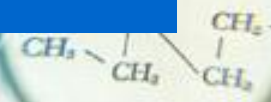
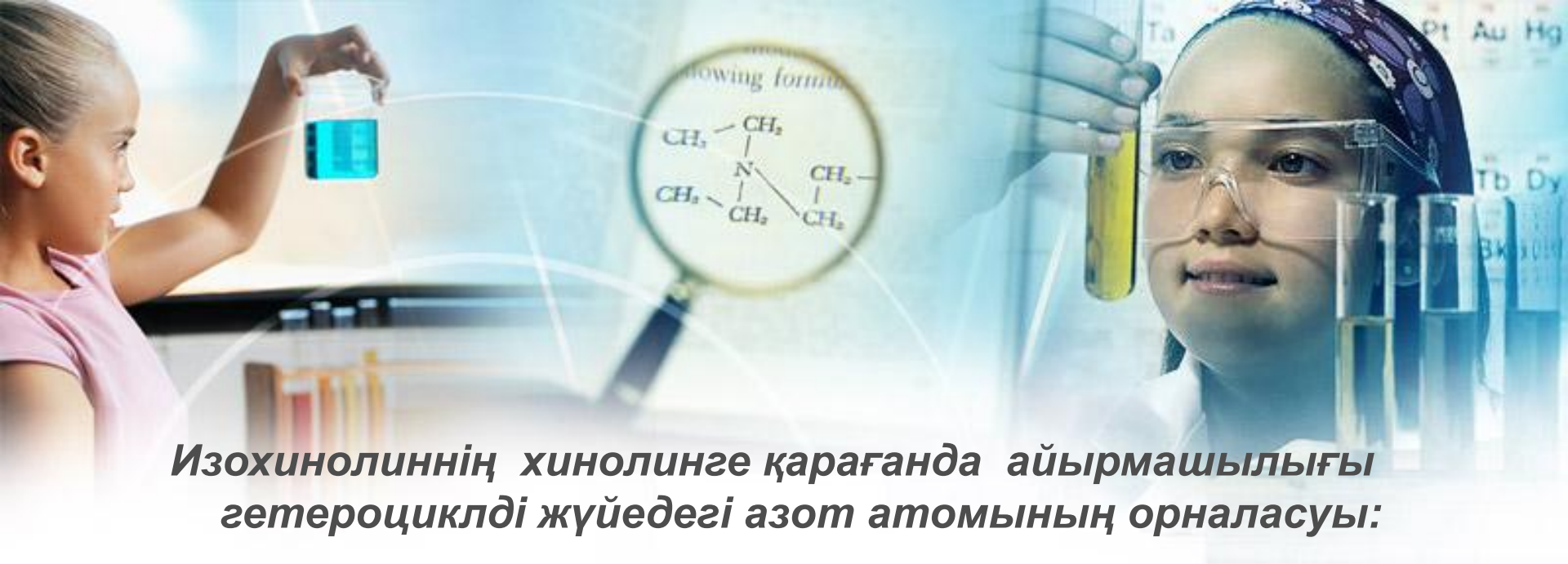
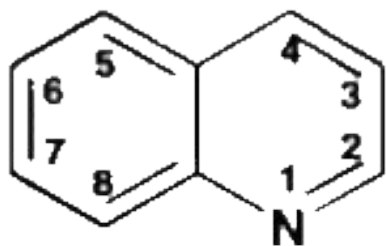


Изохинолин туындыларының дәрілік заттарын талдау

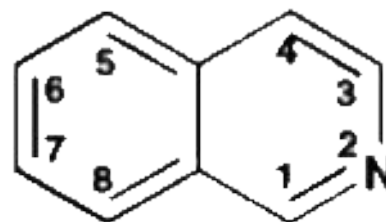




Изохинолиннің хинолинге қарағанда айырмашылығы гетероциклді жүйедегі азот атомының орналасуы:



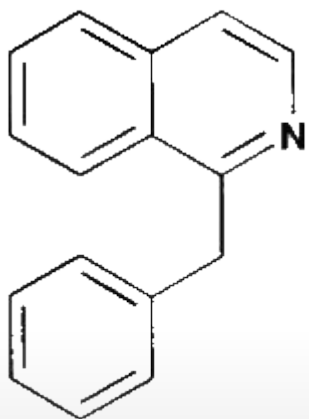
ХИНОЛИН



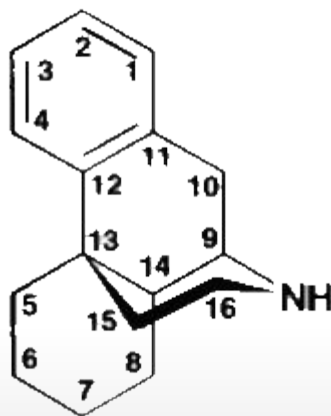
ИЗОХИНОЛИН



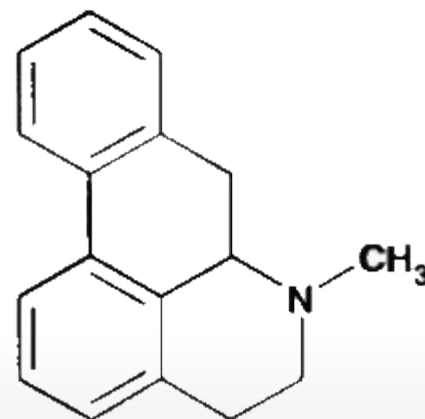
*Изохинолин туындылары алкалоидтарының ішінен
медицинада көбінесе,
1-бензилизохинолин, морфинан және апорфин туындылары
қолданылады:*



1-бензилизохинолин



морфинан

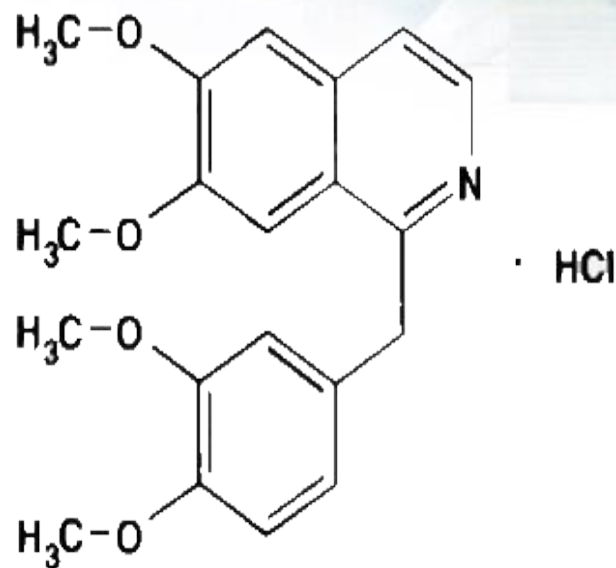


апорфин

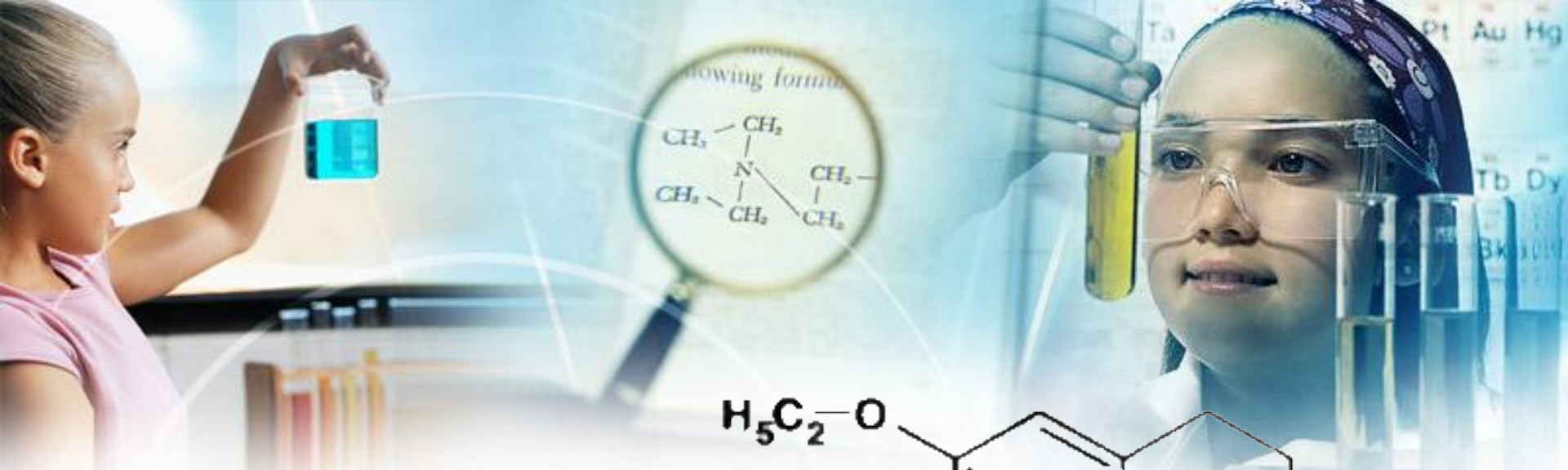


Бензализохинолин туындылары

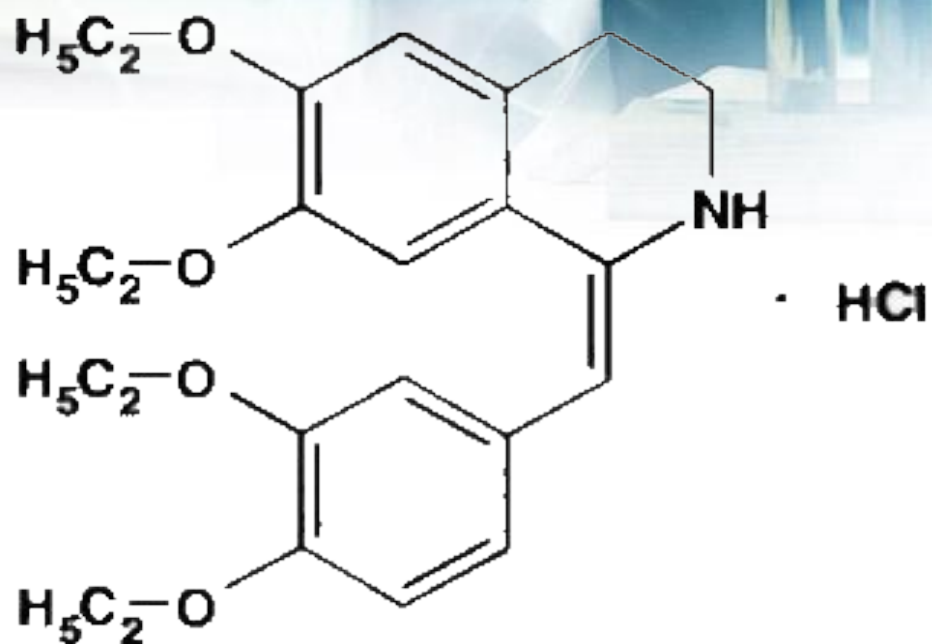
*Paraverine Hydrochloride —
папаверин гидрохлориді*



6,7-диметокси-1-(3',4'-диметоксибензил)-изохинолина гидрохлорид



***Drotaverine
Hydrochloride —
дротаверин
гідрохлориді
(Но-шпа)***



**1-(3,4-диэтоксibenзилиден)-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидро-
хлорид**



Физико – химиялық қасиеттері

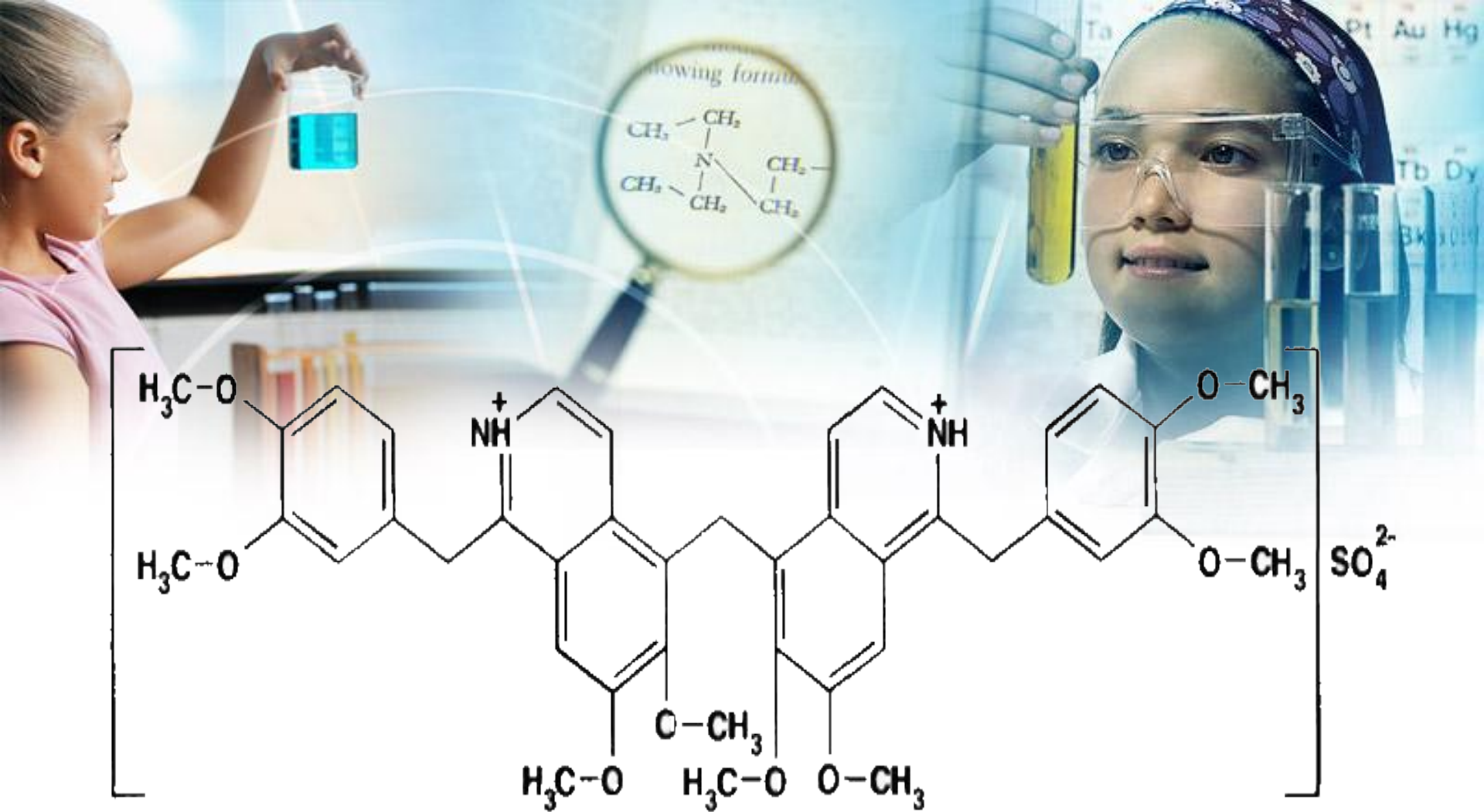
Папаверин гидрохлориді — ақ қиыршықты ұнтақ, ал дротаверин гидрохлориді — сары ұнтақ. Суда аз ериді. Папаверин гидрохлориді этанолда аз ериді, хлороформда ериді, эфирде ісжүзінде ерімейді, дротаверин гидрохлориді этанолда ериді, хлороформда оңай, ацетонда –аз ериді.



Идентификациялау

270-350 нм УК-аймағында папаверин гидрохлоридінің ерітіндісі 0,01 М хлорсутек қышқылы ерітіндісінде екі максимум (285 және 309 нм), ал 230-270 нм аралығында— 251 нм бір максимум және этанолда — төрт жұтылу максимумдары (238, 280, 315, 325 нм) анықталады.

Дротаверин гидрохлориді УК-аймағында 0,1 М хлорсутек қышқылы ерітіндісінде, 220-420 нм, жұтылу максимумы 241, 302, 353 нм және минимумы — 223, 262 және 322 нм аймағында жұтылады.



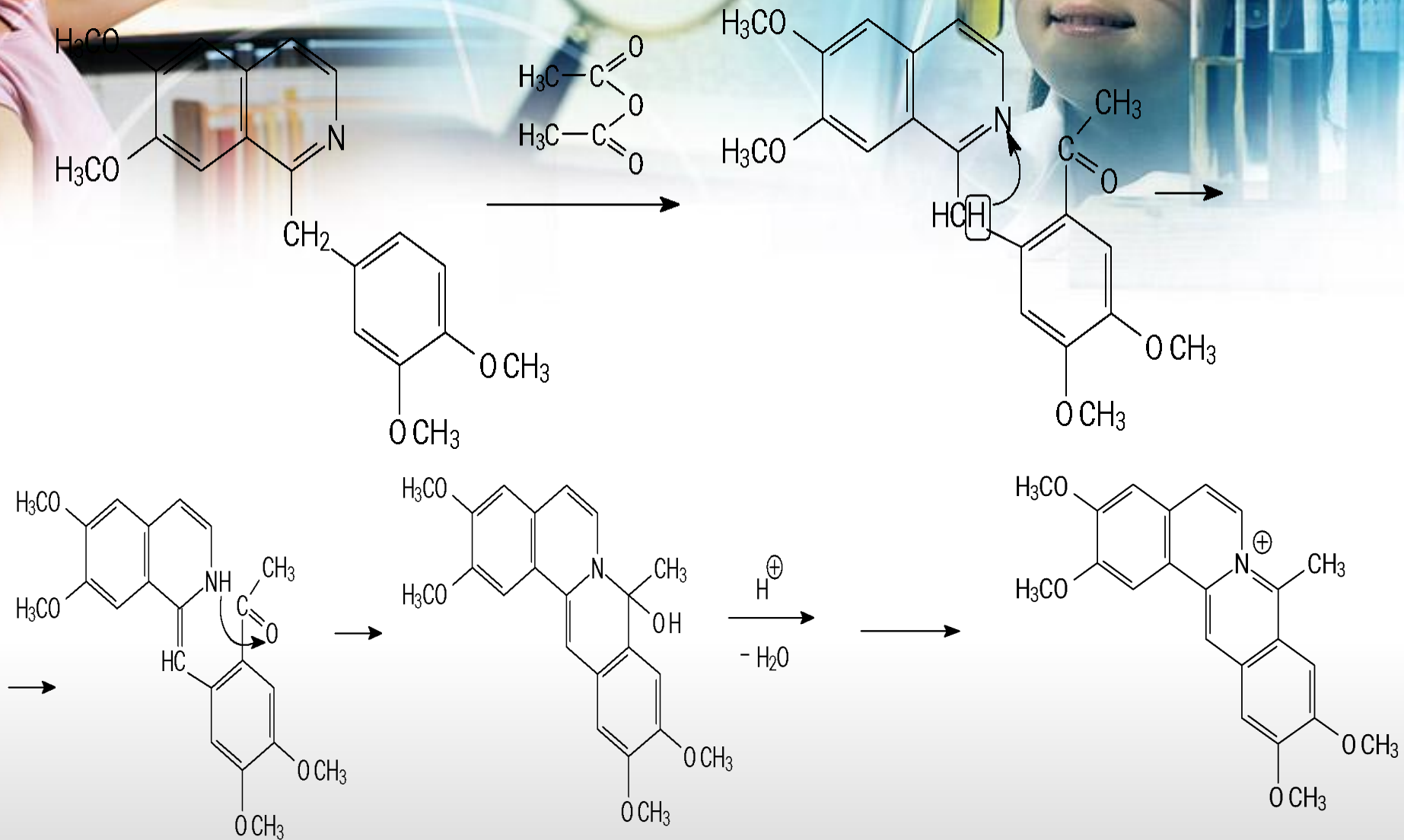
Папаверин гидрохлориді Марки реактивімен боялған өнімдер береді. Ары қарай бром суын және аммиак ерітіндісін құйғанда күлгін түсті тұнба түзіледі, соңынан этанол ерітіндісінде еріткенде ерітінді қызыл-күлгін түске боялады. Бұл реакция папаверинге тән реакция болып табылады және ФЭК талдауда қолданылады.



Каролин сынағы :

Құрғақ препарат сынамасына мұзды сірке қышқылын + конц. күкірт қышқылын құйып қыздырғанда – ашық сары түсті жасыл флуоресценциясы бар өнім пайда болады.

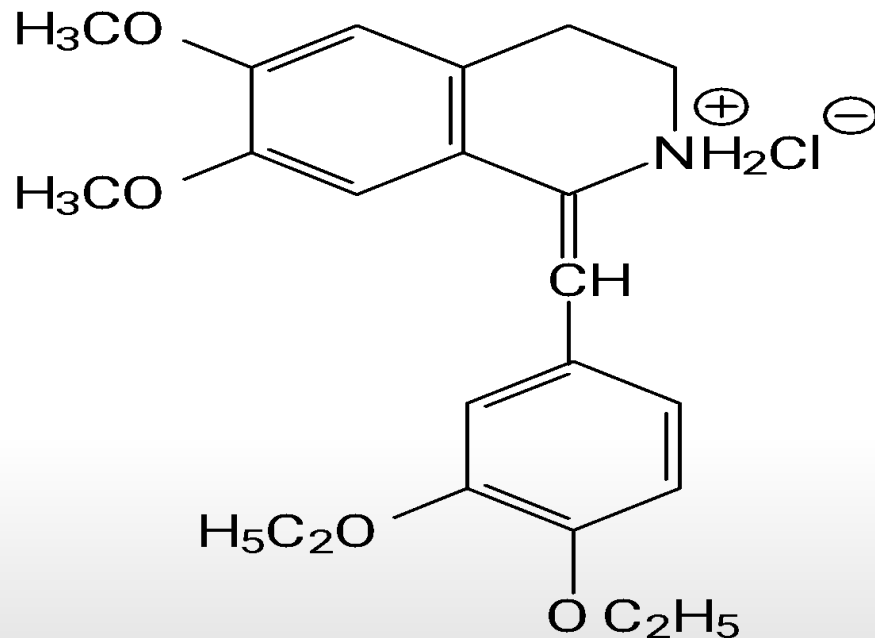
Каролин сынагы :





Бөгде қоспалары:

тотығу өнімдері (түстілігі), папаверинол, папаверинальдинді – ЖҚХ әдісімен анықтайды.





Папаверин гидрохлоридінің сандық мөлшерін құмырсқа қышқылы және сірке ангидридi қатысында сусыз ортадағы титрлеу әдісімен анықтайды (индикатор кристаллды күлгін), сонымен қатар нейтрализация әдісімен спирттік ортада (индикатор фенолфталеин) және аргентометриялық әдіспен хлорид-ионы бойынша анықтайды.

Дротаверина гидрохлоридінің сандық мөлшерін ФМ бойынша мұзды сірке қышқылы және сынап ацетаты (II) қатысында сусыз нейтрализация әдісімен анықтайды. Сонымен қатар нейтрализация әдісінің екі варианты қолданылады. Бірінші әдісі бойынша 0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісімен индикатор фенолфталеин және хлороформ қатысында (бөлінген дротаверин негізін бөліп алу үшін), ал екінші әдісте де тура осы жолмен анықтайды тек еріткіш ретінде хлороформның орнына этанол алынады. Себебі онда дротаверин гидрохлориді және оның негізі ериді (су моншасында қыздыру арқылы). Дротаверин гидрохлоридін кері аргентометриялық әдіспен анықтауға болады.



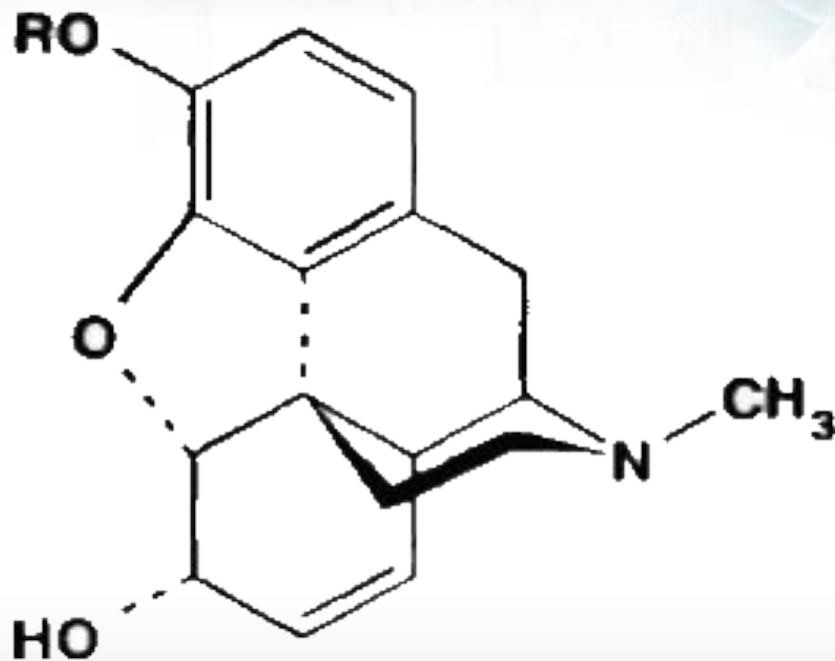
Папаверин және дротаверин гидрохлоридін Б тізімі бойынша жақсы тығындалған ыдыста жарықтан тыс жерде сақтайды. Папаверин гидрохлориді ерітіндісін жарықтың және ауадағы оттегінің әсерінен сақтау кезінде сарғаяды. Бұл жағдайда папаверинол және папаверальдиннің тұз қышқылды ерітіндісінің тотыққан өнімдері түзілетіні анықталған.

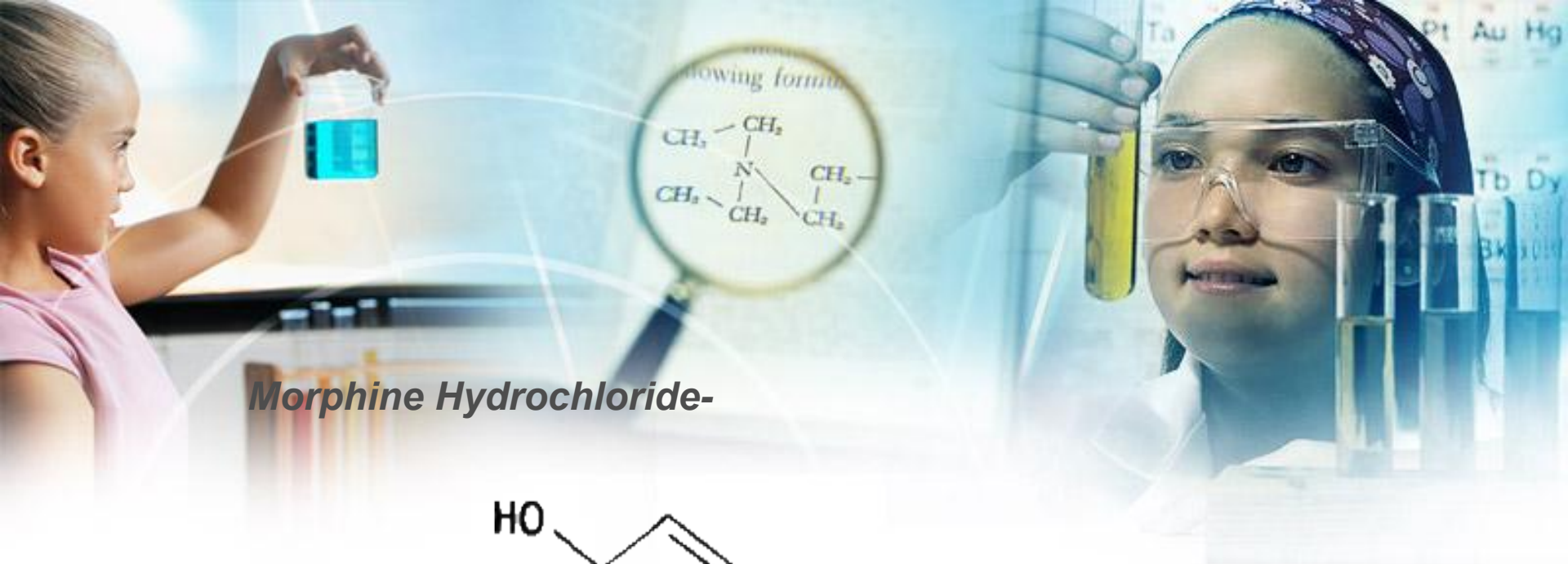


Қолданылуы

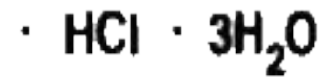
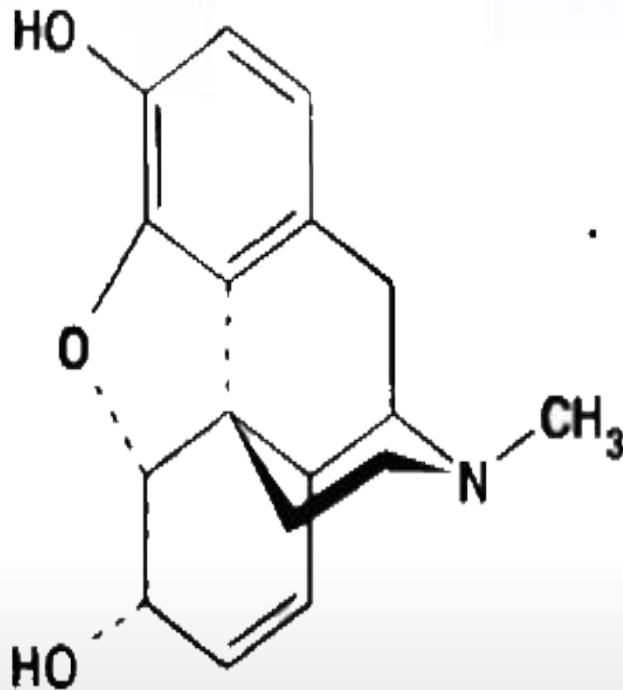
Папаверин гидрохлориді және дротаверин гидрохлориді қан тамырларының және жазық бұлшық еттерінің спазмы кезінде және бронхиальды астма спазмында спазмолитикалық әсер көрсетеді. Папаверин гидрохлоридін ішке 0,02-0,05 г таблетка немесе тері астына 1-2 мл 1-2%-ды ерітінді түрінде, дротаверин гидрохлоридін ішке 0,04-0,08 г 2-3 рет күніне немесе бұлшық етке 2-4 мл 2%-ды ерітінді түрінде қолданады.

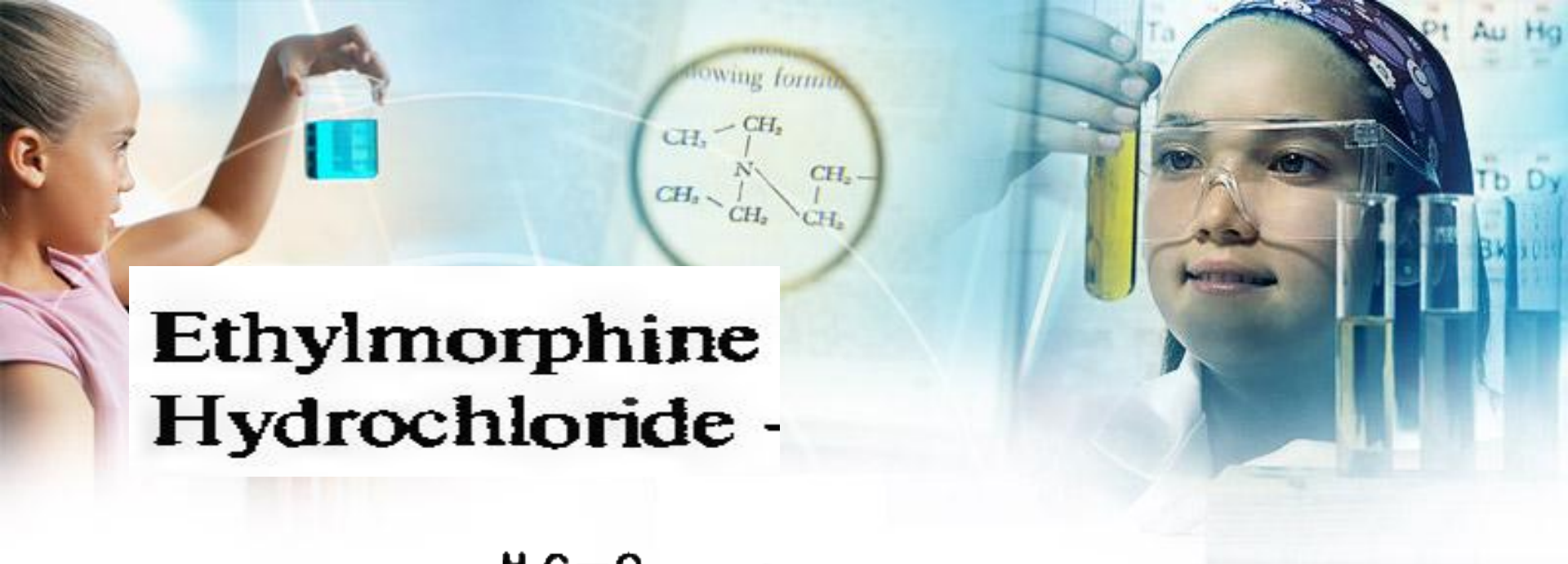
Морфинан туындылары
(фенантренизохинолин)



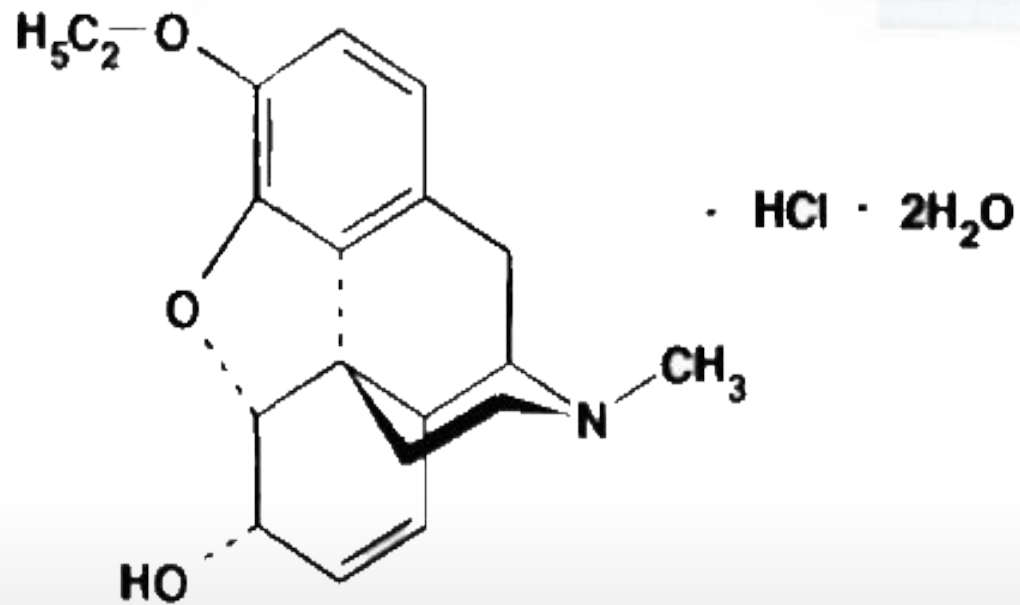


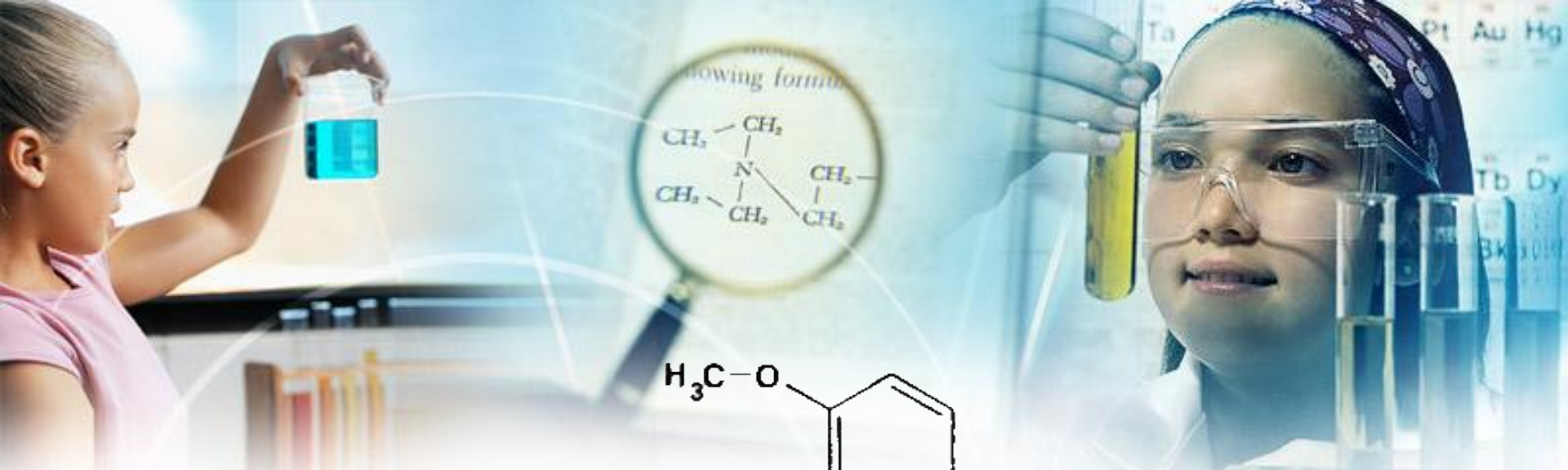
Morphine Hydrochloride-



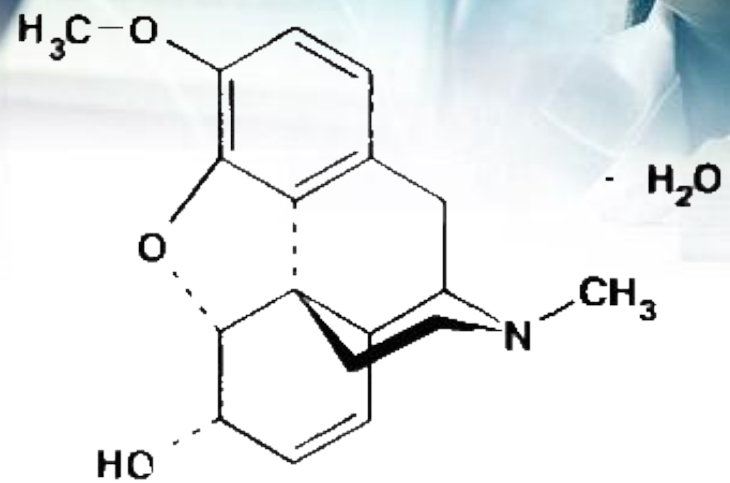


Ethylmorphine Hydrochloride -

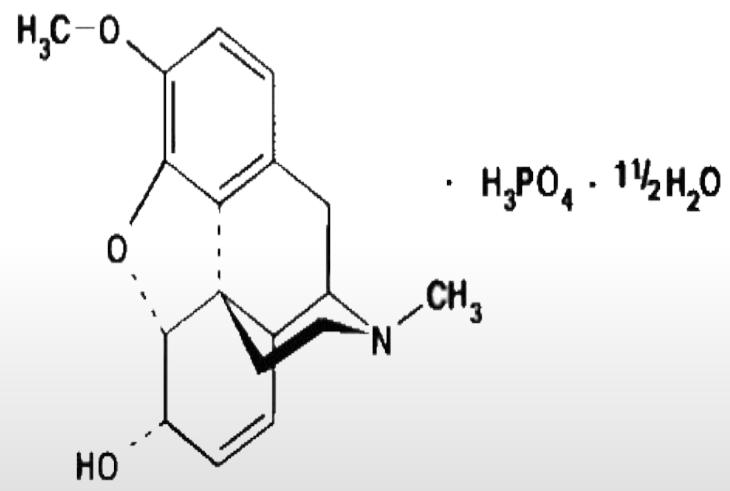




Codeine-Кодеин



**Codeine Phosphate-
Кодеин фосфаты**





Физико-химиялық қасиеттері

Физикалық қасиеттері бойынша морфинан туындылары ақ кристаллды ұнтақтар иіссіз заттар. Кодеин және оның фосфаты ауада аздап ұшып, кристаллизациялық суын жоғалтады. Олар оптикалық изомерлер және рацемат түрінде кездеседі. Кодеиннен басқа (суда аз және жайлап ериді), морфинан туындылары суда оңай ериді. Этанолда және хлороформда кодеин негізі оңай ериді. Қалғандары этанолда қиын немесе аз ериді, эфирде және хлороформда өте аз және іс жүзінде ерімейді (этилморфин гидрохлориді хлороформда аз ериді).



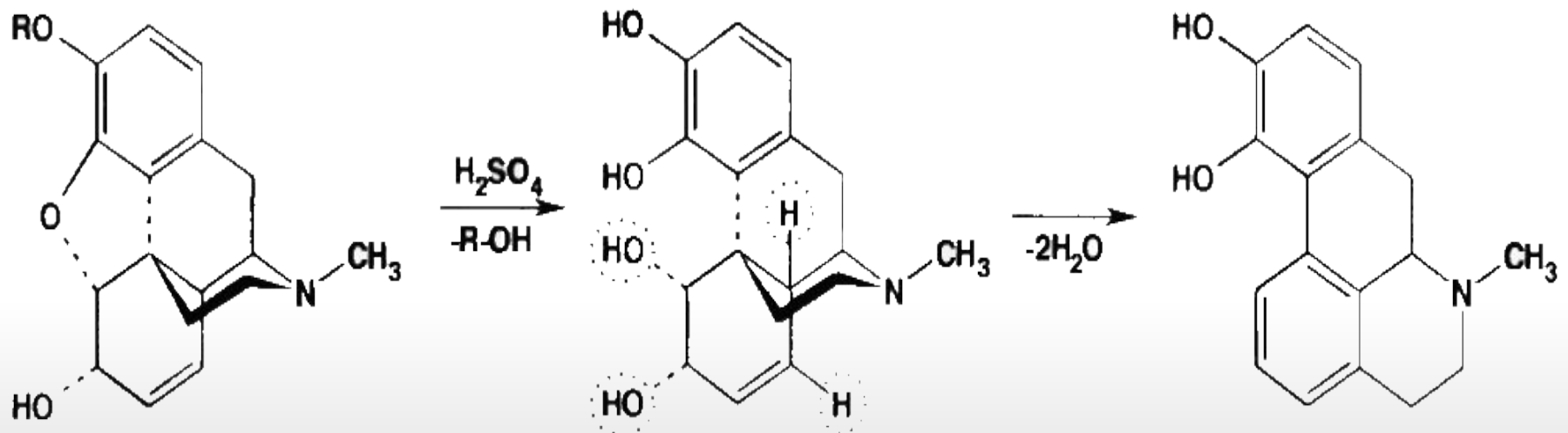
Кодеиннің өзі екендігін анықтау үшін 4000-400 см⁻¹ (ФМ) аймағында ИҚ-спектрлері қолданылады. .

Морфин және оның туындылары осы топтың барлық препараттарына тән спектрдің УК – аймағында жарықты жұтатын қабілеті бар.

Сондықтан спектрофотометрия әдісі кеңінен қолданылады идентификациялау және сандық мөлшерін анықтау үшін, мысалы морфин гидрохлоридінің (еріткіш су немесе 0,1 М хлорсутек қышқылы ерітіндісінің жұтылу максимумы — 285 нм, еріткіш 0,1 М натрий гидроксиді — 297 нм), **кодеин** (еріткіш этанол — 284 нм немесе 0,01 М хлорсутек қышқылы — 285 нм), **кодеин фосфаты** (еріткіш этанол — 284 нм және су — 285 нм), **этилморфин** (еріткіш су — 285 нм және этанол — 284 нм).

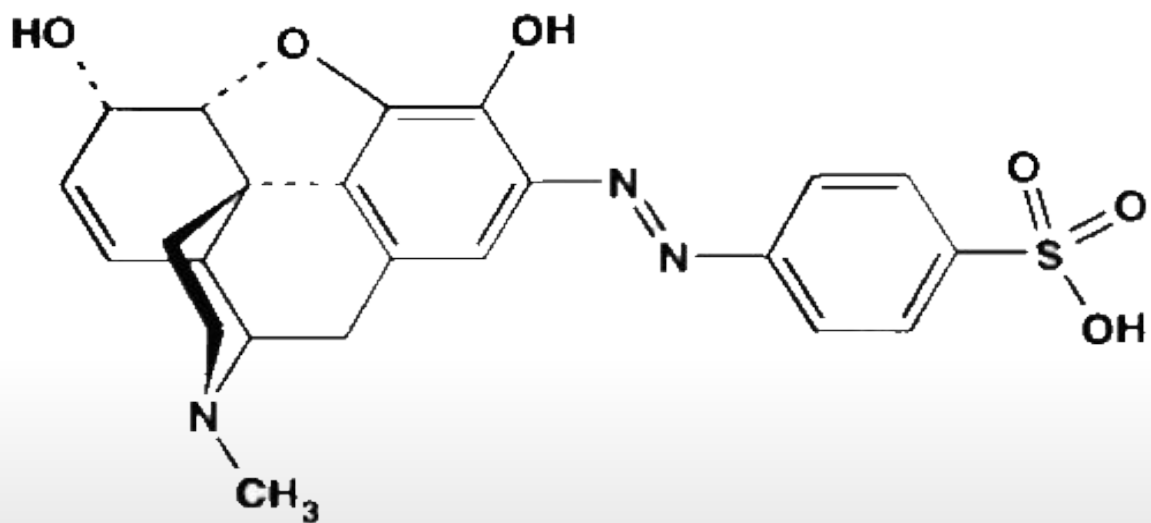


Морфинан туындыларын идентификациялау үшін морфин, кодеин, этилморфинге концентрлі күкірт қышқылымен немесе хлорсутек қышқылымен әсер еткенде апоморфин түзіледі:





Азоқосылыстың түзілуі:



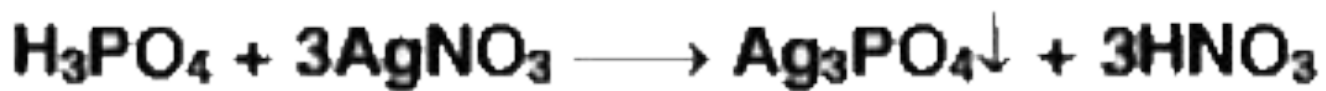


Этилморфин гидрохлориді гидролизден кейін этанол түзіп, йодпен сілтілік ортада йодоформ түзеді :



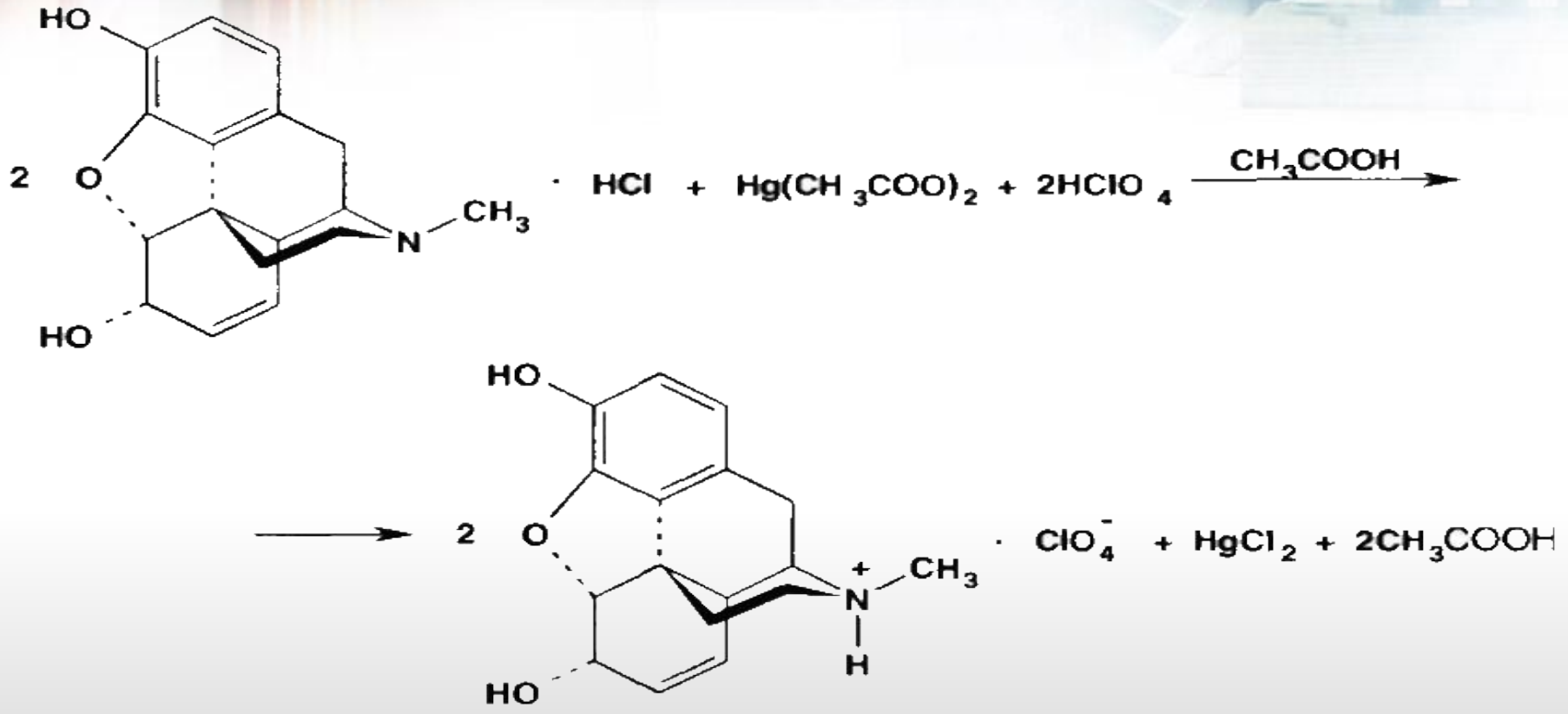


Фосфат ион күміс нитратымен сары тұнба түзеді.



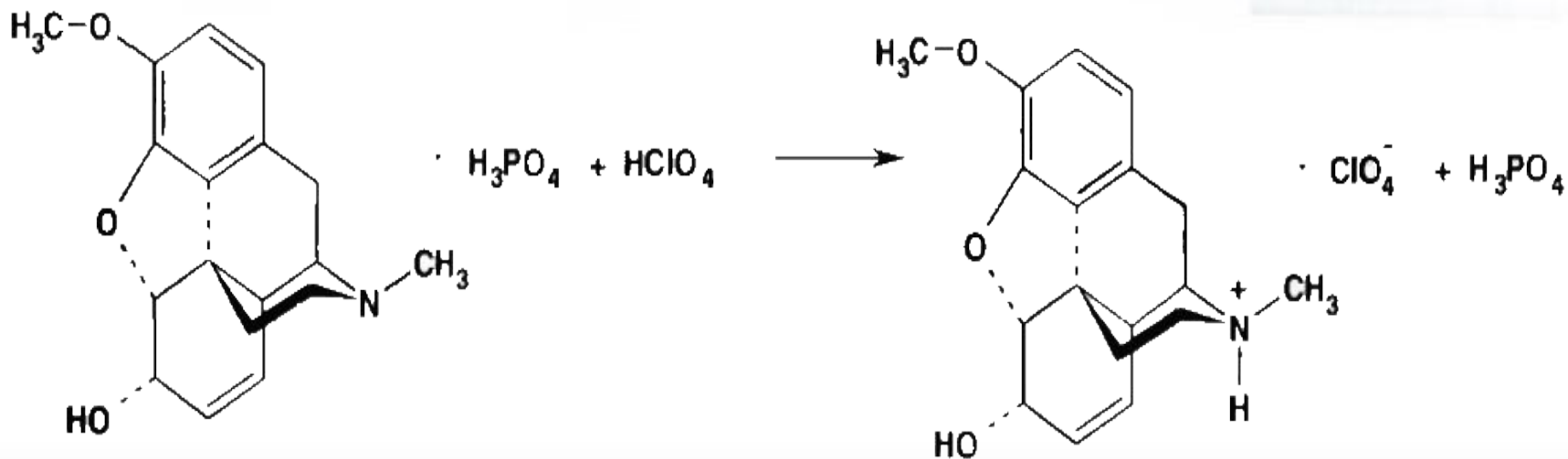


Морфин гидрохлориді, этилморфин гидрохлориді және кодеин фосфатының сандық анықтауы - сусыз ортада титрлеумен жүргізеді.



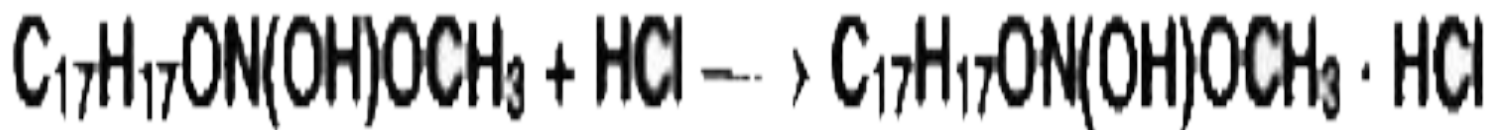


Кодеин фосфаты 0,1 М раствором хлорлы қышқылмен сусыз сірке қышқылы қатысында титрлейді :





Кодеин представляет собой сильное основание (по сравнению с другими алкалоидами). Константа диссоциации водных растворов кодеина равна $9 \cdot 10^{-7}$. Это дает возможность титровать его в водно-спиртовом растворе 0,1 М раствором хлороводородной кислоты до образования гидрохлорида (индикатор метиловый красный):





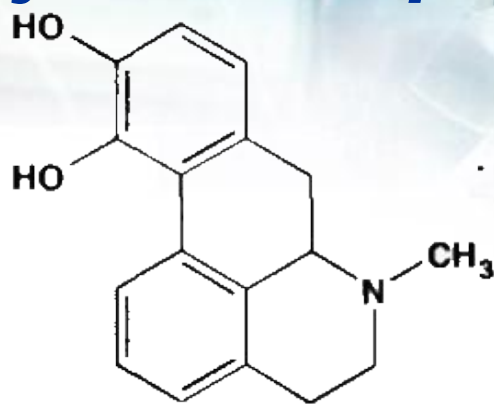
Морфин гидрохлориді және этилморфин гидрохлориді А тізімді, кодеин және кодеин фосфаты —Б тізімді. Наркотикалық ДЗ, сондықтан сақтау және босату ережелер (РД-64-008-87) бойынша жүргізіледі. Аузы жақсы тығындалған ыдыстарда сақтайды.



Морфин гидрохлориді 0,01-0,02 г ішуге немесе тері астына 1 мл 1%-ерітінді ауырды басатын. Морфинді қолдану эйфория шақырады, тәуелділік және улану— морфинизм. Кодеин негіз және фосфат түрінде 0,01-0,02 г жөтелді тыныштандырады. Кейде кодеинизм туындайды. Этилморфин гидрохлориді әсері бойынша кодеин сияқты.

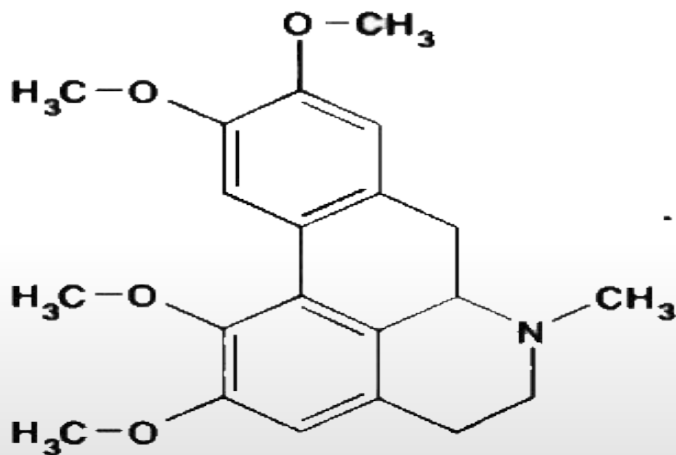
Апорфин туындылары

*Apomorphine Hydrochloride-
Апоморфин гидрохлориді*



· HCl · $\frac{3}{4}$ H₂O

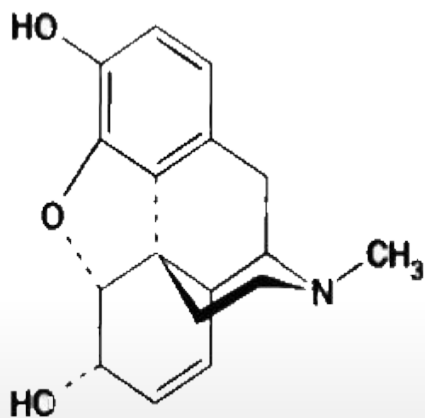
*Glaucine Hydrochloride-
Глауцин гидрохлориді*



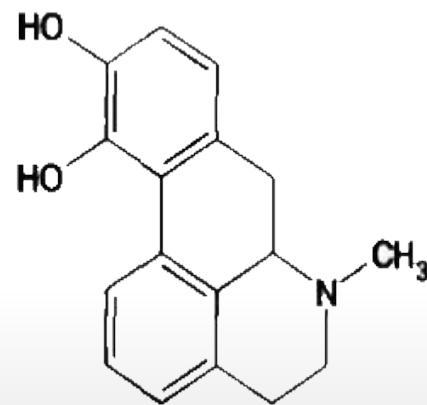
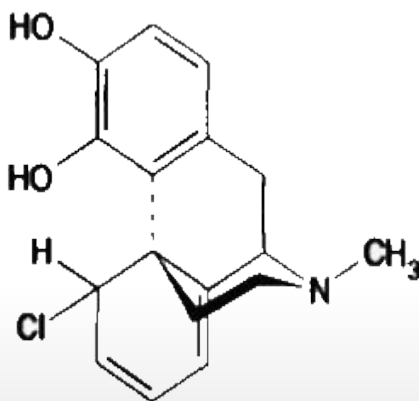
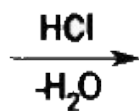
· HCl



Апоморфин (3,4-диоксапорфин) — жартылай синтетикалық зат. Морфинді конц. хлорсутек қышылымен $140-150^{\circ}\text{C}$ қыздыру арқылы алады. Фуран циклі ашылып, дезоксиморфин туындысы түзіліп, судың молекуласы жоғалады, морфин циклі апоморфинге айналады:



морфин



апоморфин



Апоморфин гидрохлориді және глауцин — ақ қиыршықты ұнтақтар. Апоморфин ауада тотығады.

Апоморфин гидрохлориді суда қиын ериді, глауцин гидрохлориді — аз ериді. Апоморфин гидрохлориді этанолда қиын ериді, глауцин гидрохлориді аз ериді.

Эфирде екеуіде ерімейді. Апоморфин гидрохлориді хлороформда іс жүзінде ерімейді, глауцин гидрохлориді — ериді.



- *Апоморфин дает положительную реакцию Витали-Морена. Его можно обнаружить в присутствии морфина, если смесь обработать раствором аммиака в присутствии хлороформа. Хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.*
- *При действии раствором формальдегида в концентрированной серной кислоте на кристаллы глауцина гидрохлорида появляется интенсивное зеленое окрашивание, которое последовательно переходит в сине-зеленое, сиреневое, а затем в вишневое.*



Для подтверждения подлинности глауцина гидрохлорида выполняют реакции с осадительными (общеалкалоидными) реактивами. При растворении 0,002 г лекарственного препарата на часовом стекле в 3 каплях воды и добавлении 2 капель реактива Драгендорфа образуется оранжево-красный осадок. Водный раствор глауцина гидрохлорида образует с реактивом Майера белый осадок. Выделенное из раствора основание глауцина должно иметь температуру плавления 115-119° С. Оба лекарственных вещества дают положительные реакции на хлориды.



Для испытания подлинности и количественного определения используют метод УФ-спектрофотометрии. Апоморфина гидрохлорид идентифицируют по максимуму поглощения при 275 нм (растворитель 0,1 М раствор хлороводородной кислоты), а количественно определяют при длине волны 272 нм (растворитель вода или 0,01 М раствор хлороводородной кислоты). Глауцина гидрохлорид определяют при 300 нм (растворитель вода). Фотометрическое определение глауцина выполняют, используя реакции с фосфорномолибденовой и азотной кислотами, а также с реактивом Марки.



Количественно определяют апоморфина гидрохлорид и глауцина гидрохлорид методом неводного титрования

Количественное определение глауцина гидрохлорида может быть выполнено косвенным комплексометрическим методом, основанным на осаждении глауцина раствором йодида кадмия в йодиде калия (реактив Марме).



Хранят апоморфина гидрохлорид по списку А, а глауцина гидрохлорид — по списку Б в сухом, защищенном от света месте. Учитывая способность апоморфина легко окисляться, его необходимо хранить в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла и использовать только свежеприготовленные растворы.



Применяют
апоморфина гидрохлорид по 0,2-0,5 мл 1%-ного
раствора подкожно как отхаркивающее и
рвотное средство, а
глауцина гидрохлорид — в качестве
противокашлевого средства в виде таблеток
по 0,05 г.



РАХМЕТ!