիոլի 0,005%-անոց սպիրտային լուծույթը կարելի է հաստատել կլանման տեսակարար ցուցիչով 280 նմ մարզում սպեկտրալուսաչափական եղանակով:

➤ Էթինիլէստրադիոլի էթինիլ խումբը բացահայտվում է արծաթի նիտրատի լուծույթով: Ստացվում է արծաթի ագետիլենիդ (որոշվում է հալման ջերմաստիճանը):

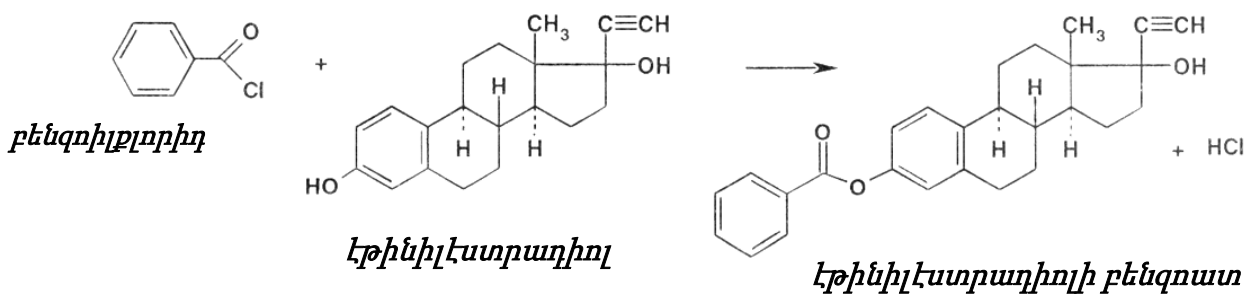
➤ Բացահայտվում է՝ էթինիլէստրադիոլը փոխազդելով դիագոնիումային աղի հետ (սուլֆանիլաթթվի, նատրիումի նիտրիտի և աղաթթվի խառնուրդ) հիմնային միջավայրում. առաջանում է մուգ կարմիր բիս-դիագոնիացություն.



Այս ռեակցիան կիրառվում է դեղահատերում լուսագունաչափական եղանակով դեղի քանակը որոշելու համար:

➤ Սպեկտրալուսաչափությամբ էթինիլէստրադիոլը էթանոլի և նատրիումի հիդրօքսիդի խառնուրդում բացահայտվում է $\lambda = 220-330$ նմ մարզում:

➤ Ֆենոլային հիդրօքսիլի շնորհիվ էթինիլէստրադիոլը բենզոիլքլորիդի հետ տաքացնելիս առաջացնում է էթինիլէստրադիոլի բենզոատի նստվածք (հալման ջերմաստիճանը 199-202°C է).



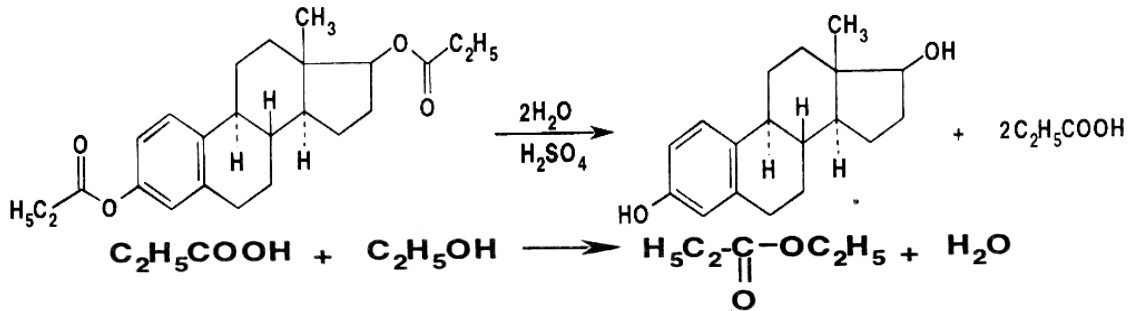
➤ Էստրոգենների կառուցվածքում, ի տարբերություն մյուսների, առկա է ֆենոլային հիդրօքսիլ խումբ, որի շնորհիվ էստրոգենները բացահայտվում են բրոմաջրի գունազրկումով, նիտրացումով, երկաթի (III) քլորիդի լուծույթով, ազոներկի առաջացմամբ:

➤ Էստրադիոլի դիպրոպիոնատի հիմնային հիդրոլիզի արդյունքը (էստրադիոլ) թթվեցնելուց և խառնուրդներից մաքրելուց հետո հալվում է 173-179°C-ում:

➤ Խիտ ծծմբական թթվի հետ փոխազդելով՝ էստրոգեններն առաջացնում են գունավոր կամ ՈւՄ-մարզում լուսածորոդ միացություններ. էթինիլէստրադիոլը կարմրանարնջագույն դեղնականաչ լուսածորումով (ջուր ավելացնելուց հետո գույնը փոխվում է, դառնում

մանուշակագույն, և առաջանում է մանուշակագույն նստվածք): Մեստրանոլն առաջացնում է կարմիր գունավորում՝ կարմիր լուսածորումով:

➤ Էստրադիոլ դիպրոպիոնատը, փոխազդելով խիտ ծծմբական թթվի հետ, հիդրոլիզվում է՝ առաջացնելով էստրադիոլ և պրոպիոնաթթու: Հետագայում էթանոլի առկայությամբ տաքացնելիս առաջանում է պրոպիոնաթթվի էթիլ էսթերը, որն ունի յուրահատուկ հոտ՝



➤ Էստրադիոլ դիպրոպիոնատը բացահայտվում է նաև ՈւՄ-սպեկտրալուսաչափությամբ 0,01 %-անոց էթանոլի լուծույթում (269- 276 նմ մարզերում):

➤ Մեստրանոլի 0,005 %-անոց էթանոլային լուծույթը հաստատվում է $\lambda=279$ նմ մարզում:

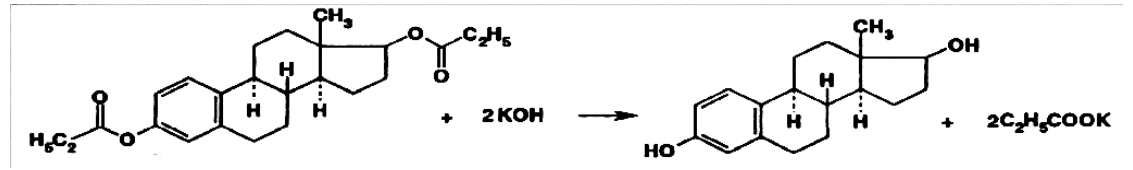
➤ Էստրադիոլ դիպրոպիոնատի, մեստրանոլի, էթինիլէստրադիոլի իսկությունը հաստատվում է ԻԿ-սպեկտրալուսաչափությամբ՝ 4000-200 սմ⁻¹ մարզում:

➤ Էստրոգենները կարող են հաստատվել նաև բարձրադրյունավետ հեղուկային քրոմատագրությամբ (ԲԱՀՔ)՝ արդյունքները համեմատելով ստանդարտի հետ:

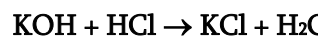
➤ Օտար ստերոիդների առկայությունը բացահայտվում է բարձրադրյունավետ հեղուկային (ԲԱՀՔ) կամ նրբաշերտ (ՆՇՔ) քրոմատագրությամբ՝ արդյունքները համեմատելով ստանդարտի հետ:

Քանակական վերլուծման համար կարելի է կիրառել լուսագունաչափությունը, սպեկտրալուսաչափական եղանակը ՈւՄ մարզում՝ հիմնվելով վերը նկարագրված ռեակցիաների արդյունքում ստացված գունավոր և ՈւՄ-մարզում լուսածորվող արգասիքների վրա:

➤ Էստրադիոլի դիպրոպիոնատը հիդրոլիզվում է կալիումի հիդրօքսիդի սպիրտային լուծույթով (0,1Ն), և վերջինիս ավելցուկը տիտրվում է աղաթթվով՝ կատարելով ացիդաչափություն (չեզոքացման եղանակ) ֆենոլֆտալեինի առկայությամբ.



էստրադիոլ



Էթինիլէստրադիոլը պահվում է չոր, լավ փակվող նարնջագույն ապակյա սրվակներում: Մեստրանոլը և էստրադիոլ դիպրոպիոնատը պահվում են չոր և լույսից պաշտպանված պայմաններում:

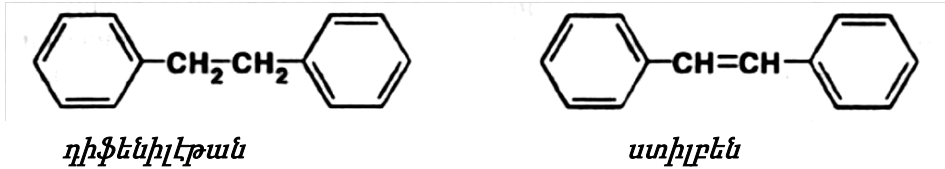
Էթինիլէստրադիոլը թողարկվում է որպես հաբեր (0,00001 և 0,00005գ): Մեստրանոլն առկա է ինֆեկունդին (Infecundin) հակաբեղնավորիչ հաբերի բաղադրության մեջ (մեստրանոլ՝ 0,0001գ, նորէտինոդրել՝ 0,0025գ): Էթինիլէստրադիոլն առկա է հետևյալ հակաբեղնավորիչների կազմի մեջ՝ *մարվելոն, նոն-օվլոն, օվիդոն*, որոնք կիրառվում են որպես հաբեր:

Էստրոգենների սինթետիկ ածանցյալները

Բացի ստերոիդային համակարգից, էստրոգենային ակտիվությամբ օժտված են նաև հիդրօքսիլ և կետո խմբեր պարունակող արոմատիկ միացությունները, որոնք ունակ են օրգանիզմում սպիտակուցների հետ առաջացնելու ջրածնական կապեր, օրինակ՝ ֆենանտրենի, դիֆենիլ ածանցյալների և այլն:

Սինթետիկ էստրոգենների առավելությունը դրանց ստացման եղանակների բավականին մատչելիությունն է (ունեն ոչ բարդ քիմիական կառուցվածք):

Բժշկության մեջ կիրառվում են դիֆենիլէթանի և ստիլբենի ածանցյալները:

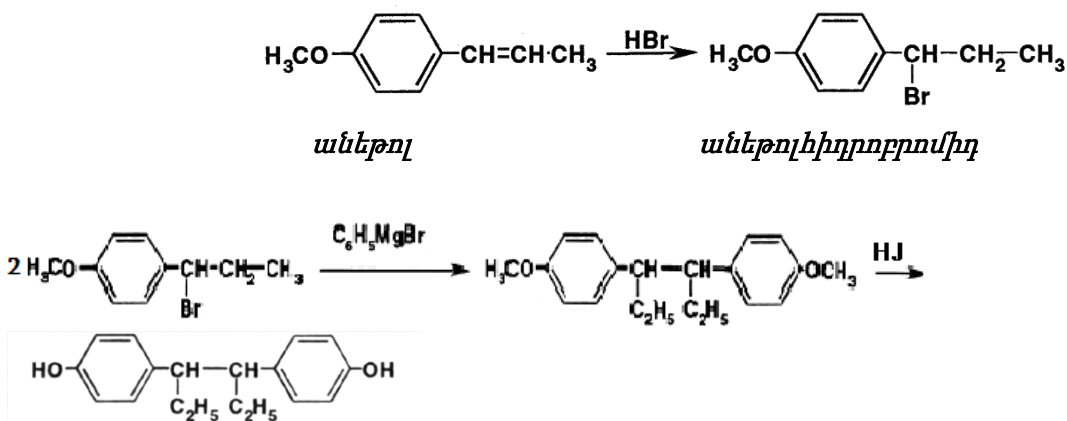


Դիֆենիլէթանի ածանցյալներին է պատկանում հեքստատրոլը (սինէստրոլ), իսկ ստիլբենի՝ դիէթիլստիլբեստրոլը:

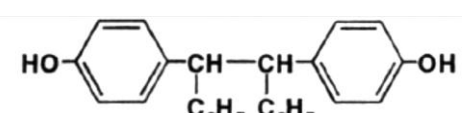
Սինթետիկ էստրոգենների մոլեկուլները պարունակում են օքսիֆենիլ տեղակալիչներ, որոնք միացած են պարա դիրքում 6-ատոմանի ածխածնային շղթային: Ըստ այդմ՝ հեքստատրոլը հեքսանի ածանցյալն է, իսկ դիէթիլստիլբեստրոլը՝ հեքսեն-3-ի:

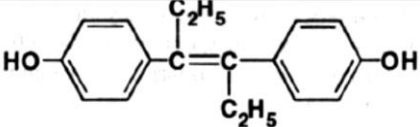
Դեղաբանական ակտիվությամբ այս դեղերը մոտենում են բնական հորմոններին: Չեն քայքայվում ադեստամոքսային համակարգում, արագ ներծծվում են:

Սինէստրոլի սինթեզն առաջին անգամ կատարել է Մագիդսոնը 1937թ. անեթոլից, որը պարունակվում է անիսային եթերային յուղում: Անեթոլը փոխազդելով բրոմաջրածնի հետ առաջացնում է անեթոլիհիդրոբրոմիդ: Վերջինս փոխազդելով ֆենիլմագնեզումի բրոմիդի հետ, առաջացնում է հեքստատրոլի դիմեթիլէթեր, այն դեմեթիլացնելով ստացվում է հեքստատրոլի մեզո-իզոմերը՝



Էստրոգենի սինթետիկ ածանցյալների հատկությունները.

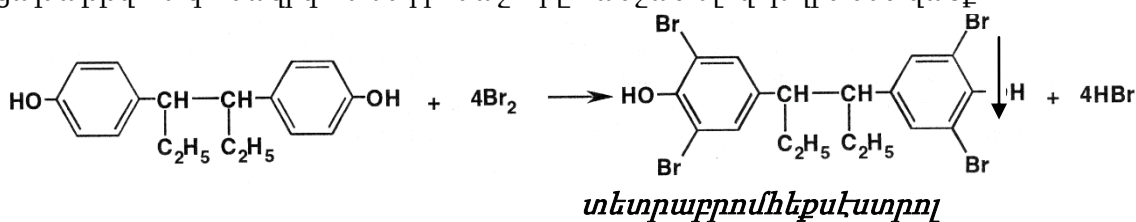
Չեղը	Քիմիական կառուցվածքը	Նկարագրությունը
Hexestrol հեքստատրոլ (սինէստրոլ)	 մեզո-3,4-բիս-(պ-օքսիֆենիլ)- հեքսան	Սպիտակ կամ բաց դեղնավուն երանգով, անհոտ բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 184-187°C է:

<p>Diethylstilbestrol դիէթիլստիլբէստրոլ</p>	 <p>տրանս-3,4-բիս-(պ-օքսիֆենիլ)- հէքսէն-3</p>	<p>Սպիտակ անհոտ բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 168-174°C է:</p>
---	--	--

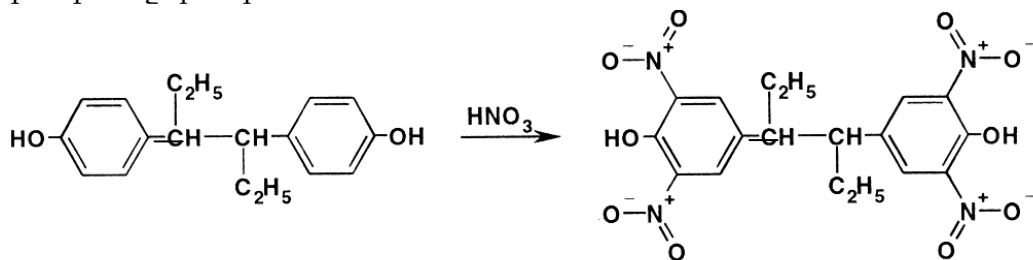
Երկու դեղերն էլ սպիտակ բյուրեղային անհոտ փոշիներ են (հէքսէստրոլը կարող է ունենալ դեղին երանգ): Գործնականորեն չեն լուծվում ջրում, հեշտությամբ լուծվում են էթանոլում, էթերում, քիչ՝ քլորոֆորմում:

Իսկությունը

- Ֆորմալին պարունակող սինէստրոլի քլորոֆորմային լուծույթի վրա խիտ ծծմբական թթու ավելացնելիս առաջանում է բալակարմիր գույն (բնորոշ է ֆենոլներին):
- Դիէթիլստիլբէստրոլը և դրա պրոպիոնատը նույն պայմաններում վերածվում են նարնջագույնի, որը ջրով նոսրացնելիս աստիճանաբար գունազրկվում է:
- Օկտէստրոլը խիտ ծծմբական թթվից վերածվում է վառ դեղինի, իսկ ջրով նոսրացնելիս չի գունազրկվում, այսինքն՝ պատճառը հիդրօքսոնիումային իոնի առաջացումը չէ:
- Սինէստրոլը, օկտէստրոլը (ֆենոլային հիդրօքսիլ ունեցող մոլեկուլները) սառցային քացախաթթվում գունազրկվում են բրոմաջուրը՝ անջատելով դեղին նստվածք:

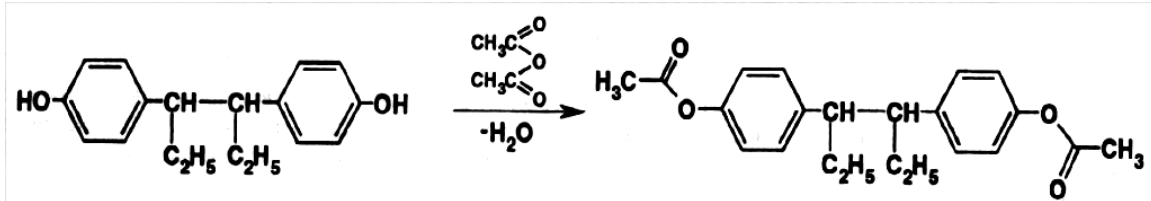


- Հէքսէստրոլը բացահայտվում է նիտրացման ռեակցիայով: Ազոտական թթուն ավելացնելիս և տաքացնելիս՝ առաջանում է դեղին գունավորում:
- Դիէթիլստիլբէստրոլը նույն պայմաններում հեղուկ ֆենոլի առկայությամբ ստանում է գմրուխտ կանաչ երանգ՝



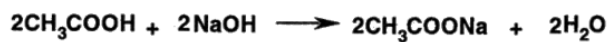
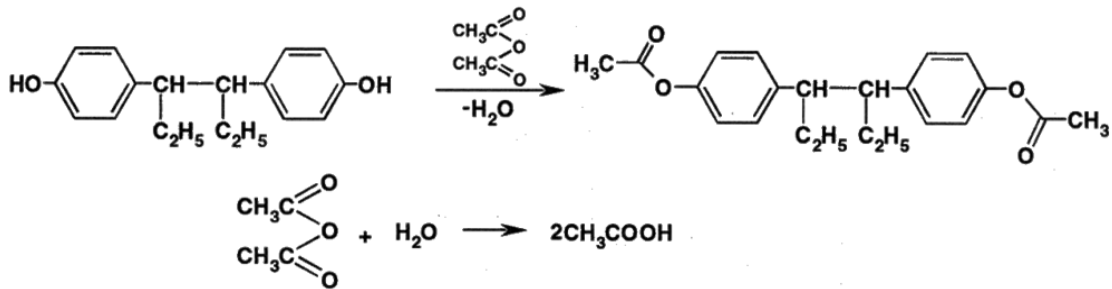
- Դիէթիլստիլբէստրոլը բացահայտվում է երկաթի (III) քլորիդի լուծույթով (ֆենոլային խմբեր): Մյուս դեղերի լուծույթները, փոխազդելով երկաթի (III) քլորիդի լուծույթի հետ, առաջացնում են կանաչից աստիճանաբար դեղինի վերածվող երանգ:
- Դիէթիլստիլբէստրոլի պրոպիոնատը հիմնային հիդրոլիզի և այնուհետև թթվային մշակման ենթարկելուց հետո ստացված դիէթիլստիլբէստրոլը ճանաչվում է հալման ջերմաստիճանով (166-172°C):
- Դիէթիլստիլբէստրոլը քացախաթթվի և վանիլինի հետ տաքացնելուց հետո ավելացվում է աղաթթու և սառեցնելուց հետո քլորամին. առաջանում է կապույտ գունավորում:
- Դիէթիլստիլբէստրոլի լուծույթը սառցային քացախաթթվի և ֆոսֆորական թթվի հետ տաքացնելիս (ջրային բաղնիքում) դառնում է մուգ դեղին, որն անհետանում է սառցային քացախաթթուն նոսրացնելուց հետո:

➤ Էստրոգենների սինթետիկ ածանցյալները քացախաթթվի անհիդրիդի կամ բենզոիլքլորիդի հետ փախազդելիս վերածվում են համապատասխան էսթերների, որոնք բյուրեղական նյութեր են և միմյանցից տարբերվում են հալման ջերմաստիճաններով.

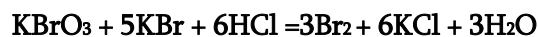


➤ Նրանցից ստացված էսթերները բացահայտվում են նաև՝ հիմնային միջավայրում փոխազդելով հիդրօքսիլամինի հետ, որից հետո Cu²⁺ և Fe³⁺ իոնների հետ թթվային միջավայրում առաջացնում են գունավոր հիդրօքսամատներ:

Քանակապես սինէստրոլը, օկտէստրոլը և դիէթիլստիլբէստրոլը պիրիդինի միջավայրում որոշակի քանակով (ավելցուկով) քացախաթթվի անհիդրիդի միջոցով վերածում են էսթերների: Ավելցուկ անհիդրիդը վերածվում է քացախաթթվի և տիտրվում ակալում լուծույթով՝

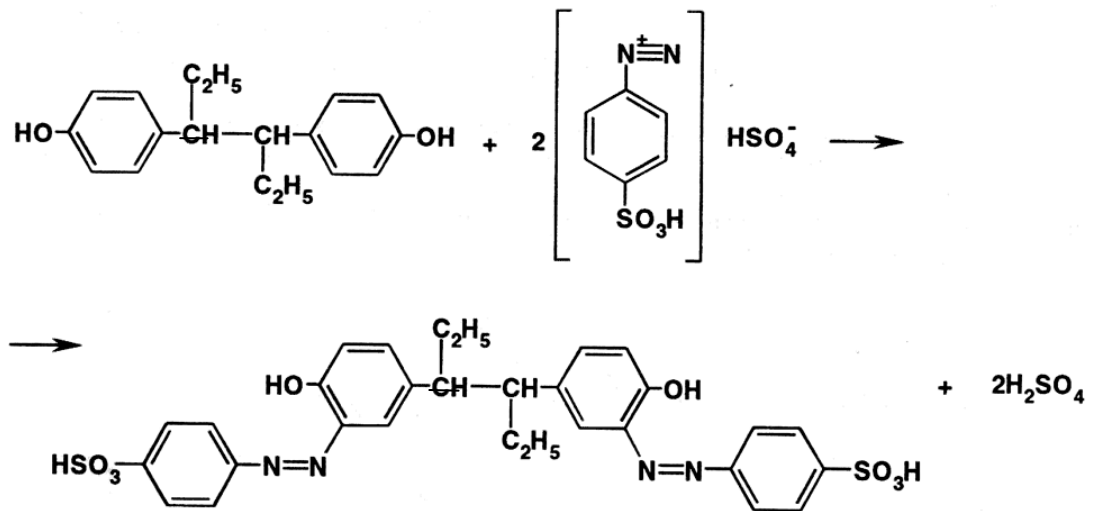


➤ Հեքսատրոլի քանակը կարելի է որոշել նաև բրոմատաչափական եղանակով.



Անջատված բրոմը փոխազդում է հեքսատրոլի հետ և որպես տետրաբրոմաձանցյալ առաջացնում նստվածք: Տիտրանտի ավելցուկը որոշվում է յոդաչափական եղանակով՝ կալիումի յոդիդի առկայությամբ:

➤ Լուսազուսաչափական եղանակը կիրառվում է բենզոիլսուլֆանիլային թթվի դիագոնիումային աղի և հեքսատրոլի, դիէթիլստիլբէստրոլի և օկտէստրոլի փոխազդեցության արդյունքում ստացված *phi*-դիագոնիացության գույնի հիման վրա.



➤ Նույն ռեակցիան կարելի է կիրառել լուծույթներում՝ օպտիկական խտության չափումով՝ նույն դեղերի քանակական վերլուծման համար (համեմատելով ստանդարտի հետ): Դեղերը կարելի է միմյանցից տարբերել լուծիչներում տարբեր լուծելիությամբ:

Դեղաբանական ակտիվությամբ այս դեղերը մոտենում են բնական հորմոններին, չեն քայքայվում աղեստամոքսային համակարգում, արագ ներծծվում են:

Կիրառվում են չարորակ նորագոյացությունների որոշ տեսակների բուժման դեպքում:

Պահվում են լավ փակվող սրվակներում, լույսից պաշտպանված պայմաններում:

Մինեստրոլը **թողարկվում է որպես** դեղահատեր (1մգ) և ներարկվող յուղային լուծույթ: 2%-անոց լուծույթը նախատեսված է չարորակ հիվանդություններ բուժելու համար: Նույն նպատակի համար է կիրառվում դիէթիլստիլբեստրոլի 3%-անոց յուղային լուծույթը:

Ամփոփիչ հարցեր

- Ո՞ր նյութի ածանցյալ են էստրոգենները:
- Ո՞ր սկզբնանյութով են սինթեզվում էստրադիոլը և էստրադիոլի դիպրոպիոնատը:
- Ո՞ր նյութերից է ստացվում էթինիլէստրադիոլը:
- Ո՞ր ազդանյութերով է հաստատվում էթինիլէստրադիոլը:
- Ո՞ր եղանակներով և ազդանյութերով են բացահայտվում էստրոգենները՝ իրենց կառուցվածքի շնորհիվ:
 - Ո՞ր եղանակով է որոշվում էստրոգենների, էստրադիոլի դիպրոպիոնատի քանակը:
 - Որո՞նք են էստրոգենների սինթետիկ ածանցյալ՝ հեքսէստրոլի սինթեզի համար անհրաժեշտ նյութերը:
 - Ո՞ր ազդանյութերով են հաստատվում հեքսէստրոլը և դիէթիլստիլբէստրոլը:
 - Ո՞ր եղանակներով են որոշվում էստրոգենների սինթետիկ ածանցյալների՝ հեքսէստրոլի և դիէթիլստիլբէստրոլի քանակները:
 - Ո՞ր նյութի ածանցյալներն են սինթետիկ էստրոգենները:

Թեստային առաջադրանքներ

1. **Էստրադիոլի և էստրադիոլ պրոպիոնատի սինթեզի ելանյութն է՝**
 - ա. էստրանը
 - բ. էստրիոլը
 - գ. էստրոնը
 - դ. պրոպիոնաթթուն
2. **Էթինիլէստրադիոլը ո՞ր ազդանյութերով է բացահայտվում.**
 1. դիազոնիումային աղի լուծույթով
 2. խիտ H_2SO_4
 3. $FeCl_3$ լուծույթով
 4. բենզոիլքլորիդի լուծույթովա) 1.2 բ) 1.2.3.4 գ) 3.4 դ) 1.3.4
3. **Էթինիլէստրադիոլի մոլեկուլում առկա ֆենոլային խումբը ո՞ր ազդանյութերով է բացահայտվում.**
 1. $FeCl_3$ լուծույթով
 2. բրոմաջրով
 3. բենզոիլքլորիդի լուծույթով
 4. խիտ H_2SO_4ա) 1.3 բ) 1.2.3 գ) 1.2.3.4 դ) 1.2
4. **Որո՞նք են էստրադիոլ դիպրոպիոնատի իսկությունը հաստատող եղանակները և ազդանյութերը.**
 1. ՈւՄ-սպեկտրալուսաչափություն
 2. խիտ H_2SO_4

3. ԲԱՀՔ

4. խիտ H_2SO_4 , էթանոլ, t^0

ա) 2.3 բ) 1.2.3.4 գ) 1.3 դ) 1.4

5. Էստրոգենները քանակապես ո՞ր եղանակներով են որոշվում.

1. ՆՇՔ (նրբաշերտ քրոմատագրության)

2. լուսազոնաչափության

3. մասս-սպեկտրաչափության

4. ԲԱՀՔ

ա) 1.2 բ) 1.2.3.4 գ) 2.3 դ) 2.3.4

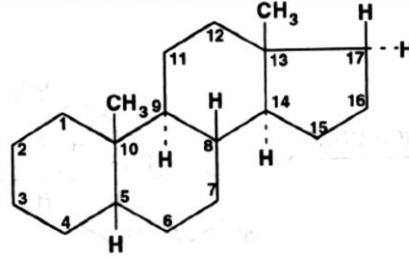
Ստուգողական լաբորատոր աշխատանք N1

Անհայտ նյութի բացահայտում

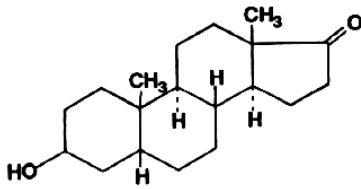
Հետազոտվող նյութի բանաձևը	Նկարագրությունը	Լուծելիությունը	Հաստատող ազդանյութերը	Ընթացող ռեակցիաները

ԱՆԴՐՈՋԵՆ ՀՈՐՄՈՆՆԵՐԸ և ԴՐԱՆՑ ԿԻՍԱՍԻՆԹԵՏԻԿ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԸ

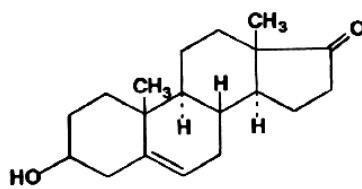
Անդրոգեններն արտադրվում են տղամարդու սեռական գեղձերից՝ (տեստիկուլներում) սեռական հասունացման շրջանում: Դրանք անդրոստանի ածանցյալներն են:



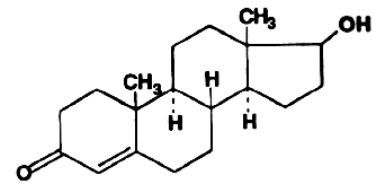
1931թ. Բուտենանդոլը տղամարդու մեզից անջատեց անդրոստերոնը, այնուհետև՝ դեհիդրոանդրոստերոնը: Անաստունների տեստիկուլների հյուսվածքից անջատվեց տեստոստերոնը, որը իր ֆիզիոլոգիական ակտիվությամբ 10 անգամ գերազանցում է անդրոստերոնին:



անդրոստերոն

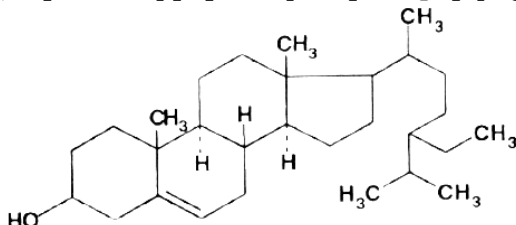


դեհիդրոանդրոստերոն

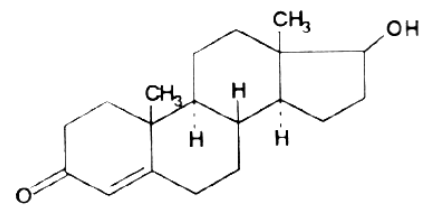


տեստոստերոն

Տեստոստերոնի սինթեզն արտադրական եղանակով կարելի է իրականացնել ացիլացված դիհիդրոպրեգնենոլոնից, որը ստացվում է խոլեստերինից (տե՛ս կորտիզոնի սինթեզը), ինչպես նաև β -սիտոստերինի մանրեական օքսիդացումով և կողմնակի շղթայի անջատմամբ:



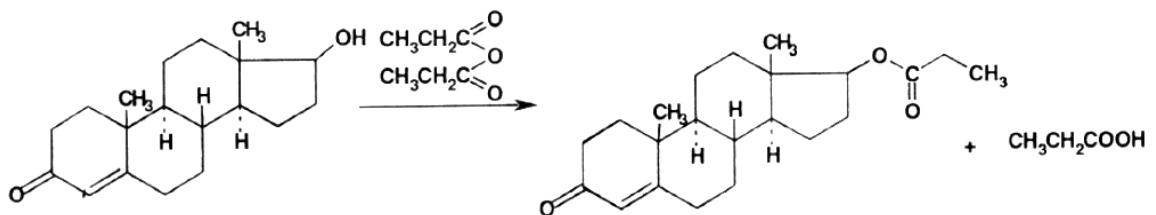
β -սիտոստերին



տեստոստերոն

1936-ին հայտնաբերվեց, որ տեստոստերոնի ազդեցությունը ավելի երկարատև է դառնում նրա էսթերացումից հետո: Ըստ այդմ՝ ստեղծվեց տեստոստերոնի պրոպիոնատը (Testosterone propionate), որը բոլոր էսթերներից ավելի կայուն է ճիշտ պահելու դեպքում և ակտիվ է: Ազդման տևողությամբ գերազանցում է տեստոստերոնին:

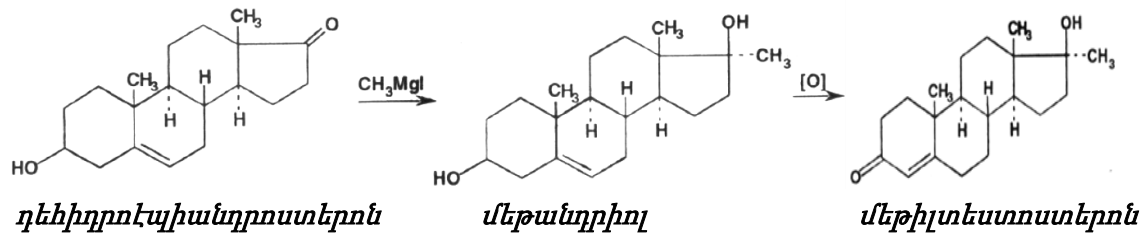
Տեստոստերոնի պրոպիոնատը ստացվում է տեստոստերոնի էսթերացումից պրոպիոնային անհիդրիդով 110° - 114°C պայմաններում:



տեստոստերոն

տեստոստերոնի պրոպիոնատ

Տեստոստերոնի կիսասինթետիկ ածանցյալն է մեթիլտեստոստերոնը, որը կարելի է սինթեզել դեհիդրոէպիանդրոստերոնից և մեթիլմագնեզումի յոդիդից.



Տեստոստերոնը և դրա կիսասինթետիկ ածանցյալներն օրգանիզմում խթանում են սպիտակուցների սինթեզը (անաբոլիկներ), սակայն ցուցաբերում են առավելապես անդրոգեն հատկություններ:

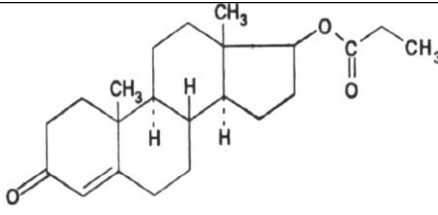
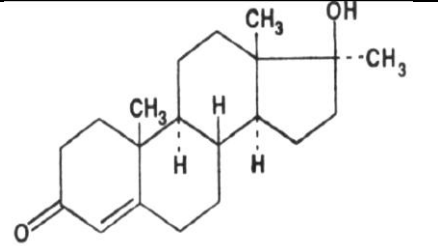
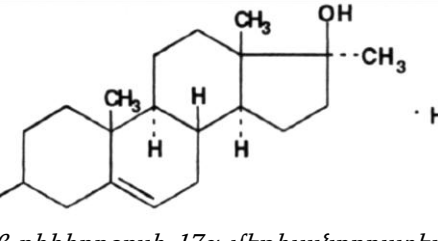
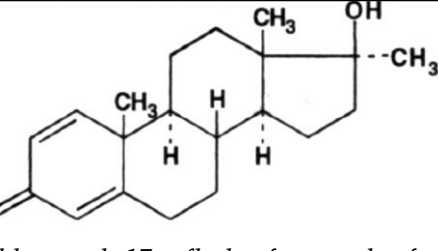
Մեթիլտեստոստերոնի սինթեզի միջանկյալ արգասիք՝ մեթիլանդրոստերոնդիոլի մեջ անաբոլիկ հատկությունները գերազանցում են անդրոգենին, իսկ մեթանդրոստենոլոնը, պահպանելով տեստոստերոնի անաբոլիկ ակտիվությունը, 100 անգամ զիջում է դրան անդրոգեն հատկություններով:

Տեստոստերոնը նշանակվում է սեռական թերհասության, սեռական համակարգի ֆունկցիոնալ խախտումների, անոթային, նյարդային խանգարումների, չարորակ հիվանդությունների դեպքում:

Մեթանդրոստենոլոնը և մեթիլանդրոստենոլիոլը նշանակվում են սպիտակուցային փոխանակության խանգարումների դեպքում, որն ուղեկցում է ծանր վնասվածքներին, սրտանոթային անբավարարությանը, խոցային հիվանդություններին, միոկարդի ինֆարկտին:

Անդրոգենային հորմոններ՝ որպես դեղեր, սպիտակ կամ թույլ դեղնավուն երանգով անհոտ, բյուրեղային փոշիներ են:

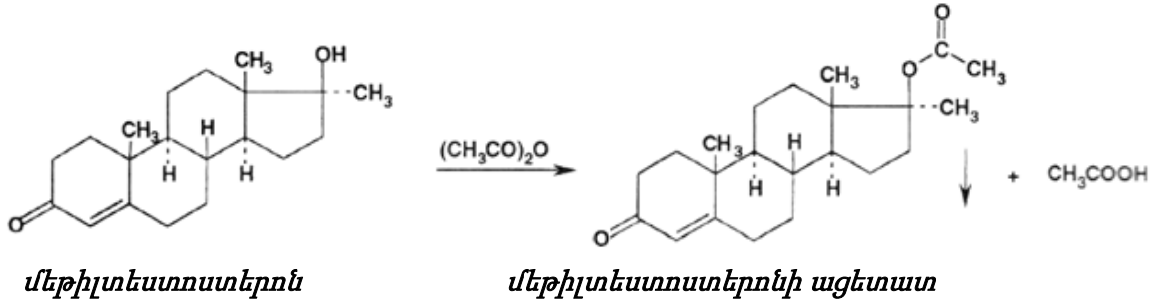
Անդրոգեն հորմոնների և դրանց սինթետիկ ածանցյալների հատկությունները.

Դեղանյութը	Քիմիական կառուցվածքը	Նկարագրությունը
Testosterone Propionate – տեստոստերոնի պրոպիոնատ	 <p align="center"><i>17-β-հիդրօքսի-4-անդրոստերոն-3-ոն-պրոպիոնատ</i></p>	<p>Սպիտակ կամ թույլ դեղնավուն երանգով բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 118-123°C է, տեսակարար պտույտը՝ +83°-ից մինչև +90° (1%-անոց էթանոլային լուծույթ):</p>
Methyltestosterone մեթիլտեստոստերոն	 <p align="center"><i>17-β-օքսի-17α-մեթիլանդրոստերոն-4-են-3-ոն</i></p>	<p>Սպիտակ կամ բաց դեղնավուն բյուրեղային փոշի է, թեթևակի հիգրոսկոպիկ: Հալման ջերմաստիճանը 162-168°C է, տեսակարար պտույտը՝ +79°-ից մինչև +85° (1%-անոց էթանոլային լուծույթ):</p>
Metandriole – մեթանդրիոլ (մեթիլանդրոստենդիոլ)	 <p align="center"><i>3β,17β-դիհիդրօքսի-17α-մեթիլանդրոստերոն-5-են-մոնոհիդրատ</i></p>	<p>Սպիտակ կամ հազիվ նկատելի դեղնավուն երանգով բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 199-206°C է, տեսակարար պտույտը՝ +70°-ից մինչև +77° (1%-անոց էթանոլային լուծույթ):</p>
Metandienone – մեթանդիենոն (մեթանդրոստենոլոն)	 <p align="center"><i>17β-հիդրօքսի-17α-մեթիլանդրոստերոն-1,4-դիեն-3-ոն</i></p>	<p>Սպիտակ կամ սպիտակ դեղնավուն երանգով բյուրեղային փոշի է: Հալման ջերմաստիճանը 130-170°C է, տեսակարար պտույտը՝ 0°-ից մինչև +5° (1%-անոց էթանոլային լուծույթ) կամ +7°-ից մինչև +13° (2%-անոց էթանոլային լուծույթ):</p>

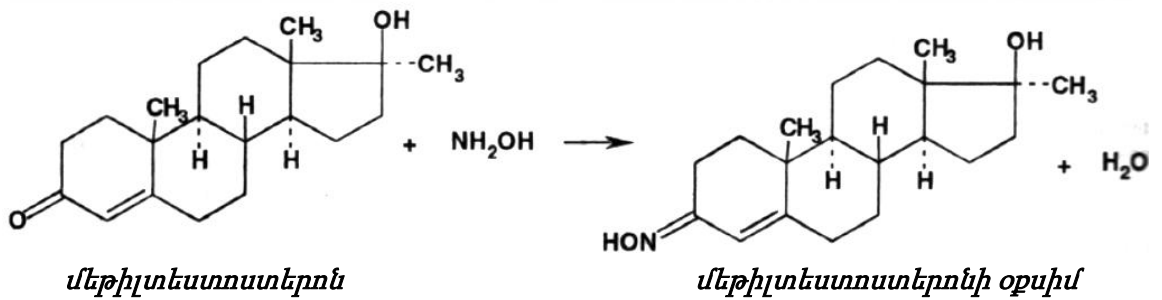
Գործնականորեն չեն լուծվում ջրում, հեշտությամբ լուծվում են էթանոլում, լուծվում են քլորոֆորմում, եթերում:

Իսկությունը

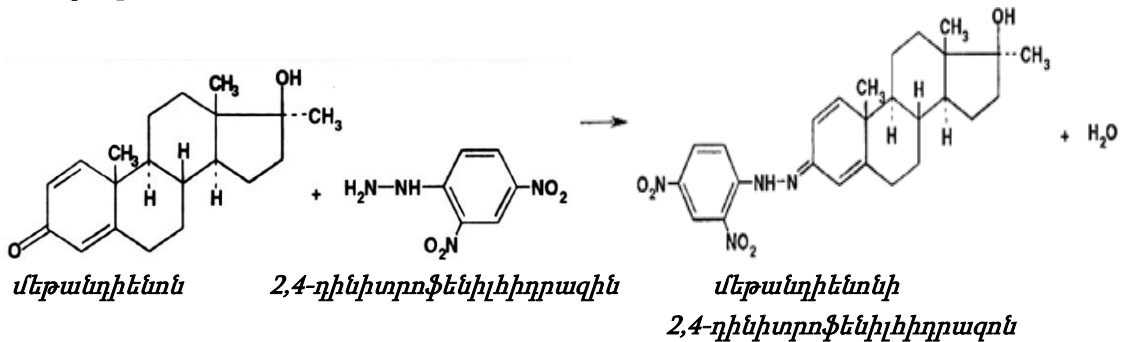
- Դեղերի իսկությունը կարելի է որոշել ԻԿ-սպեկտրալուսաչափական եղանակով:
- Անդրոգենները բացահայտվում են քացախաթթվի անհիդրիդով առաջացրած էսթերների հալման ջերմաստիճանով՝ մեթիլտեստոստերոնի ացետատի հալման ջերմաստիճանը 173-176°C է, մեթանդրիոլի հալման ջերմաստիճանը՝ 174 -180°C:



- Տեստոստերոնի պրոպիոնատը և մեթիլտեստոստերոնը, մոլեկուլների 3-րդ դիրքում ունենալով կետոնային խումբ, հիդրօքսիլամինի հետ առաջացնում են օքսիմներ, որոնց հալման ջերմաստիճանը պրոպիոնատի դեպքում համապատասխանում է 166-170°C , իսկ մեթիլտեստոստերոնի դեպքում՝ 210-216°C.

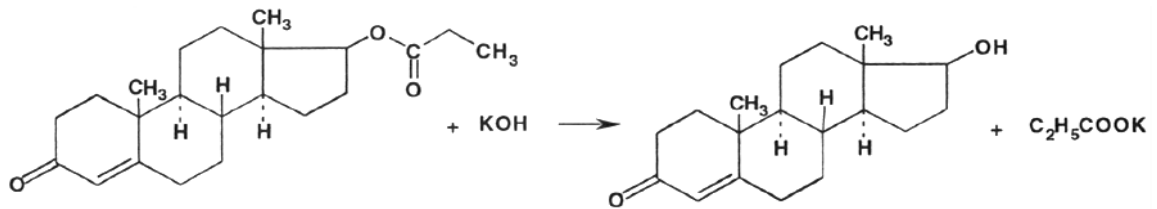


- Մեթանդրինոնը հայտնաբերվում է փոխազդելով 2,4-դինիտրոֆենիլհիդրազինի հետ, և առաջանում է նարնջակարմիր գունավորմամբ մեթանդրինոնի 2,4-դինիտրոֆենիլ-հիդրազոնի նստվածք.

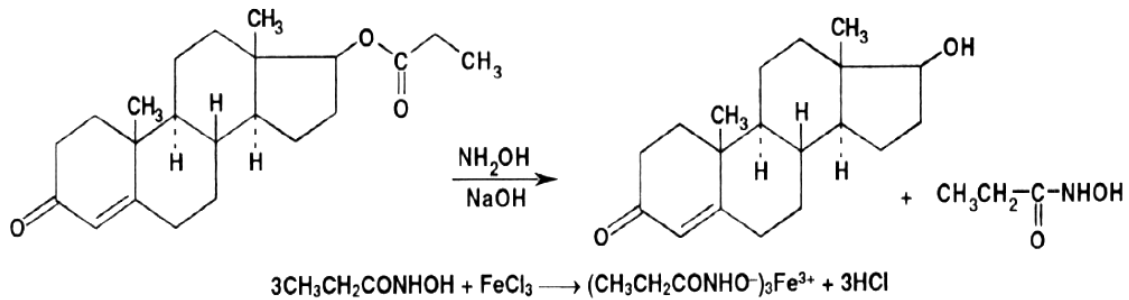


- Տեստոստերոնի պրոպիոնատը, իզոնիազիդի հետ փոխազդելով, առաջացնում է դեղին իզոնիկոտինոլի հիդրազոն: Այս ռեակցիան կիրառվում լուսագունաչափական եղանակով դեղերը հայտնաբերելու համար:

- Տեստոստերոնի պրոպիոնատի հիմնային հիդրոլիզի արդյունքում առաջացած տեստոստերոնը հալվում է 150-156°C-ում: Այս եղանակով որոշվում է դեղի մոլեկուլում առկա բարդ էթերային խումբը.



➤ Տեստոստերոն պրոպիոնատը բացահայտելու համար կատարվում է հիդրոքսամային ռեակցիա՝ հիմնային միջավայրում փոխազդելով հիդրօքսիլամինի հետ, ապա թթվային միջավայրում փոխազդելով երկաթի (III) քլորիդի լուծույթի հետ, որը հանգեցնում է գունավոր երկաթի հիդրօքսամատի առաջացմանը.



Տեստոստերոնի պրոպիոնատի համար այս ռեակցիան տարբերակիչ է մյուս դեղերից, որոնք էսթերներ չեն:

➤ Ստերոիդային միացությունները բացահայտվում են խիտ ծծմբական թթվով: Մեթիլտեստոստերոնը և մետանդրիոլը առաջացնում են դեղնանարնջագույն գունավորում՝ կանաչ լուսածորումով, իսկ մետանդիենոնը՝ կարմիր գունավորում:

➤ Անդրոգեն և անաբոլիկ դեղերը բացահայտելու և քանակական որոշման համար առաջարկվում է ՌՄ սպեկտրալուսաչափություն:

➤ Նշված դեղերի ճշգրիտ բացահայտման համար առաջարկվում է կիրառել ՄՄՌ (միջուկամագնիսական ռեզոնանս) և մասս-սպեկտրաչափություն:

Քանակապես մեթանդրիոլը որոշվում է հետևյալ եղանակներով՝

➤ բևեռաչափական,

➤ բարձրարդյունավետ հեղուկ քրոմատագրության (ԲԱՀՔ):

Անդրոգեն և անաբոլիկ ստերոիդային դեղերը պահվում են լավ փակվող սրվակներում, լույսից և խոնավությունից պաշտպանված պայմաններում:

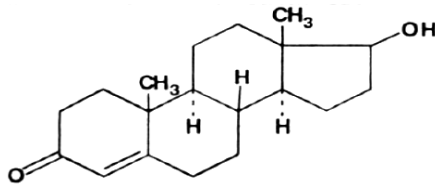
Տեստոստերոն պրոպիոնատը օգտագործվում է որպես 1%-անոց կամ 5%-անոց յուղային լուծույթներ:

Մեթիլտեստոստերոնը թողարկվում է որպես հաբեր (0,005 և 0,01գ):

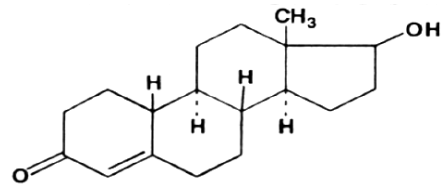
Մեթանդիենոնը թողարկվում է որպես 0,005գ հաբեր, իսկ **մեթանդրիոլը**՝ որպես 0,25գ հաբեր:

Մինթետիկ անաբոլիկ միացություններ՝ 19-նորտեստոստերոնի ածանցյալներ

Անաբոլիկ հատկություններով են օժտված 19-նորտեստոստերոնը, որը տեստոստերոնից տարբերվում է նրանով, որ մոլեկուլի կառուցվածքում 19-րդ դիրքում չունի մեթիլ տեղակալիչ.



տեստոստերոն



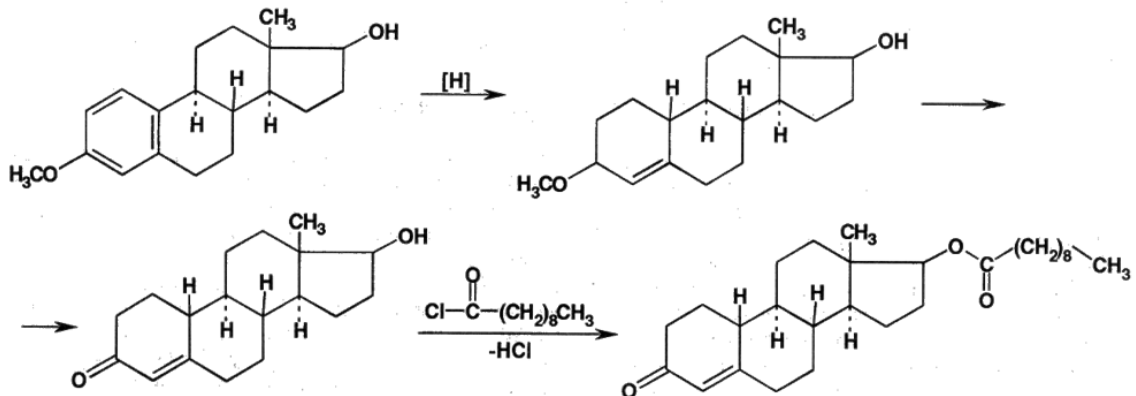
19-նորտեստոստերոն

Բժշկության մեջ կիրառվում են 19-նորտեստոստերոնի էսթերները՝ նանդրոլոնի ֆենիլպրոպիոնատ (*Nandrolone Phenylpropionate*), որը կոչվում է *ֆենոբոլին* և նանդրոլոնի դեկանատ (*Nandrolone Decanoate*), որը կոչվում է *ռեսաբոլի*:

Նանդրոլոնի էսթերների հատկությունները

Դեղը	Քիմիական կառուցվածքը	Նկարագրությունը
Nandrolone phenylpropionate- նանդրոլոնի ֆենիլպրոպիոնատ (ֆենոբոլին)	<p><i>17β-օքսի-19-նոր-4-անդրոստեն-3-ոն-17 β-ֆենիլպրոպիոնատ (ֆենիլպրոպիոնատ 19-նորտեստոստերոն)</i></p>	Սպիտակ կամ կաթնագույն երանգով, բնորոշ հոտով բյուրեղային միացություն է: Հալման ջերմաստիճանը 95-99°C է, տեսակարար պտույտը՝ +52°-ից մինչև +58° (2%-անոց քլորոֆորմային լուծույթ):
Nandrolone decanoate նանդրոլոնի դեկանատ (ռեսաբոլի)	<p><i>19-նորտեստոստերոն 17β-դեկանատ</i></p>	Սպիտակ բյուրեղային փոշի կամ անգույն բյուրեղներ է:

Նանդրոլոնի դեկանատը սինթեզվում է էստրադիոլի մեթիլ եթերից վերականգնելով արոմատիկ խումբը, որից հետո կատարվում է հիդրոլիզ և օքսիդացվում է մինչև կետոխմբի առաջացումը: Դեղը ստանալու նպատակով կատարվում է էսթերացում դեկանոատի քլորանհիդրիդի հետ:



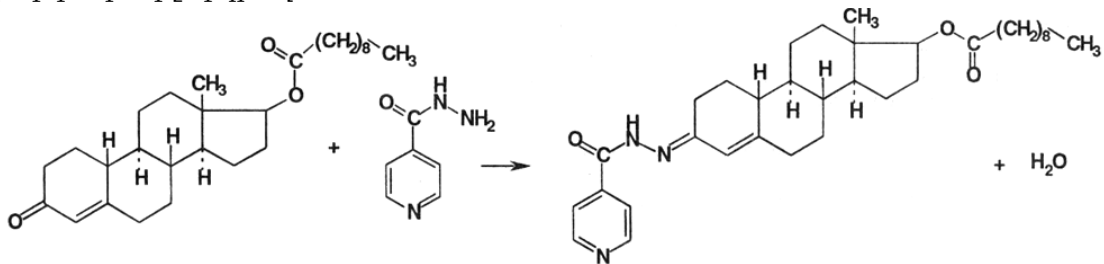
Ֆենոբոլինը և ռեսաբոլիլը սպիտակ բյուրեղային փոշիներ են, գործնականորեն չեն լուծվում ջրում, քիչ լուծվում են սպիրտում, հեշտությամբ՝ քլորոֆորմում: Ֆենոբոլինը լուծվում է ացետոնում, իսկ ռեսաբոլիլը՝ եթերում:

Իսկությունը

➤ 5%-անոց նանդրոլոնի ֆենիլպրոպիոնատը (ֆենոբոլինը) քլորոֆորմային լուծույթում բացահայտվում է ԻԿ-սպեկտրալուսաչափությամբ, իսկ քանակապես որոշվում է ՈւՄ սպեկտրալուսաչափությամբ (240 նմ):

➤ Նանդրոլոնի դեկանոատը (ռետաբոլիլը) յուղային լուծույթներում բացահայտվում է նրբաշերտ քրոմատագրությամբ (ՆՇՔ):

➤ Քանակապես ռետաբոլիլը որոշվում է լուսագունաչափությամբ: Այս դեպքում կիրառվում է իզոնիկոտինաթթվի հիդրազիդ, որը ռետաբոլիլի հետ առաջացնում է դեղին իզոնիկոտինոիլ հիդրազոն:



Պահվում է լույսից պաշտպանված պայմաններում: Նստվածք առաջանալու դեպքում սրվակների լուծույթը տաքացվում է մինչև լուծույթի պարզվելը:

Երկու դեղերն էլ ունեն ուժեղ և երկարատև անաբոլիկ ազդեցություն:

Ցուցված են նույն հիվանդությունների համար, որոնց դեպքում կիրառվում են մեթանդիենոնը և մեթանդրիոլը որպես յուղային լուծույթներ՝ ֆենաբոլին (1%-անոց և 2,5%-անոց սրվակներ), ռետաբոլիլ (5%-անոց 1մլ սրվակներ):

Անդրոստանի սինթետիկ ագեսոքսի ածանցյալները

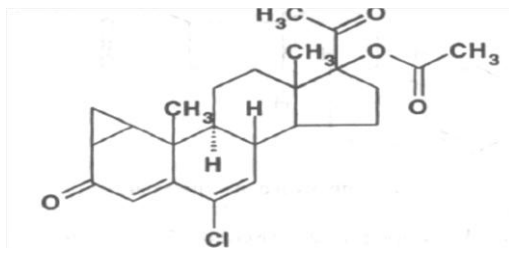
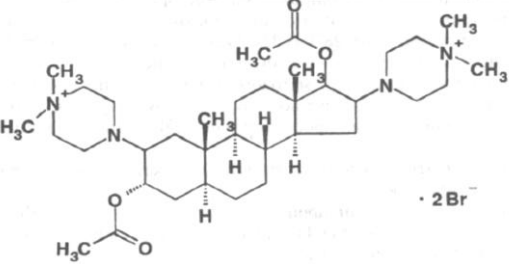
Անդրոստանի մոլեկուլում կառուցվածքային փոփոխությունները՝ ագեստիլացում, ստերոիդային միջուկի հիդրում, քլորի աստմի, պիպերազինի և ուրիշ տեղակալիչների ներմուծում, հանգեցնում է դեղաբանական ակտիվության փոփոխության:

Այդ ածանցյալների դեպքում նվազում կամ կորչում է դեղաբանական ակտիվությունը: Օրինակ՝ անդրոստանի ագեսոքսի ածանցյալները վերածվում են հակաանդրոգենների և ցուցաբերում են նաև հակաուռուցքային հատկություն, օրինակ՝ կարող են դառնալ մկանապալարիչ: Այդ հատկությունը բացատրվում է նրանով, որ պիպեկուրոնիումի մոլեկուլում չորրորդային ամոնիումային խմբերի միջև հեռավորությունը նույնն է, ինչ բնական d-տուրեոկուրարինի դեպքում:

Սինթետիկ դեղերից են ցիպրոտերոնի ագեսատը (*Cyproterone Acetate*), որը կոչվում է **անդրոկուր**, և պիպեկուրոնիումի բրոմիդը (*Pipecuronium Bromide*), որը կոչվում է **արդուան**:

Երկու դեղերն էլ սպիտակ բյուրեղային փոշիներ են:

Անդրոստանի ացետոքսի ածանցյալների հատկությունները

Դեղը	Քիմիական կառուցվածքը	Նկարագրությունը
<p>Cyproterone Acetate ցիպրոտերոնի ացետատ (անդրոկուր)</p>	 <p align="center"><i>6-քլոր-1β,2β-դիհիդրո-17-հիդրոքսի-3՝H-ցիկլոպրոպա[1,2]պրեգնա-1,4,6-տրիեն-3,20-դիոնի ացետատ</i></p>	<p>Սպիտակ կամ համարյա սպիտակ բյուրեղային միացություն է: Հալման ջերմաստիճանը ≈210°C է, տեսակարար պտույտը՝ +152°-ից մինչև +157°:</p>
<p>Pipecuronium Bromide պիպեկուրոնիումի բրոմիդ (արդուան)</p>	 <p align="center"><i>2β,16β-բիս-(4-դիմեթիլ-1՝պիպերազինո)-3α,17β-դիացետոքսի-5α-անդրոստանի դիբրոմիդ</i></p>	<p>Բյուրեղային փոշի է՝ սպիտակ կամ համարյա սպիտակ գույնի:</p>

Cyproterone acetate-ը գործնականորեն չի լուծվում ջրում, քիչ՝ էթանոլում, լուծվում է մեթանոլում և ացետոնում: Pipecuronium Bromide լուծվում է ջրում, էթանոլում:

Իսկությունը

- Ցիպրոտերոն ացետատը բացահայտվում է ԻԿ-սպեկտրալուսաչափությամբ:
 - Նատրիումի կարբոնատով դեղը հանքայնացնում են, որից հետո ցիպրոտերոն ացետատում որոշվում են քլորի ատոմը և ացետիլ տեղակալիչը:
 - Ցիպրոտերոն ացետատը խիտ ծծմբական թթվով առաջացնում է կարմիր գունավորում:
 - Հաբերում բացահայտվում է ՆՇՔ-ի եղանակով:
- Ցիպրոտերոն ացետատը **քանակապես** որոշվում է ՈւՄ-սպեկտրալուսաչափությամբ (282 նմ):
- Որոշվում է նաև ԲԱՀՔ եղանակով:
- Պիպեկուրոնիում բրոմիդի **իսկությունը** ստուգվում է 0,5%-անոց նատրիումի տետրաֆենիլբորատի լուծույթով՝ նատրիումի հիդրօքսիդի առկայությամբ: Առաջանում է սպիտակ նստվածք:

Քանակական վերլուծությունը կատարվում է լուսազունաչափությամբ: Այս դեպքում կիրառվում է գունավոր ռեակցիա, որը կատարվում է 2Մ հիդրօքսիլ ամինի լուծույթի հետ հիմնային միջավայրում, և ստացվում է հիդրօքսամային թթու, որից հետո թթվային միջավայրում փոխազդում են երկաթի (III) քլորիդի լուծույթի հետ, և որոշվում է առաջացած երկաթի հիդրօքսամատի օպտիկական խտությունը:

- Այս դեղերը պահվում են սառնարանում (+4°C):
- Ցիպրոտերոն ացետատը թողարկվում է հաբերով (0,05գ):

Այս դեղը ունի հակաանդրոգենային ազդեցություն: Պիպեկուրոնիում բրոմիդը նշանակվում է վիրահատությունների ժամանակ մկանները թուլացնելու համար: Թողարկվում է որպես լիոֆիլիզացված փոշի, իսկ սրվակներով (0,004գ)՝ ներարկելու նպատակով:

Ամփոփիչ հարցեր

- Ո՞ր նյութի ածանցյալն են անդրոգենները:
- Ո՞ր նյութից է իրականացվում տեստոստերոնի սինթեզը արտադրական եղանակով:
- Ո՞ր նյութերից են ստանում տեստոստերոնի պրոպիոնատը:
- Ո՞ր նյութերից է սինթեզվում տեստոստերոնի կիսասինթետիկ ածանցյալները՝ մեթիլտեստոստերոնը, մեթանդրիոլը:
 - Ո՞ր ազդանյութերով է որոշվում կետո խումբը անդրոգենների մոլեկուլում:
 - Ո՞ր ռեակցիայով և ինչպիսի՞ ազդանյութերով է բացահայտվում տեստոստերոնի պրոպիոնատը:
 - Ո՞ր եղանակներով են հաստատվում անդրոգենները և որոշվում նրանց քանակը:
 - Ո՞ր նյութերից են սինթեզվում սինթետիկ անաբոլիկ միացությունները՝ նանդրոլոնի ֆենիլպրոպիոնատը և նանդրոլոնի դեկանոատը:
 - Ո՞ր եղանակներով են որոշվում 19 նոր տեստոստերոնի ածանցյալները:
 - Ո՞ր եղանակներով և ազդանյութերով է բացահայտվում անդրոստանի սինթետիկ ացետոքսի ածանցյալները՝ անդրոկուրը և արդուանը: Ո՞ր եղանակներով է որոշվում վերջիններիս քանակը:

Թեստային առաջադրանքներ

- Տեստոստերոնի կիսասինթետիկ ածանցյալ մեթիլտեստոստերոնը սինթեզվում է՝**
 1. դեհիդրոէպիանդրոստերոնից
 2. մեթիլմագնեզիումի յոդիդից
 3. տեստոստերոնից
 4. մեթիլյոդիդիցա) 1.2 բ) 1.4 գ) 3.4 դ) 2.3
- Ո՞ր ազդանյութերով է որոշվում տեստոստերոնի պրոպիոնատի իսկությունը՝**
 1. հիդրօքսիլամինով
 2. իզոնիազիդով
 3. KOH լուծույթով (օճառացման ռեակցիա)
 4. NH₂OH, NaOH, FeCl₃ լուծույթով, H⁺ա) 1.2 բ) 2.3.4 գ) 1.3.4 դ) 1.2.3.4
- Անդրոգեն և անաբոլիկ դեղերի բացահայտման համար ՄՖ (միջազգային ֆարմակոպեան) առաջարկում է՝**
 1. ՈՒՄ-սպեկտրալուսաչափություն
 2. ՄՄՌ (միջուկամագնիսական ռեզոնանս)
 3. ԲԱՀՔ (բարձրարդյունավետ հեղուկային քրոմատագրություն)
 4. դիագնոստացման և ազդուզակցման ռեակցիաներա) 1.2 բ) 1.2.3 գ) 2.3.4 դ) 1.2.3.4
- Ո՞ր ազդանյութով չի որոշվում մեթիլտեստոստերոնի իսկությունը.**

- ա. քացախաթթվի անհիդրիդով
- բ. հիդրօքսիլամինով
- գ. խիտ H_2SO_4
- դ. NaNO_2 , H^+ , β -նաֆտոլ, OH^-

5. Ցիպրոտերոնի ացետատի (անդրոկուր) իսկությունը հաստատվում է՝

1. F^- -սպեկտրալուսաչափությամբ
 2. խիտ H_2SO_4
 3. ՆՇՔ
 4. AgNO_3 լուծույթով (հանքայնացումից հետո)
- ա) 1.2 բ) 3.4 գ) 1.2.3.4 դ) 1.2.3

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Հալոբրյան Ռ.Հ. «Դեղագիտական քիմիա», հեղինակային հրատարակություն, Երևան, 2007, 456 էջ:
2. Арзамасцева А.П., «Фармацевтическая химия», Москва, «Гэотар-Медиа», 2008, 635 с.
3. Беккер Ю., «Спектроскопия», Москва, «Техносфера», 2009, 527 с.
4. Беликов В.Г. «Фармацевтическая химия», Москва, «Медпресс-информ», 2007, 624 с.
5. Беликов В.Г., Вергейчик Е.Н. и др., «Лабораторные работы», Пятигорск, «Ротапринт», 2003, 342с.
6. Государственная фармакопея СССР. X издание, Москва, «Медицина», 1968, 1079с.
7. Государственная фармакопея СССР. XI издание, 1 т., Москва, «Медицина», 1998, 396 с.
8. Машковский М.Д. «Лекарственные средства», 1-2 т., 14 изд., Москва, «Новая волна», 2001, 624 с.
9. Мелентьева Г.А., «Фармацевтическая химия», 2 т., Москва, «Медицина», 1976, 824 с.
10. Харкевич Д.А. «Фармакология», Москва, «Гэотар Медицина», 1999, 601 с.
11. Энциклопедия лекарств, VII изд., Москва, «РЛС-2000», 2000, 1519 с.
12. Thomas G., «Fundamentals of Medicinal Chemistry», UK, «Wiley», 2003, 285 p.
13. Watson D.G., «Pharmaceutical analysis», London, «Elsevier», 2005, 382 p.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԽՈՒԼԻՆԵՐԳԻԿ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՎՐԱ ԱԶԴՈՂ ԴԵՂԵՐ	3
ԽՈՒԼԻՆՈՒԼԻՏԻԿ ԴԵՂԵՐ	5
ՀԱԿԱԽՈՒԼԻՆԷՍԹԵՐԱԶԱՅԻՆ ԴԵՂԵՐ	11
ԱԴՐԵՆԵՐԳԻԿ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՎՐԱ ԱԶԴՈՂ ԴԵՂԵՐ	18
ԱԴՐԵՆԱՄԻՄԵՏԻԿԱԼԵՐ (ՖԵՆԻԼԱԼԿԻԼԱՄԻՆՆԵՐ)	18
ՀՈԳԵԽԹԱՆԻՉ ԴԵՂԵՐ	33
ՀԱԿԱՊՄԻԽՈՏԻԿ ԴԵՂԵՐ	44
ՔՆԱԲԵՐՆԵՐ	52
ԲԵՆԶՈՂԻԱԶԵՊԻՆՆԵՐ	66
ՀԱԿԱԴԵՊՐԵՍԱՆՏՆԵՐ	74
ՆՈՈՏՐՈՊ ԴԵՂԵՐ	84
ՏԵՂԱՅԻՆ ԱՆԶԳԱՅԱՑՆՈՂ ԴԵՂԵՐ	90
ՈՉ ՍՏԵՐՈՒԴԱՅԻՆ ՀԱԿԱԲՈՐԲՈՔԱՅԻՆ ԴԵՂԵՐ	103
ՊԻՐԱԶՈՒԼԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ	115
ԱՓԻՈՆԱՅԻՆ ՑԱՎԱԶՐԿՈՂՆԵՐ	124
ՀԱԿԱՀԻՍՏԱՄԻՆԱՅԻՆ ԴԵՂԵՐ	138
ԱՐՅԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՎՐԱ ԱԶԴՈՂ ԴԵՂԵՐ	148
ՀԱԿԱՄԱԿԱՐԴԻՉՆԵՐ	148
ՀԱԿԱԳԵՐՃՆՇՈՒՄԱՅԻՆ ԴԵՂԵՐ	155
ՍՊԱԶՄՈՒԼԻՏԻԿ ԴԵՂԵՐ	
ՈՒՐԱՑԻԼԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԸ	170
ՄԱԿԵՐԻԿԱՄՆԵՐԻ ԿԵՂԵՎԱՅԻՆ ՇԵՐՏԻ ՀՈՐՄՈՆՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ	
ԿԻՍԱՄԻՆԹԵՏԻԿ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԸ	182
ՀԵՍՏԱԳԵՆՆԵՐ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ԿԻՍԱՄԻՆԹԵՏԻԿ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԸ	187
ԷՍՏՐՈԳԵՆ ՀՈՐՄՈՆՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ	
ԿԻՍԱՄԻՆԹԵՏԻԿ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԸ	192
ԱՆԴՐՈԳԵՆ ՀՈՐՄՈՆՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ԿԻՍԱՄԻՆԹԵՏԻԿ	
ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԸ	202
ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ	213