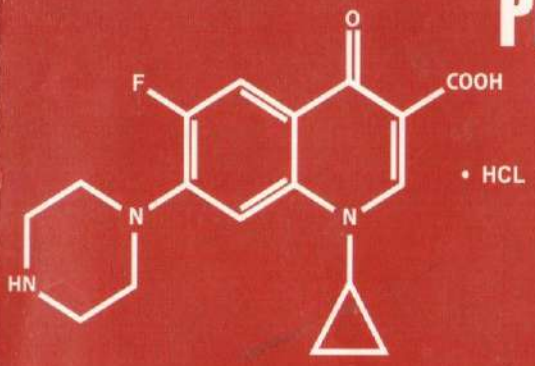
ბ.ჭუმბურიძე
B.CHUMBURIDZE

615.1
ქ-83

ფარმაცევტული ქიმია

Pharmaceutical Chemistry



615.1 ჯუმბურიძე ბ.

ბ. ჯუმბურიძე

22

ფარმაცევტული ქიმია

II გამოცემა

სახელმძღვანელო შედგენილია ფარმაციის ბაკალავრებისათვის

-2618-

თბილისი – 2009

„ისტორია ზნეობის“ ს. ე. ტ.

სახელმძღვანელო შედგენილია ფარმაციის ბაკალავრის მოქმედი პროგრამის შესაბამისად, თანამედროვე ქიმიური კლასიფიკაციის მიხედვით.

წიგნი შედგება ორი ნაწილისაგან: I. ზოგადი ფარმაცევტული ქიმია და II. კერძო ფარმაცევტული ქიმია. ზოგად ნაწილში აღწერილია სამკურნალო საშუალებათა სტრუქტურა-თვისებები და ანალიზის მეთოდები, კვლევის მეთოდები და ზოგადი მეთოდოლოგია. კერძო ნაწილში კი – არაორგანული, ალიფატური, არომატული და ჰეტეროციკლური სამკურნალო საშუალებანი.

სახელმძღვანელოში აღწერილია სამკურნალო საშუალებათა ანალიზის თანამედროვე მეთოდები და მოცემულია სუბსტანციების ხარისხის შეფასების კრიტერიუმები.

წიგნი განკუთვნილია სამედიცინო უნივერსიტეტის ფარმაცევტული ფაკულტეტის სტუდენტებისათვის – ბაკალავრებისათვის. იგი დახმარებას გაუწევს ფარმაციის მაგისტრებს, ფარმაცევტის თანაშემწეებს და დარგის პრაქტიკულ მუშაკებს.

რეცენზენტები: პროფ. რ. მახარაძე
პროფ. ვ. ერიაშვილი

რედაქტორები: პროფ. თ. ჩიკვილაძე
პროფ. მ. ჯორჯიკია

წინასიტყვაობა

წინამდებარე სახელმძღვანელოს პირველი გამოცემა დაისტამბა 1992 წელს, 1996 წელს ამ სახელმძღვანელოსათვის მოგვანიჭეს სახელმწიფო პრემია მეცნიერებისა და ტექნიკის დარგში.

მას შემდეგ 18 წელი გავიდა, შეიცვალა სასწავლო გეგმა და ფარმაცევტული ქიმიის პროგრამა. შემოღებულია ფარმაციის ბაკალავრის და მაგისტრის აკადემიური ხარისხები. საჭირო გახდა სახელმძღვანელო ფარმაციის ბაკალავრისათვის. ზემოთაღნიშნული პირველი გამოცემა გადავამუშავეთ, შევავსეთ და გავამზადეთ მეორე გამოცემისათვის.

ფარმაცევტული ქიმიის სახელმძღვანელო შედგენილია მოქმედი პროგრამის შესაბამისად. პროგრამაში ცვლილებანი განპირობებულია მეცნიერებისა და ტექნიკის სწრაფი განვითარებით, სამკურნალო საშუალებათა ნომენკლატურის მნიშვნელოვანი შეცვლით და საგნის სწავლებისადმი ახალი მეთოდოლოგიური მიდგომით.

ფარმაცევტული ქიმიის სწავლებაში ახალი მიდგომა განპირობებულია უმაღლესი განათლების კადრების მომზადების ხარისხის შემდგომი ამაღლებისა და მედიკამენტებით მოსახლეობის უზრუნველყოფის გაუმჯობესებიდან გამომდინარე.

ახალი პროგრამის თავისებურება იმაში მდგომარეობს, რომ ერთ მთლიან სისტემაში წარმოადგინოს წამალთა ქიმიის თეორიული და პრაქტიკული საკითხები, სტუდენტს მიაწოდოს მეთოდოლოგია, რომელიც მთლიანობაში ასახავს ფარმაცევტული ქიმიის მეცნიერულ და პრაქტიკულ მხარეებს და ამით უზრუნველყოფს მოტივაციას კონკრეტული მასალის აღქმისა და ათვისებისთვის. სწავლებისადმი სისტემური მიდგომა და თეორიული განზოგადებანი, შესაძლებელს ხდის მრავალრიცხოვან სამკურნალო საშუალებათა ქიმიური აგებულების, თვისებების შესწავლას და წამლის ხარისხის სწორად შეფასებას.

საგნის მიზანია ფარმაცევტული ქიმიის ზოგად და კერძო კანონზომიერებათა საფუძველზე მივაწოდოთ სტუდენტებს სამკურნალო საშუალებათა შექმნის და ხარისხის შეფასების მეთოდოლოგია:

– გავაცნოთ ფარმაცევტული ქიმიის თეორიული საფუძვლების ერთიანი სისტემა;

– გავეცნოთ პროცესების ურთიერთკავშირი სამკურნალო საშუალებათა დამუშავების, წარმოებისა და გამოყენების ყველა ეტაპზე;

– გავეცნოთ ფარმაცევტული ქიმიის ზოგადი პრინციპების რეალიზაციის გზები, როგორც ახალი პრეპარატების შექმნის დროს, ასევე მათი ხარისხის შეფასებისას;

– უზრუნველვყოთ სტუდენტების მიერ იმის გაგება, რომ წამლის ხარისხის ობიექტურად შეფასებისთვის განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს ანალიზის მეთოდის შერჩევას; რაც უფრო სწორად იქნება შერჩეული მეთოდი, მით მეტ და ზუსტ ინფორმაციას მივიღებთ სამკურნალო ნივთიერების იგივეობის, სიწმინდის და აქედან გამომდინარე, ფარმაკოლოგიური ეფექტურობის შესახებ.

– დავაუფლოთ სამკურნალო ნივთიერებათა ნომენკლატურას მათ საერთაშორისო არაპატენტურ სახელწოდებებს – გენერიკებს.

სახელმძღვანელოში სამკურნალო საშუალებები წარმოდგენილია საერთაშორისო არაპატენტური სახელწოდებით (სას).

წიგნი 2 ნაწილისაგან შედგება: I – ზოგადი ფარმაცევტული ქიმია და II – კერძო ფარმაცევტული ქიმია. ზოგად ნაწილში მოცემულია ზოგადი პრინციპები, კვლევის მეთოდები და ზოგადი მეთოდოლოგია. კერძო ნაწილი, თავის მხრივ, 4 თავს მოიცავს: პირველია არაორგანული სამკურნალო საშუალებანი, ხოლო ორგანული სამკურნალო ნივთიერებანი განხილულია 3 თავად: ალიფატური, არომატული და ჰეტეროციკლური.

კერძო ფარმაცევტული ქიმიის ძველ პროგრამებსა და სახელმძღვანელოებში ცალკე ნაწილი იყო „ბუნებრივი ნაერთები“, რომელიც აერთიანებდა ალკალოიდებს, გლიკოზიდებს, ვიტამინებს, ჰორმონებსა და ანტიბიოტიკებს. ახალში ასეთი თავები არ არის, ეს ნაერთები ქიმიური აგებულების მიხედვით არის კლასიფიცირებული.

წიგნი მთლიანად ახალი პროგრამის შესაბამისადაა შედგენილი, ე.ი. თანამედროვე ქიმიური კლასიფიკაციის მიხედვით. ვფიქრობთ, ეს სისტემა ხელს შეუწყობს მრავალრიცხოვანი ფაქტობრივი მასალის შესწავლას, მის საფუძვლიან ათვისებას.

სახელმძღვანელოში ასახულია სამკურნალო საშუალებათა ანალიზის თანამედროვე მეთოდების გამოყენების მდგომარეობა და მისი პერსპექტივები. შევეცადეთ ურთიერთკავშირსა და მთლიანობაში

წარმოედგინა: სამკურნალო საშუალებათა ქიმიური აგებულება, მათი ფიზიკური და ქიმიური თვისებები, წამლის ფორმები, მათი სტაბილურობა, სტანდარტიზაციისთვის გამოყენებული მეთოდები, სტანდარტიზაციის გზები, ქიმიური შეუთავსებლობა და სხვა პრაქტიკული საკითხები. სახელმძღვანელოში მნიშვნელოვანი ადგილი აქვს დათმობილი სამკურნალო ნივთიერებათა სტრუქტურასა და ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას შორის ურთიერთკავშირის კანონზომიერებებს, აგრეთვე მათ ფარმაკოკინეტიკურ თავისებურებებს.

ქართულ ენაზე ფარმაცევტული ქიმიის სახელმძღვანელო პირველად 1961 წელს გამოსცა მეცნიერების დამსახურებულმა მოღვაწემ პროფესორმა არისტარხ მშვიდობაძემ. მისი ნაყოფიერი შემოქმედებითი მუშაობის შედეგად 1968 წელს მეორედ, ხოლო 1980 წელს მესამედ გამოვიდა აღნიშნული წიგნი, რომელმაც დიდი სამსახური გაუწია ფარმაცევტთა კვალიფიციური კადრების მომზადებას.

ჩვენს მიერ 1992 წელს გამოცემული სახელმძღვანელო გადავამუშავეთ ბაკალავრების პროგრამის შესაბამისად და შევავსეთ ახალი მასალით.

ავტორი გულითად მადლობას უძღვნის თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ფარმაცევტული და ტოქსიკოლოგიური დეპარტამენტის ქიმიის თანამშრომლებს: ფარმაცევტულ მეცნიერებათა დოქტორებს მ.ჯორჯიკიას, ნ. სურმავას, თ. ჩიკვილაძეს, ლ. კუნჭულიას, ჰ. იორამაშვილს ნაწერის წაკითხვისა და შენიშვნებისთვის, ხელნაწერის ტექნიკურ გაფორმებაში დახმარებისთვის.

I. ზოგადი ფარმაცევტული ქიმია

ფარმაცევტული ქიმიის არსი და ამოცანები

ფარმაცევტული ქიმია, ანუ წამალთა ქიმია, მეცნიერების დარგია, რომელიც შეისწავლის სამკურნალო საშუალებათა მიღების მეთოდებს, ფიზიკურ და ქიმიურ თვისებებს, მათი სტანდარტიზაციისთვის საჭირო გამოკვლევის მეთოდებს, სამკურნალო ნივთიერებათა მოლეკულის სტრუქტურის, თვისებებისა და ფარმაკოლოგიური მოქმედების ურთიერთკავშირის თავისებურებებს, სტაბილურობას, შენახვის დროს შესაძლო გარდაქმნებს, ქიმიურ შეუთავსებლობას და ფარმაკოკინეტიკას.

უპირველეს ყოვლისა უნდა დავაზუსტოთ გამოყენებული ტერმინოლოგიის არსი თანამედროვე გაგებით; ტერმინში – **ფარმაკოლოგიური ნივთიერება** იგულისხმება ნივთიერება, რომელიც ფარმაკოლოგიური და ტოქსიკოლოგიური კვლევის პროცესშია და ჯერ არ არის ნებადართული კლინიკური გამოყენებისთვის.

სამკურნალო საშუალებაა ყველა ის ნივთიერება ან წამლის ფორმა, რომელიც ჯანდაცვის სამინისტროს მიერ (მინისტრის ბრძანებით) ნებადართულია მედიცინაში გამოყენებისთვის და შეტანილია ნომენკლატურაში. სხვა საშუალებების გამოყენება მედიცინაში კატეგორიულად აკრძალულია.

სამკურნალო ნივთიერება ეწოდება იმ ნივთიერებებს, რომელთაგანაც ამზადებენ სამკურნალო პრეპარატს, ანუ წამლის ფორმას. როგორც წესი, ეს ნივთიერებებიც ნებადართული უნდა იყოს მედიცინაში გამოყენებისთვის ჯანდაცვის სამინისტროს მიერ.

წამლის ფორმა – პრეპარატი ეწოდება კონკრეტულ დოზირებულ ფორმას (ტაბლეტს, დრაჟეს, საინიექციო ხსნარს, მალამოს და სხვა), რომელიც უშუალოდ არის გამოყენებული ავადმყოფის მკურნალობისთვის.

საჭიროა აღვნიშნოთ, რომ ადრე გამოცემულ სახელმძღვანელოებსა და სხვა ლიტერატურაში არ იყო დაცული პრეპარატის და სამკურნალო ნივთიერების ამგვარი არსი.

ფარმაცევტული ქიმიის კვლევის მეთოდებია **სინთეზი** და **ანალიზი**. დიალექტიკურად შეკავშირებული ეს ორი პროცესი

ერთიერთს ავსებს. სინთეზი და ანალიზი მძლავრი საშუალებებია ბუნებაში მიმდინარე მოვლენების არსის შესწავლისთვის.

ფარმაცევტული ქიმიის ამოცანების გადაწყვეტა ხორციელდება კვლევის ფიზიკური, ქიმიური და ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდების გამოყენებით და, აქედან გამომდინარე, უშუალო კავშირშია აღნიშნული ბაზისური მეცნიერების განვითარებასთან და საერთოდ მეცნიერულ-ტექნიკურ პროგრესთან.

ფარმაცევტული ქიმიის წინაშე მდგარი ამოცანების გადაწყვეტისთვის ფარმაცევტს აუცილებლად სჭირდება საფუძვლიანი ცოდნა ფიზიკაში, ქიმიასა და სამედიცინო-ბიოლოგიურ დისციპლინებში, აგრეთვე განათლება ფილოსოფიის საკითხებში, რადგან ფარმაცევტული ქიმია, ისევე როგორც სხვა ქიმიური მეცნიერებანი, სწავლობს მატერიის მოძრაობის ქიმიურ ფორმებს.

ფარმაცევტული ქიმია, სხვა მეცნიერებების მსგავსად, ვითარდება ბუნების კანონების შესაბამისად; მისი ჩამოყალიბება და განვითარება განხილული უნდა იყოს, როგორც ერთიანი, დიალექტიკური პროცესი სხვა ფარმაცევტულ, ქიმიურ და სამედიცინო-ბიოლოგიურ მეცნიერებებთან მთლიანობაში.

სპეციალურ ფარმაცევტულ დისციპლინებს შორის ფარმაცევტულ ქიმიას ცენტრალური ადგილი უკავია და მათ შორის ერთგვარ შემაკავშირებელ როლს ასრულებს. ეს იმით არის გამოწვეული, რომ სამკურნალო პრეპარატების ძირითადი ნომენკლატურა, მათი მიღების მეთოდები, სტრუქტურა და თვისებები, სტანდარტები, ფიზიკურ-ქიმიური კონსტანტები და სხვ. სწორედ ფარმაცევტულ ქიმიაში ისწავლება პირველად, სწორედ აქ ისმენს და ისიხლხორცებს ფარმაცევტი ბერძენი ფილოსოფოსი მედიკოსის ჰიპოკრატეს მცნებას – „არ ავნო“, თუ როგორ არის ეს მცნება დაკავშირებული წამლის ხარისხთან, როგორ უნდა დადგინდეს წამლის სტანდარტულობა – მისი ხარისხი.

ავადმყოფისთვის წამალი რომ გაეცეთ, სრულად დარწმუნებული უნდა ვიყოთ წამლის სინამდვილეში, კეთილხარისხოვნებაში, საწმინდეში (ე.ი. ხომ არ არის ვადაგასული, დაშლილი, გარდაქმნილი), დანიშნული დოზის სიზუსტესა და კომპონენტთა შეთავსებაში. მხოლოდ ამის შემდეგ შეიძლება გადაწყდეს წამლის ვარგისობის საკითხი.

სამკურნალო საშუალების ფიზიკურ და ქიმიურ თვისებებზეა დამოკიდებული მისი შენახვის პირობები და ვადები. ყველა ეს საკითხი ისწავლება ფარმაცევტული ქიმიის კურსში და, ბუნებრივია, ემყარება ისეთ ქიმიურ დისციპლინებს, როგორიცაა: არაორგანული, ორგანული, ანალიზური, ფიზიკური, კოლოიდური და ბიოლოგიური ქიმია. აღნიშნულ მეცნიერებათა ზოგად კანონებს ფარმაცევტული ქიმია იყენებს სამკურნალო საშუალებათა შესასწავლად.

ფარმაცევტული ქიმიის ძირითადი პრობლემებია: ა) სამკურნალო საშუალებათა ხარისხის შეფასებისთვის მეთოდების დამუშავება და სრულყოფა, რათა უზრუნველყოფილი იყოს მათი ეფექტურობა და უვნებლობა; ბ) არსებულზე ეფექტური და ნაკლებად ტოქსიკური ახალი სამკურნალო საშუალებების მიზანსწრაფული ძიება.

ამოცანები, რომლებიც დგას ფარმაცევტული ქიმიის წინაშე, შემდეგნაირად შეიძლება ჩამოვაყალიბოთ:

– სამკურნალო საშუალებათა მოლეკულის სტრუქტურას, ფიზიკურ-ქიმიურ თვისებებს, ფარმაკოლოგიურ ეფექტურობას შორის კავშირისა და კანონზომიერებების დადგენა;

– ამ კანონზომიერებათა საფუძველზე სასურველი ეფექტურობის სამკურნალო ნივთიერებათა ძიება;

– ახალი, ქიმიური სინთეზური და ბუნებრივი ნაერთების მიღება და გამოკვლევა (სკრინინგი); მოლეკულის ქიმიური მოდიფიცირებით – პროლონგირებული მოქმედების პრეპარატების შექმნა;

– სამკურნალო საშუალებათა სტანდარტების გაუმჯობესება, მათი ხარისხის შემოწმებისთვის ობიექტური, მაღალინფორმაციული მეთოდების შერჩევა-გამოყენებით;

– პრეპარატების ფარმაკოკინეტიკური კვლევისთვის ეფექტური მეთოდების დამუშავება და ფარმაკოკინეტიკური კვლევა;

– სამკურნალო საშუალებათა სტაბილურობის შესწავლა;

– მრავალკომპონენტიანი წამლის ფორმების ქიმიური შეთავსებულობის დადგენა.

ზემოაღნიშნული პრობლემებისა და ამოცანების გადაწყვეტისკენ არის მიმართული სამეცნიერო-კვლევითი მუშაობა ფარმაცევტული ქიმიის სფეროში. ფარმაცევტულ ქიმიას ცენტრალური ადგილი უკავია ფარმაცევტული ფაკულტეტის სპეციალურ დისციპლინებს შორის, მას

მჭიდრო კავშირი აქვს წამალთა ტექნოლოგიასთან, ტოქსიკოლოგიურ ქიმიასთან, ფარმაკოლოგიასა და ფარმაკოგნოზიასთან.

წამალთა ტექნოლოგიასთან ფარმაცევტულ ქიმიას აკავშირებს მრავალკომპონენტიან წამლის ფორმებში ქიმიური შეუთავსებლობის საკითხების გარკვევა, ქიმიური შეუთავსებლობის ზოგადი პრინციპული საკითხების ათვისება სამკურნალო ნივთიერებათა მოლეკულის აგებულებისა და ქიმიური თვისებების ცოდნის საფუძველზე ფარმაცევტული პრეპარატების სტანდარტიზაცია.

ტოქსიკოლოგიურ ქიმიასთან ფარმაცევტულ ქიმიას აკავშირებს კვლევის ობიექტები და მეთოდები, აგრეთვე ბიოლოგიურ სითხეებში პრეპარატებისა და მათი ბიოტრანსფორმაციის პროდუქტების განსაზღვრა.

ბევრი საერთო აქვს ფარმაცევტულ ქიმიას ფარმაკოლოგიასა და კლინიკურ ფარმაციასთან: ახალი სასურველი ეფექტურობისა და ნაკლებტოქსიკური სამკურნალო საშუალებების ძიება სტრუქტურული ანალოგების და მოლეკულის მიზანდასახული მოდიფიცირების გზით; პრეპარატის მოლეკულის აგებულებასა და ფარმაკოლოგიურ ეფექტურობას შორის კანონზომიერებების ზოგად თავისებურებათა ცოდნა; სამკურნალო საშუალებათა ფარმაკოკინეტიკა და ბიოტრანსფორმაციის ძირითადი ასპექტები.

ფარმაკოგნოზიასთან კავშირი ძირითადად განისაზღვრება იმით, რომ ზოგი სამკურნალო საშუალება მცენარეული წარმოშობისაა.

ფარმაცევტის ფორმირებაში ფარმაცევტული ქიმიის როლი მხოლოდ ზოგადი თეორიული საკითხებით არ ამოიწურება, იგი გამოყენებითი დისციპლინაა, ამზადებს სპეციალისტს – ფარმაკოქიმიკოს-ანალიტიკოსს, რომლის ამოცანაა წამლის ხარისხის განსაზღვრა, სტანდარტისადმი მისი შესაბამისობის დადგენა. ამდენად, ფარმაცევტული ქიმიის კურსის მიზანი იმაში მდგომარეობს, რომ სტუდენტს მისცეს კარგი პრაქტიკული მომზადება, შეასწავლოს კვლევის მეთოდები, განუვითაროს მეცნიერული აზროვნება.

ფარმაკოქიმიკოსი ექსპერტია წამლის ხარისხის შესწავლა-დადგენაში, იგი ემსახურება უკეთილშობილეს საქმეს – ადამიანის ჯანმრთელობას.

ფარმაცევტული ქიმიის განვითარების ძირითადი ისტორიული ეტაპები

ფარმაცევტული ქიმიის, როგორც მეცნიერული დისციპლინის, ისტორია XVI საუკუნის პირველი ნახევრიდან იწყება, როცა შვეიცარიელმა მედიკოსმა თეოფრასტ პარაცელსმა იატროქიმიის მეცნიერული სკოლა შექმნა. მაგრამ ვიდრე ფარმაცევტული ქიმია მეცნიერულ საფუძველზე დადგებოდა, მას წინ უძღოდა მრავალსაუკუნოვანი პერიოდი ცოდნის დაგროვებისა, რომლის საფუძველზე აღორძინდა და ჩამოყალიბდა მეცნიერული დარგი.

წამალთმცოდნეობის ისტორია უხსოვარი დროიდან მომდინარეობს. პირველყოფილი ადამიანები, ალბათ, გარემოში ინსტიქტურად ეძიებდნენ სამკურნალო საშუალებებს და ემპირიული გზით აგროვებდნენ გამოცდილებას, რომელსაც შთამომავლობას გადასცემდნენ; ასე გაჩნდნენ წამალთმცოდნენი, რომლებიც დაავადებულთა განკურნებისთვის იყენებდნენ მცენარეულ, ცხოველურ და მინერალურ ნედლეულს.

ბუნებრივია, იმდროინდელი მკურნალობა ემყარებოდა მხოლოდ ემპირიულ დაკვირვებათა მონაცემებს, ეს ეტაპი ხანგრძლივ ისტორიულ ეპოქას მოიცავს.

შემდგომ ეტაპზე მკურნალობის საიდუმლოებანი ხელთ იგდეს რელიგიური კულტის მსახურებმა და საავადმყოფოები სამონასტრო ქვეშეგდრომნი გახდნენ; მოგვები და ქურუმები ფლობდნენ სამკურნალო საშუალებათა საიდუმლოებას. ასე იყო ძველ ეგვიპტეში, საბერძნეთში, ასურეთ-ბაბილონში, ინდოეთში, ჩინეთსა და სხვა ქვეყნებში.

შემდგომ ეტაპზე სამკურნალო საქმე და წამალთმცოდნეობა ნაწილობრივ გადავიდა განსაკუთრებული კასტის ადამიანთა ხელში, რომელთაც მედიკოსები ეწოდებოდა. იმ დროის ზოგიერთმა გამოჩენილმა წარმომადგენელმა დიდი როლი შეასრულა მედიცინისა და ფარმაციის განვითარებაში. განსაკუთრებით აღსანიშნავია ბერძენი ფილოსოფოსი – ექიმი **ჰიპოკრატე** (ძვ. წ. აღ. 460-377 წწ.), რომელმაც დიდი სკოლა შექმნა, შეკრიბა სამედიცინო დაკვირვებანი და მისცა ფილოსოფიური განზოგადება. დაავადებას იგი ხსნიდა ადამიანის ორგანიზმში მიმდინარე ნორმალური პროცესების დარღვევით, დაავადებებს უკავშირებდა გარემო ფაქტორებისა და კლიმატის გავლენას.

ასევე ჰიპოკრატე ვერ გასცდა თავისი ეპოქის შეხედულებებს მკურნალობის შესახებ: იგი ფიქრობდა, რომ სამკურნალო მცენარეები მოქმედებს მთლიანად, ბუნებრივი სახით.

ჰიპოკრატემ თავი მოუყარა იმდროინდელ სამკურნალო საშუალებებს, მათი გამოყენების წესებს და მოიყვანა იგი სისტემაში წერილობითი სახით.

საბერძნეთის დაცემისა და რომის იმპერიის აღმავლობის ხანაში მედიცინისა და ფარმაციის განვითარების ცენტრმა რომში გადაინაცვლა. 129-201 წწ. აქ ცხოვრობდა და მოღვაწეობდა გამოჩენილი მკურნალი და წამალთმცოდნე კლავდიუს გალენი. იგი სამართლიანად არის აღიარებული ფარმაციის მამამთავრად, მან დაწერა წიგნები სამკურნალო საშუალებათა შესახებ, შემოიღო სამედიცინო პრაქტიკაში იმ დროისთვის ახალი წამლის ფორმები: ნაყენი, გამონაწვლილი, გამონაცემი და სხვ. ნაცვლად მთლიანად მცენარის ან მისი ნაწილებისა, რომლებითაც მანამდე სარგებლობდნენ. აღნიშნული წამლის ფორმებს გალენური პრეპარატები ეწოდება და მათ დღემდე იყენებენ მედიცინაში.

ცნობილი რომაელი ექიმი და ბოტანიკოსი **დიოსკორიდი** ცხოვრობდა და მოღვაწეობდა პირველ საუკუნეში. მან შექმნა კაპიტალური ნაშრომი სამკურნალო საშუალებათა შესახებ, რომელიც ითარგმნებოდა და გამოიცემოდა სხვადასხვა ენაზე საუკუნეების მანძილზე. დიოსკორიდის უმთავრესი სამკურნალო საშუალებებია მცენარეული ნედლეული.

ძველ ბერძენ ბუნებისმეტყველს, ფილოსოფოსსა და ბოტანიკოსს **თეოფრასტს** (ძვ. წ. აღ. 372-287 წწ.) დიდი ღვაწლი მიუძღვის სამკურნალო მცენარეების შესწავლაში. იგი ავტორია ცნობილი ტრაქტატისა „გამოკვლევები მცენარეების შესახებ“, რომელიც თარგმნილია ბევრ ენაზე.

წამალთმცოდნეობის განვითარებაში მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანა დიდმა ტაჯიკმა მეცნიერმა **ავიცენამ** (980-1037 წწ.). მისი „საექიმო ხელოვნების კანონის“ ხუთი წიგნიდან მეორე მოიცავს მარტივ სამკურნალო საშუალებებს, ხოლო მეხუთე – რთული შენამზადების აღწერას. ავიცენა სამედიცინო პრაქტიკაში ფართოდ იყენებდა მცენარეულ, ცხოველურ და მინერალურ სამკურნალო საშუალებებს,

ეთერზეთებს, ფისებს, აგრეთვე ოქროს, ვერცხლის, ვერცხლისწყლის, ტყვიის, არსენიკუმის და სხვა მარილებს.

ქართულ ფარმაციას მრავალსაუკუნოვანი, მდიდარი ისტორია და სახელოვანი ტრადიციები აქვს. ქართულ ეპოსში – „ამირანიანი", რომელიც ძველი წელთაღრიცხვის II ათასწლეულს ეკუთვნის, მითითებულია მცენარეებისა და მინერალური წყლების სამკურნალო თვისებებსა და მათი გამოფენის მეთოდებზე.

XIII-XII საუკუნეებში ჩვენ წელთაღრიცხვამდე კოლხეთსა და იბერიაში მედიცინა საკმაოდ მაღალ დონეზე იდგა. იცნობდნენ სამკურნალო საშუალებებს და ეწეოდნენ სამკურნალო მცენარეების მოშენებას. **კოლხეთის მეფის აიეტის დის ჰეკატესა და ქალიშვილის მედეას** სახელებთანაა დაკავშირებული ყველაზე ადრეული მითითება „სისხლის გადასხმისა" და „გაახალგაზრდავების" შესახებ. კოლხეთი და იბერია ცნობილი იყო, როგორც უნიკალური სამკურნალო საშუალებების და შხამების მცოდნე მხარე.

საქვეყნოდ არის ცნობილი პონტოს მეფის მითრიდატე პონტოელის (ძვ. წელთაღ. 132 – 64 წწ.) შხამები. მან გამოიმუშავა იმუნიტეტი საკუთარ ორგანიზმში, მოწამლისგან თავდაცვის მიზნით. მითრიდატემ შემოიღო ფართოდ ცნობილი სამკურნალო საშუალება მითრიდატუმი.

ადრეფეოდალურ საქართველოში (V-X ს.ს.) ვითარდება მედიცინა. სამკურნალო საქმიანობას ეწევიან ქართული სამონასტრო ცენტრები – ქართული ლავრა საბაწმინდა, ხანძთის სავანე, ვარძიისა და ვანისთავის მონასტრები და სხვ.

სამკურნალო და სამედიცინო ლიტერატურულ საქმიანობას ეწეოდნენ იმ დროის გამოჩენილი მოღვაწეები: **მარტვილი საბაწმინდელი (VI ს.), იოანე ზედაზნელი, აბიბო ნეკრესელი, შიო მღვიმელი (VI ს.), ილარიონ ქართველი (IX ს.), გრიგოლ და ეპიფანე ხანძთელები (VIII- IX ს.ს.)** და სხვ.

საქართველოს მედიცინის ისტორიაში, ისე როგორც საერთოდ, საქართველოს ისტორიაში, განსაკუთრებული ადგილი უკავია კლასიკურ ხანას (XI-XIII საუკუნეები). ამ პერიოდში შეიქმნა პრაქტიკული მედიცინის დირსშესანიშნავი ძეგლები: **ქანანელის – „უსწორო კარაბადინი" (XI ს.), ხოჯათყოფილის – „წიგნი სააქიმოი" (XIII ს.).**

ამ წიგნებში თანამედროვე მედიცინის თითქმის ყველა სპეციალისტს შეუძლია მოძებნოს საინტერესო ცნობები ანატომიისა და ფიზიოლოგიის, პროფილაქტიკის, ჰიგიენის, თერაპიასა და სამკურნალო საშუალებათა შესახებ; განსაკუთრებით ფართოდ არის წარმოდგენილი სამკურნალო საშუალებანი და წამლის ფორმები. ამ ცნობების სისწორეზე განცვიფრებას იწვევს და ბევრი რამ მოსაფიქრებელი საგანია.

გელათის მონასტერთან იყო საავადმყოფო, აქაურ აკადემიაში ასწავლიდნენ მედიცინას, მასწავლებლებად იყვნენ **იოანე პეტრიწი და არსენ იყალთოელი.**

საქართველოს აღორძინების ხანის უმნიშვნელოვანესი სამედიცინო ძეგლებია **ზაზა ფანასკერტელის** „სამკურნალო წიგნი" და **დავით ბაგრატიონის** „იადიგარ დაუდი". აქ ჩამოთვლილი წიგნები უნიკალური ძეგლებია ქართული მედიცინისა და ფარმაციის ისტორიისა. მათ დღემდე არ დაუკარგავთ მეცნიერული და პრაქტიკული მნიშვნელობა. ამ წიგნებში ბევრი რამ არის საყურადღებო და მეცნიერულად შესასწავლი. განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს გამოჩენილ მედიკოსთა ფილოსოფიური შემეცნება.

ჩვენ ძალიან მოკლედ ვთქვით ფარმაცევტული ქიმიის აღორძინების წინა პერიოდზე, იმის შესახებ, თუ როგორ გროვდებოდა ცოდნა და მასალა ახალი მეცნიერების ჩამოყალიბებისთვის. ახლა კი განვიხილოთ ფარმაცევტული ქიმიის განვითარების ეტაპები.

XVI საუკუნეში ალქიმია შეიცვალა იატროქიმიით (სამკურნალო ქიმია). მეცნიერების განვითარების ამ ეტაპზე ცხოვრებამ წამოჭრა საკითხი, რათა ქიმია ჩამდგარიყო მედიცინის სამსახურში; ქიმიური საერთები უფრო ფართოდ ყოფილიყო გამოყენებული დაავადებულთა მკურნალობისთვის. შვეიცარიელმა ექიმმა **თეოფრასტ პარაცელსმა** (1493-1541 წწ.) ქიმიის ამ ახალ მიმართულებას იატროქიმია უწოდა და სწორედ ეს არის არსებითად წამალთა ქიმია, ანუ ფარმაცევტული ქიმია.

პარაცელსს იატროქიმიის ძირითად ამოცანად სიცოცხლის მოვლენების ახსნა მიაჩნდა. მისი შეხედულებით, ფიზიოლოგიური მოვლენების საფუძველს ქიმიური მოვლენები შეადგენს და ავადმყოფობა ქიმიური წონასწორობის შეცვლით – ნივთიერებათა ცვლის დარღვევით არის განპირობებული. ამიტომ ორგანიზმში

დარღვეული ნივთიერებათა ცვლის აღსადგენად პარაცელსი ფართოდ სარგებლობდა სამკურნალოდ იმ დროს ცნობილი ქიმიური შენაერთებით: სტიბიუმის, ტყვიის, სპილენძის, რკინის, არსენიკუმის, ვერცხლისწყლის და სხვათა ნაერთებით.

ამ დროს ქიმიური ნაერთების, როგორც სამკურნალო საშუალების მიღება და გამოკვლევა, აფთიაქებში იყო კონცენტრირებული, აქვე ხდებოდა ტექნოლოგიური პროცესებისა და ანალიზის მეთოდების დამუშავება. იატროქიმიის პერიოდში აფთიაქი სამეცნიერო-კვლევითი ლაბორატორიის ფუნქციასაც ასრულებდა, რასაც მოჰყვა ფარმაცევტული ანალიზის შექმნა-განვითარება. ამგვარად, იატროქიმიაში ჩაისახა და სწრაფად განვითარდა ფარმაცევტული ქიმია.

XVII საუკუნის მეორე ნახევარში იწყება ქიმიისა და ქიმიური მრეწველობის ინტენსიური განვითარება. თავი იჩინა ახალმა ფაქტებმა და თეორიებმა, მათ შორის ფლოგისტონის თეორიამ, რომლის მამამთავრები იყვნენ **იოჰან ბესერი** (1635-1682) და **გიორგი შტალი** (1660-1735). მათი შეხედულებით რთული ნივთიერება შეიცავს ფლოგისტონს, რომელიც იწვის.

მიხეილ ლომონოსოვმა (1711-1675) ექსპერიმენტულად დაამტკიცა, რომ წვისა და ჟანგვის პროცესში წამყვან როლს ჰაერი ასრულებს, რომ წვა ქიმიური პროცესია, რომელშიც მონაწილეობს ჰაერის ჟანგბადი. ანალოგიური დასკვნა გააკეთა ფრანგმა ქიმიკოსმა **ლავუაზიემ. მიხეილ ლომონოსოვის** მეცნიერულმა გამოკვლევებმა დიდი ზეგავლენა მოახდინა ფარმაცევტული ქიმიის განვითარებაზე. ლომონოსოვი განსაკუთრებულ მნიშვნელობას ანიჭებდა მედიცინაში ქიმიის როლს.

XVIII საუკუნის მეორე ნახევარს ახასიათებს ორგანული ქიმიის არაჩვეულებრივი განვითარება, რამაც, თავის მხრივ, ხელი შეუწყო ფარმაციის წინსვლას. ფარმაცევტები გვევლინებიან ახალ აღმოჩენათა ავტორებად ქიმიაში. შვედმა ფარმაცევტმა **ჯ. შეელემ** (1742-1786) გამოყო სუფთა სახით ღვინისმჟავა, აღმოაჩინა სხვადასხვა ორგანული მჟავა: ლიმონ-ვაშლ-რძე-გალ- და მჟაუნმჟავა, აგრეთვე შარდოვანა, გლიცერინი, ქლორი, მანგანუმი, ციანწყალბადმჟავა. შეელემ პირველმა მიიღო უანგბადი.

პარიზის ფარმაცევტული სკოლის დირექტორმა **ნ. ვოკელენმა** (1763-1829) აღმოაჩინა ელემენტები: ქრომი, ბერილიუმი, პალადიუმი და

ოსმიუმი. აფთიაქის მეპატრონე **კურტუამ** (1777-1836) აღმოაჩინა იოდი. ფრანგმა ფარმაცევტმა **სეგენმა** 1804 წელს ამფიონიდან გამოყო რქნიკური მორფინი, ხოლო გერმანელმა **სერტიურნერმა** 1906 წელს მიიღო სუფთა მორფინი. ხარკოვის უნივერსიტეტის პროფესორმა **გიზემ** 1816 წელს ქინაქინის ხის ქერქიდან გამოყო ქინაქინი. 1818-20 წლებში ფრანგმა ფარმაცევტებმა **პელტიემ და კავენტუმ** გამოყვეს ქინაქინი, სტრიქნინი, ბრუცინი და სხვ.

მოყვანილი მაგალითებიდან ჩანს, რომ აფთიაქებმა დიდი როლი შეასრულეს ფარმაცევტული ქიმიის ჩასახვასა და განვითარებაში.

მ. ლომონოსოვის შემოქმედება მჭიდროდ არის დაკავშირებული სამამულო ქიმიის, ფარმაციისა და ზოგადად მედიცინის განვითარებასთან. მან საფუძველი ჩაუყარა რაოდენობრივ ანალიზს ანალიზურ ქიმიაში.

დ. მენდელეევის (1834-1907) უდიდესი აღმოჩენაა პერიოდულობის კანონი, რომლის საფუძველზე მანვე შექმნა ელემენტთა პერიოდული სისტემა, რომელმაც ერთიან სისტემაში მოიყვანა ქიმიური ელემენტები და მათი ნაერთები. ამასთან, დ. მენდელეევმა იწინასწარმეტყველა ახალი, ჯერ კიდევ უცნობი ელემენტები და მათი თვისებები. ცნობილია, რომ დ. მენდელეევის წინასწარმეტყველება დადასტურდა.

XX ს. ოციან წლებში ჩამოყალიბდა უმაღლესი ფარმაცევტული სასწავლებლები პეტროგრადში, მოსკოვში, უკრაინაში, საქართველოში, აზერბაიჯანში და სხვ. აღნიშნულ სამეცნიერო დაწესებულებებს ხელმძღვანელობდნენ ფარმაციის გამოჩენილი მოღვაწენი, რომელნიც ყველა ძალისხმევას ახმარდნენ მათ წინაშე მდგარი ამოცანების წარმატებით გადაწყვეტისთვის.

საკავშირო სამეცნიერო-კვლევითი ქიმიურ-ფარმაცევტული ინსტიტუტის თანამშრომლებმა ო. მაგიდსონის ხელმძღვანელობით დაამუშავეს იოდის მიღების ტექნოლოგია ნავთობის ბუდობების მიწისქვეშა წყლებიდან, რითაც ჩვენი ქვეყანა განთავისუფლდა იოდის იმპორტისაგან. ო. მაგიდსონმა, მ. რებცოვმა და მათმა თანამშრომლებმა სინთეზით მიიღეს სხვადასხვა ანტიმალარიული პრეპარატი, სულფანილამიდები; მ. შუკინას, მ. რუბცოვისა და სხვების გამოკვლევებთან არის დაკავშირებული იზონიკოტინმჟავას ნაერთი, ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო საშუალებათა სინთეზი.

სამკურნალო პრეპარატების სინთეზისა და მათი ფარმაკოლოგიური შესწავლის საქმეში ნაყოფიერი სამეცნიერო მუშაობა ტარდებოდა და ტარდება მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიისა და სამედიცინო მრეწველობის სამინისტროს სისტემის სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტებში.

სამედიცინო მეცნიერებათა აკადემიის ფარმაკოლოგიის ინსტიტუტში შეიქმნა ახალი ეფექტური ანტიარიტმიული და ანტიანგინური პრეპარატები, აგრეთვე ფსიქოტროპული სამკურნალო საშუალებანი (ვ. ზაკუსოვი, ნ. კაეერინა, გ. სკოლდინოვი და სხვ.).

საბჭოთა კავშირის სამედიცინო მრეწველობის სამინისტროს ანტიბიოტიკების ინსტიტუტში მიიღეს ანტიბიოტიკური პრეპარატი, რომლებიც აითვისა მრეწველობამ.

ფარმაცევტული ქიმიის განვითარებაში დიდი წვლილი შეიტანეს ფარმაცევტული ინსტიტუტებისა და სამედიცინო ინსტიტუტთა ფარმაცევტული ფაკულტეტების ფარმაცევტული ქიმიის კათედრებმა (მოსკოვი, პეტროგრადი, ხარკოვი, ლეოვი, თბილისი, პიატიგორსკი, ტაშკენტი, ბაქო, რიგა, კაუნასი, ტალინი, პერმი, რიაზანი, კურსკი და სხვა) მეცნიერული და პრაქტიკული კადრების აღზრდის, სახელმძღვანელოებისა და მონოგრაფიების დაწერა-გამოცემისა და საერთოდ მეცნიერების განვითარების საქმეში თვალსაჩინო წვლილი შეიტანეს გამოჩენილმა მეცნიერებმა და პედაგოგებმა: პ. სენოვმა, ი. ფიალკოვმა, ბ. ბროდსკიმ, ი. ქუთათელაძემ, ნ. მასხულიამ, ა. მშვიდობაძემ, ნ. ტურკევიჩმა, ა. ხალეცკიმ, ა. არზამასცევმა, ი. პერელმანმა და სხვ.

ახალი სამკურნალო საშუალებების მიღებისა და გამოკვლევის მხრივ მნიშვნელოვანი მუშაობა ჩატარდა საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტში (ი. ქუთათელაძე და ნ. მასხულია), ლატვიის მეცნიერებათა აკადემიის ორგანული სინთეზის ინსტიტუტში (ს. გილერი), აგრეთვე სამკურნალო საშუალებათა ქიმიისა და ტექნოლოგიის საკავშირო სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტში.

1922 წელს თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის სამედიცინო ფაკულტეტთან შეიქმნა ფარმაცევტული განყოფილება, ხოლო 1937 წელს ჩამოყალიბდა ფარმაცევტული ინსტიტუტი, შეიქმნა პროფილური კათედრები ფარმაცევტული ქიმიის, წამალთა ტექნოლოგიის, ფარმაკოგნოზიის. ამჟამად თბილისის სამედიცინო უნივერსიტეტის ფარმაცევტული ფაკულტეტი.

1932 წელს ჩამოყალიბდა ფარმაკოქიმიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, რომელიც ამჟამად საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის სისტემაშია და მისი დამაარსებლის აკადემიკოს ი. ქუთათელაძის სახელს ატარებს. ინსტიტუტი ეწევა კვლევას სამკურნალო მცენარეთა გამოკვლევებისა და შესწავლის საკითხებზე.

საქართველოში ფარმაცევტული კადრების აღზრდაში, მეცნიერებისა და მრეწველობის განვითარებაში დიდი ღვაწლი მიუძღვით აკადემიკოსებს: იოველ ქუთათელაძეს და ვლადიმერ ასათიანს, პროფესორებს ნიკოლოზ მასხულიას, პავლე ჭუმბურიძეს, ვალერიან შიოლაძეს, არისტარხ მშვიდობაძეს, აგრეთვე მათ მოწაფეებს.

საქართველოს დამოუკიდებელ სახელმწიფოდ გამოცხადების შემდეგ, არსებითად შეიცვალა ქვეყნის პოლიტიკური და ეკონომიკური ცხოვრება. მოხდა ფარმაცევტული საწარმოების და დაწესებულებათა პრივატიზაცია, ამოქმედდა ახალი ფარმაცევტული საწარმოები. ახლებურად განვითარდა სამკურნალო საშუალებათა იმპორტი. სახელმწიფო სისტემაში დარჩა საუნივერსიტეტო განათლება. ფარმაცევტული კადრების მომზადება ამჟამად მიმდინარეობს როგორც სახელმწიფო უმაღლეს დაწესებულებებში, აგრეთვე კერძო ინსტიტუტებში. გადავედით ფარმაცევტული კადრების მომზადების ახალ სისტემაზე: ფარმაციის ბაკალავრი, ფარმაციის მაგისტრი და ფარმაციის დოქტორი. იმგვარად, როგორც ევროპის ქვეყნებშია ფარმაცევტული კადრების მზადება.

მნიშვნელოვნად შეიცვლება სინთეზური პრეპარატების, აგრეთვე ანტიბიოტიკების, ჰორმონების, ვიტამინებისა და მათი სინთეზური ანალოგების ნომენკლატურა. გაფართოვდება ფერმენტების, ამინომჟავების, ცხოველური და მცენარეული წარმოშობის სხვა პრეპარატთა ნომენკლატურა. დაინერგება ახალი სამკურნალო საშუალებანი: ვირუსულ დაავადებათა საწინააღმდეგო (ინტერფერონები და სინთეზური ვაქცინები), ავთვისებიანი სიმსივნეების სამკურნალო (მონოკლონური ანტისხეულები), იმუნო-მოდულატორები (ინტერლეიკინები), ნატიური ნივთიერებები (ენდორფინები, ენკეფალინები და სხვ.), გუნებაგანწყობაზე მოქმედი და გამაუტკივარებელი საშუალებანი, ნერვული სისტემის მედიატორები, ნეიროტროპული ჰორმონები, პროსტაგლანდინები და სხვ. როგორც ჩანს, მომავალში სამკურნალო საშუალებათა

„ინტერბიზნესი" ს. ლტდ

შორის უპირატესობა ბუნებრივ ნაერთებს მიეცემა, ამასთან, უნდა გადაწყდეს მათი სინთეზური გზით წარმოება.

სამკურნალო საშუალებათა კლასიფიკაციის მეთოდოლოგიური საფუძვლები და პრინციპები (ქიმიური და ფარმაკოლოგიური)

სამკურნალო საშუალებათა კლასიფიკაციას დიდი მნიშვნელობა აქვს ფარმაცევტის და ექიმისთვის; იგი მათ ეხმარება პრეპარატის შესახებ ინფორმაციის ათვისებაში, სისტემაში მოყვანასა და საერთოდ ამ სფეროში ცოდნის ჰორიზონტის გაფართოებაში. კლასიფიკაციის გარეშე შეუძლებელია სწორი ორიენტირება სამკურნალო საშუალებათა უზარმაზარ არსენალში (მსოფლიოს ფარმაცევტული მრეწველობა ამჟამად 200-ზე მეტ სახელწოდების სამკურნალო საშუალებას აწარმოებს). ისიც უნდა გავითვალისწინოთ, რომ პრეპარატების ნომენკლატურა სწრაფად იცვლება, რაც უფრო ართულებს ცალკეული პრეპარატის სტრუქტურისა და თვისებების დამახსოვრებას. კლასიფიკაცია საშუალებას იძლევა სისტემაში მოვიყვანოთ მრავალრიცხოვანი სამკურნალო საშუალებანი.

სამკურნალო საშუალებათა კლასიფიკაციის ორი ძირითადი პრინციპია გამოყენებული: ქიმიური და ფარმაკოლოგიური. ზოგჯერ მიმართავენ შერეულ კლასიფიკაციასაც.

1. ფ ა რ მ ა კ ო ლ ო გ ი უ რ ი კ ლ ა ს ი ფ ი კ ა ც ი ი ს საფუძველია პრეპარატის ფარმაკოლოგიური მოქმედება. იმის მიხედვით, თუ რა სისტემებზე, პროცესებსა ან ორგანოებზე მოქმედებს პრეპარატი, არჩევენ: საგულე, ნერვულ სისტემაზე მოქმედ, საძილე, საანესთეზიო, ტკივილგამაყუჩებელ, დიურეზულ, ანტიარიტმიულ და სხვ. საშუალებებს. ამგვარი კლასიფიკაციით ფარმაკოლოგები და კლინიცისტები სარგებლობენ.

2. ქ ი მ ი უ რ ი კ ლ ა ს ი ფ ი კ ა ც ი ი ს საფუძველია ქიმიური აგებულება და ქიმიური თვისებები. მაგალითად, პრეპარატი შეიძლება იყოს ალიფატური, არომატული ან ჰეტეროციკლური ჯგუფის. ანდა პრეპარატებს ჰყოფენ უფრო კონკრეტულ ჯგუფებად: სალიცილატებად, სულფანილამიდებად, პარაამინობენზოეს მჟავას ეთერებად, ქინოლინის, ფენოთიაზინის თუ ბენზოდიაზეპინის წარმოებულებად და სხვ. ასეთი კლასიფიკაცია მიღებულია ფარმაცევტულ ქიმიაში.

ფარმაცევტული ქიმიის სასწავლო პროგრამა მთლიანად ქიმიური კლასიფიკაციის პრინციპს ემყარება: უარყოფილია წინანდელი დაჯგუფებანი: ალკალოიდები, გლიკოზიდები, ვიტამინები, ანტიბიოტიკები და ჰორმონები. ასეთი დაჯგუფება დარჩა ფარმაკოგნოზიაში. ქიმიურად მსგავსი ნაერთები ყოველთვის არ ავლენს ერთნაირ ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას, არის შემთხვევები, როდესაც სტერეოიზომერებიც კი სრულიად განსხვავებულად მოქმედებს.

ორიენტ კლასიფიკაციას აქვს ნაკლი. ფარმაკოლოგიური კლასიფიკაციის ნაკლი ის არის, რომ მსგავსი ფარმაკოლოგიური მოქმედების ჯგუფებში ხშირად ვხვდებით სხვადასხვა ქიმიური აგებულების ნივთიერებებს; მაგალითად, გულის მოქმედების სტიმულიატორებში გაერთიანებულია: ალკალოიდები (კოფეინი, სტრიქნინი; სინთეზური, სხვადასხვა სტრუქტურის ნაერთები – კორაზოლი, კორდიამინი); ტერპენების წარმომადგენელი (ქაფური); სტეროიდული გლიკოზიდები და სხვ. ამ კლასიფიკაციაში ხშირად დარღვეულია პრინციპი – ერთ ჯგუფში გაერთიანებული პრეპარატები მოქმედებს სხვადასხვა სისტემასა ან ორგანოებზე, მაგალითად, კოფეინი მოქმედებს არა მარტო გულის მუშაობაზე, აგრეთვე ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზეც, ამ დროს იგი საგულე საშუალებათა ჯგუფშია.

ქიმიური კლასიფიკაციის ნაკლია ის, რომ ქიმიური აგებულებით მსგავსი ნივთიერებანი ზოგჯერ სრულიად განსხვავებულ ფიზიოლოგიურ მოქმედებას ავლენს.

აღნიშნული მიზეზების გამო დღემდე ზოგი ავტორი იყენებს შ ე რ ე უ ლ კ ლ ა ს ი ფ ი კ ა ც ი ა ს, ამ დროს მხედველობაშია მიღებული როგორც ერთი, ისე მეორე კლასიფიკაციის ნიშნები. თუ წინათ ფარმაკოლოგიურ კლასიფიკაციას ანიჭებდნენ უპირატესობას, ახლა თანდათან ქიმიური კლასიფიკაცია გეელინება ძირითადად. ამასთან ქიმიური კლასიფიკაცია საშუალებას იძლევა დავადგინოთ კავშირი და კანონზომიერება მოლეკულის სტრუქტურასა და ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას შორის.

მეცნიერების განვითარების თანამედროვე დონეზე, როგორც წესი, ცნობილი უნდა იყოს ყველა სამკურნალო საშუალების ქიმიური აგებულება სტრუქტურული ფორმულა, დამუშავებული იყოს სახელმწიფო სტანდარტი. ეს მოთხოვნა ეხება ახალ სამკურნალო საშუალებებსაც.

ფარმაკოლოგიური ნივთიერება რომ სამკურნალო საშუალებათა რეესტრში იქნას შეტანილი, საჭიროა მისი ხანგრძლივი მეცნიერული გამოკვლევა, კერძოდ: ქიმიურ-ლაბორატორიული კვლევა, ეფექტურობისა და უვნებლობის გამოკვლევა ექსპერიმენტში, ქიმიურ-ტექნოლოგიური დამუშავება, სტანდარტიზაცია, კლინიკური აპრობაცია, აგრეთვე ფარმაკოლოგიური კომიტეტის გადაწყვეტილება და მინისტრის ბრძანება მედიცინაში გამოყენების ნებართვის შესახებ. მხოლოდ ამ რთული გამოცდის გზის წარმატებით გავლის შემდეგ შეიძლება ფარმაკოლოგიურ ნივთიერებას დაერქვას სამკურნალო საშუალება. სამკურნალო საშუალებათა სახელმწიფო რეესტრში შეტანისთვის აუცილებელია ახალი საშუალება დაინერგოს მრეწველობაში. სახელმწიფო რეესტრში მხოლოდ ის სამკურნალო საშუალებანია შეტანილი, რომელთაც სამრეწველო საწარმოები ამზადებენ.

ჯანდაცვის სამინისტროს პრინციპული მიდგომა მედიცინაში ახალი სამკურნალო საშუალების გამოყენების ნებადართვის შესახებ იმაში მდგომარეობს, რომ ახალი სამკურნალო საშუალება უფრო ეფექტური და უვნებელი უნდა იყოს, ვიდრე ამჟამად გამოყენებული. თანაბარი ფარმაკოლოგიური ეფექტურობის პირობებში განსაზღვრული მნიშვნელობა აქვს ეკონომიკურ ფაქტორს.

ამჟამად ჩვენს და სხვა ქვეყნებშიც, განსაკუთრებული ყურადღებით და სიფრთხილით ეკიდებიან ახალი სამკურნალო საშუალებების შესწავლას, მათ კომპლექსურ გამოკვლევას, განსაკუთრებით ტოქსიკური და თანაეფექტების დადგენას ექსპერიმენტსა და კლინიკაში, რათა ენება არ მივაყენოთ ავადმყოფს. ახალი პრეპარატის შესწავლა-დანერგვა დაახლოებით 10 წელი გრძელდება და სპეციალურ დაფინანსებას საჭიროებს.

მიუხედავად მრავალსაფეხურებრივი კომპლექსური კვლევისა, ახალი პრეპარატის ფართო გამოყენების შემდეგ ზოგჯერ ვლინდება არასასურველი თანამოვლენები. ამიტომ ახალი პრეპარატების დარეგისტრირების დროს განსაკუთრებული სიფრთხილე და პასუხისმგებლობაა საჭირო.

სამკურნალო საშუალებათა სახელწოდებანი

სამკურნალო საშუალებათა სახელწოდებები რამოდენიმე სახისაა: **ქიმიური, საერთაშორისო არაპატენტური, გენერიული და საფირმო ანუ პატენტური.**

ქიმიური სახელწოდებანი უშუალოდ ქიმიური აგებულებიდან, სტრუქტურიდან გამომდინარეობს, იგი დიდ ინფორმაციას იძლევა საერთის (განსაკუთრებით ორგანული ნივთიერების) აღნაგობის და თვისებების შესახებ. მაგალითად: მენთოლის ქიმიური სახელწოდებაა – 2-იზოპროპილ, 5-მეთილციკლოჰექსანოლ-1; გლუკოზის – α-*D*-გლიკოპირანოზის მონოჰიდრატი; ქლორამფენიკოლის ქიმიური სახელია – D-(–)– ტრეო-პარანიტროფენილ-2-დიქლორაცეტილამინო პროპანდიოლი 1, 3 და სხვ. ქიმიური სახელწოდების მიხედვით შეიძლება დავხატოთ სტრუქტურული ფორმულა.

საერთაშორისო არაპატენტური სახელწოდება, იურიდიული სახელია, რომელსაც ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია ანიჭებს სუბსტანციას. ეს სახელწოდება სინთეზური ნაერთებისათვის გამომდინარეობს ქიმიური აგებულებიდან, ქიმიური სახელწოდების შემოკლებული ფორმაა. მაგრამ ბუნებრივი ნაერთების შემთხვევაში შენარჩუნებულია ძველი კარგად ცნობილი სახელები. მაგალითად ალკალოიდების, გლიკოზიდების, ანტიბიოტიკების, ვიტამინების, ორგანული მჟავების და სხვა შემთხვევებში: კოფეინი, მორფინი, ატროპინი, დიგოქსინი, ასკორბინის მჟავა, მენთოლი, გლუკოზა და სხვა, გენერიულია და ამავე დროს საერთაშორისო.

სინთეზური ნაერთების შემთხვევაში საერთაშორისო არაპატენტური სახელწოდება მოლეკულის სტრუქტურასთან მჭიდრო კავშირშია: აცეტილსალიცილ მჟავა ანუ ასპირინი, 1,1,1 – ტრიფტორ, 2-ქლორ, 2-ბრომ ეთანი ანუ ჰალოტანი; 1-ფენილ, 2,3-დიმეთილ 4-დიმეთილ ამინო პირაზოლონ-5 ანუ ამიდოპირინი; 5,5′ დიეთილ ბარბიტურის მჟავა – ნატრიუმი ანუ ბარბიტალ-ნატრიუმი და სხვები. საერთაშორისო არაპატენტური სახელწოდებანი შემოკლებით გამოისახება ასე (სას).

გენერიული სახელწოდება უმთავრესად იგივეა, რაც საერთაშორისო არაპატენტური. იშვიათად განსხვავდებიან ერთიმეორისაგან. მაგალითად: გერმანელები თვლიან, რომ ასპირინი გენერიულიც არის და საერთაშორისო არაპატენტურიც, ხოლო ჯანდაცვის მსოფლიო

ორგანიზაცია ამტკიცებს, რომ საერთაშორისო არაპატენტური მხოლოდ – აცეტილსალიცილის მჟავაა და არა ასპირინი.

საფირმო სახელწოდება, როგორც სახელი გვიჩვენებს ფირმის მიერ გამოშვებული წამლის ფორმის (პრეპარატის) დაპატენტებული დასახელებაა, მასზე პატენტი გაიცა და თუ სხვა ფირმა მოინდომებს იგივე სახელწოდებით ამ პრეპარატის წარმოებას, პატენტი უნდა შეისყიდოს ან სხვა სახელწოდებით აწარმოოს გამოშვება.

საფირმო სახელწოდებანი, ტრანსკრიპციით მსგავსია ერთიმეორისა ან საერთაშორისო არაპატენტურთან. საფირმო სახელწოდებანი მრავალია, ზოგჯერ ერთი სუბსტანციისაგან იწარმოება 50-100 პრეპარატი, ყველა მათგანის დამახსოვრება შეუძლებელია. სუბსტანციების ნომენკლატურა ძირითადად საერთაშორისო არაპატენტურია. ამ სახელმძღვანელოში საერთაშორისო არაპატენტური სახელწოდებანი პირველ სტრიქონზეა მუქი შრიფტით, იქვეა შესაბამისი ლათინური სახელი.

სახელწოდება – „ორიგინალური პროდუქტი“ ეწოდება პირველად სინთეზირებულ ორიგინალურ პროდუქტს, რომელსაც გაველილი აქვს კლინიკამდელი და კლინიკური გამოკვლევების სრული ციკლი და ნებადართულია მედიცინაში გამოყენებისათვის.

„ორიგინალური პროდუქტის“ მწარმოებელი კომპანია იღებს პატენტს პრეპარატის წარმოებასა და გაყიდვაზე.

პატენტის მოქმედების ვადის გასვლის შემდეგ, პროდუქტი ხდება – საერთაშორისო საკუთრება. ამ პროდუქტებს უწოდებენ – გენერიკულ პრეპარატებს – ჯენერიკებს. დღესდღეობით სწორედ გენერიკული პრეპარატები წარმოადგენენ ძირითად სამკურნალო საშუალებათა არსენალს, რადგან ისინი უფრო იაფია.

გენერიკული პრეპარატების ჩამონათვალს ამტკიცებს ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია.

ორიგინალური პრეპარატების შეფუთვაზე საფირმო სახელწოდებასთან ერთად იწერება საერთაშორისო არაპატენტური სახელწოდებაც.

ზოგჯერ იყენებენ აგრეთვე ტერმინს – „ორიგინალური საფირმო სახელწოდება“. იგი არ უნდა აურიოთ ტერმინში „ორიგინალური პროდუქტი“.

სამკურნალო საშუალებათა ძიების განვითარება

ფარმაცევტული ქიმიის, როგორც მეცნიერების, ერთ-ერთი მთავარი პრობლემაა ახალ სამკურნალო საშუალებათა შექმნა და მათი სტანდარტიზაცია.

ახალი სამკურნალო საშუალებების შექმნა, რომლებიც, არსებულთან შედარებით, უფრო მაღალ თერაპიულ ეფექტს იჩენენ და ნაკლებად ტოქსიკურნი არიან, სხვადასხვა გზით წყდება; ეს გზები შეიძლება დავყოთ ორ ჯგუფად: ე მ პ ი რ ი უ ლ ძ ი ე ბ ა დ და მ ი ზ ა ნ დ ა ს ა ხ უ ლ ძ ი ე ბ ა დ.

ემპირიული ძიების გზა ძველია. როგორც ტერმინი ცხადყოფს, ადამიანი საკუთარ თავსა ან სხვაზე ხანგრძლივი დაკვირვების შედეგად აკეთებდნენ დასკვნას ამა თუ იმ ბუნებრივი ნაერთის ან მცენარის სამკურნალო საშუალებად გამოყენების შესახებ. ამ გზით დაგროვდა დიდი გამოცდილება, რაც აღწერილია ძველ სამკურნალო წიგნებში – ქარაბადინებში. ხალხური მედიცინიდან ზოგი რამ მეცნიერულად ჯერ კიდევ შესასწავლია.

აღსანიშნავია, რომ მედიცინაში ამჟამად გამოყენებული ბევრი სამკურნალო საშუალების საწყისი აღებულია ხალხური მედიცინიდან (ალკალოიდები, გლიკოზიდები, ვიტამინები, ანტიბიოტიკები, მინერალური ნივთიერებები და სხვ.). დაკვირვებული მაძიებლები დღესაც აკვლევენ სამკურნალო „განძს“ და ადამიანის ჯანმრთელობის სამსახურში აყენებენ. საამისო მაგალითებს ფარმაკოგნოზიაში შეიძლება გაეცნოთ.

ემპირიული ძიების გზა სავსებით მისაღებია, მაგრამ ხანგრძლივი. ამჟამად ორგანული ქიმიის სპეციალისტები უპირატესობას ანიჭებენ მიზანდასახულ სინთეზს.

მიზანდასახული სინთეზით ძიების უპირატესობა იმაში მდგომარეობს, რომ მკვლევარი დგას მეცნიერულ პოზიციებზე და საკარაუდევი ფარმაკოლოგიური ეფექტურობის მქონე ორგანული ნაერთის სინთეზს ახდენს. მან იცის მოლეკულის სტრუქტურისა და ფარმაკოლოგიური მოქმედების ზოგადი კანონზომიერებანი და მიზანდასახულად, მეთოდურად ეძიებს სასურველი ეფექტის მოლეკულას, ამ გზით აგროვებს სინთეზის ათასობით პროდუქტს, რომელთა ფარმაკოლოგიური შესწავლისთვის იყენებს ე.წ. სკრინინგს.

სკრინინგი ინგლისური სიტყვაა, ნიშნავს გაცრას, ამორჩევას. სინთეზის მრავალრიცხოვანი პროდუქტებიდან უნდა აირჩეს სასურველი ფარმაკოლოგიური ეფექტურობის მქონე ნაერთი – ფარმაკოლოგიური ნივთიერება. ქიმიური და ფარმაკოლოგიური ტესტების გამოყენებით ხდება საფეხურებრივი შერჩევა შემდგომი ფარმაკოლოგიური და კლინიკური შესწავლისთვის. ასეთი არჩევით ბოლო წლებში მრავალი ახალი კლასის ქიმიური ნაერთი გახდა სამკურნალო საშუალება (ანალგეტიკები, ტრანკვილიზატორები, ბეტაბლოკატორები, ანტიარიტმიული, ანთების საწინააღმდეგო საშუალებანი და სხვ.).

ზოგადი სკრინინგი შეიძლება განვიხილოთ, როგორც სამკურნალო საშუალებათა ემპირიული ძიების სახესხვაობა, რადგან მრავალრიცხოვან მსგავსი სტრუქტურის ნაერთთაგან შეუძლებელია ამოვიცნოთ სასურველი ფარმაკოლოგიური აქტივობის და ამავე დროს უვნებელი საშუალება.

მიუხედავად იმისა, რომ სამკურნალო საშუალებათა მიზანსწრაფული სინთეზის მეთოდები საკმაოდ მაღალეფექტურია, ბევრი რამ არის დადგენილი ნაერთის მოლეკულის აგებულებისა და ფარმაკოლოგიური მოქმედების კანონზომიერებათა შესახებ, სინთეზური გზით პრეპარატის მიღების ალბათობა ჯერ კიდევ მცირეა; საშუალოდ სინთეზურად მიღებული 50 ათასი ნაერთიდან ერთი ღებულობს პრეპარატის სახელწოდებას.

ერთი ახალი პრეპარატის მიღებისთვის კვლევა არანაკლებ 10 წელი გრძელდება, კვლევასა და მრეწველობაში დანერგვაზე 200-500 მილიონი დოლარი იხარჯება.

ამჟამად ცნობილი და გამოყენებულია პრეპარატის ძიების სხვა გზებიც. ასეთებია: ფარმაკოლოგიურად აქტიური მოლეკულის ქიმიური მოდიფიკაცია სასურველი მოქმედების პრეპარატის მიღების მიზნით; მოლეკულის მოდიფიცირებით, ფიზიკური და ქიმიური თვისებების შეცვლით, ფარმაკოლოგიური ეფექტურობის (შეწოვის, განაწილების, მეტაბოლიზმის და გამოყოფის კოსტანტების) ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრების შეცვლა.

მოლეკულის ქიმიური მოდიფიკაციით ახალი თვისებების მქონე პრეპარატების მაგალითად შეიძლება მოვიყვანოთ ბარბიტურატები და თიობარბიტურატები, წყალში ხსნადი და უხსნადი ბარბიტურატები. ბარბიტურატები საძილე დამამშვიდებელი საშუალებანია, თიობარბიტურატები – სანარკოზე; წყალში ხსნადი ბარბიტურატები (ნატრიუმმარილები), უხსნადთან შედარებით, სწრაფ და ხანმოკლე ეფექტს იძლევა.

სულფანილამიდები არის ხსნადი და უხსნადი, აგრეთვე პროლონგირებული მოქმედების, პროლონგირებულ სულფანილამიდის მოლეკულაში მეტოქსიჯგუფებია ჩანაცვლებული, ასეთი ქიმიური მოდიფიკაცია იწვევს ორგანიზმში პრეპარატის დაყოვნების გახანგრძლივებას.

ნოვოკაინი საანესთეზიო საშუალებაა, ხოლო ნოვოკაინამიდი – ანტიარიტმიული. ბენზილპენიცილინის პრეპარატები ხანმოკლე მოქმედებისაა, ორგანიზმში 6 საათში ერთჯერ შეყავთ, პენიცილინის ქიმიური მოდიფიკაციის – ბიცილინ-5-ის მოქმედება კი ერთ თვეს გრძელდება. მსგავსი სხვა მაგალითები განხილული იქნება წიგნის ცალკე ნაწილში.

მოლეკულის ქიმიური მოდიფიკაციით სასურველი ეფექტურობის საშუალებათა მიღების გზა უფრო მოკლეა და ეკონომიური, ვიდრე ორგანული სინთეზის გზა.

შედარებით ახალი გზაა პრეპარატების მიღება მეტაბოლიზმის შესწავლის საფუძველზე. ბიოქიმიური კვლევის მეთოდების განვითარებამ განაპირობა სამკურნალო პრეპარატების ბიოტრანსფორმაციის პროდუქტების შესწავლის შესაძლებლობა; დადგინდა, რომ ბევრ შემთხვევაში ფარმაკოლოგიური ეფექტურობა განპირობებულია არა პრეპარატის მოქმედებით, არამედ მისი ბიოტრანსფორმაციის პროდუქტით, რომელიც ორგანიზმში წარმოიქმნება პრეპარატზე ფერმენტებისა და სხვა ენდოგენური ნაერთების ზეგავლენით. მაგალითად, იმის შემდეგ, რაც დადგინდა, რომ ფენაცეტინი ღვიძლში ჰიდროქსილირების შედეგად გარდაიქმნება პარაცეტამოლად, რომელსაც ახასიათებს ფარმაკოლოგიური ეფექტურობა, უშუალო სინთეზით მიიღეს პარაცეტამოლი, რომლითაც ფენაცეტინი შეცვალეს. მოვიყვანთ „სალაზოპრეპარატების“ მაგალითს: სალაზოპირიდაზინები ნაწლავში ფერმენტ აზორედუქტაზის მოქმედებით იშლება, წარმოიქმნება ანტიბაქტერიული სულფანილამიდი და ანთების საწინააღმდეგო 5-ამინოსალიცილმჟავა.

სიმსივნის საწინააღმდეგო პრეპარატი ფთორაფური ორგანიზმში იშლება და წარმოიქმნება სიმსივნის საწინააღმდეგო ანტიმეტაბოლიტი – ფთორურაცილი. აქტიური მეტაბოლიტების წარმოქმნის მაგალითებად შეიძლება მოვიყვანოთ მორფინის გარდაქმნა ნორმორფინად, ქინიდინისა – 3-ოქსიქინიდინად, ერინიტისა – ტეტრაერიტრიტ-ტრინიტრატის გლუკურონიდად, ამიდოპირინისა – 4-ამინოანტიპირინად და ა.შ. მეტაბოლური რეაქციების საფუძველზე აქტიური მეტაბოლიტების გამოვლინება და მათგან ახალი პრეპარატების მიღება თანამედროვე მეცნიერული ფარმაციის საქმეა.

კიდევ ერთ მიმართულებაზე შევაჩერებთ ყურადღებას, ეს არის ცხოველური და მიკრობული წარმოშობის ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების შესწავლა და მათგან სამკურნალო საშუალებათა მიღება. ჰორმონების, ფერმენტების, ანტიბიოტიკების, ვაქცინებისა და შრატების გარდა, რომელთა მიმართ კვლევა გაგრძელდება და გაფართოვდება, თანამედროვე მედიცინაში ახალი კლასების პრეპარატთა შექმნის დიდი პერსპექტივებია. მათ შორის დიდ ყურადღებას იქცევს: იმუნომოდულატორები, ნერვული სისტემის მედიატორები, ნეიროტროპული ჰორმონები, გუნება-განწყობილებაზე მოქმედი საშუალებანი, პეპტიდები, მონოკლონური ანტისხეულები, პროსტაგლანდინები და სხვ.

ახალი და მომავლის პრეპარატების გამოყენებით შესაძლებელი გახდება ვირუსული, ავთვისებიანი, ნერვული, გულ-სისხლძარღვთა, ინფექციური, ფსიქიკური, ალერგიული და სხვა დაავადებების, აგრეთვე იმუნური უკმარისობის დაძლევა, გუნება-განწყობილების შეცვლა და სხვ. აღნიშნული პერსპექტივები საკმაოდ რეალურია.

სამკურნალო საშუალებათა მიღების წყაროები და მეთოდები

სამკურნალო საშუალებათა არსენალი ორ ძირითად ნაწილად იყოფა: ორგანულ და არაორგანულ საშუალებებად. ორგანული პრეპარატების დიდ ჯგუფში შედის აგრეთვე მეტალორგანული ნაერთები. როგორც არაორგანული, ისე ორგანული პრეპარატები მიიღება ბუნებრივი წყაროებიდან და ხელოვნურად, ე.ი. სინთეზურად.

არაორგანული წარმოშობის სამკურნალო საშუალებათა მიღების ნედლეულად იყენებენ წიაღისეულს, გაზს, ჭაბურღილების, ტბისა და ზღვის წყალს. იოდს ღებულობენ ჭაბურღილების წყლიდან სორბენტებზე კონცენტრირების, გასუფთავებისა და შემდგომი სუბლიმაციის მეთოდით. ნატრიუმის ქლორიდს და სულფატს, აგრეთვე მაგნიუმის სულფატს, ბუნებრივი ნედლეულის უშუალო გასუფთავებით ღებულობენ; ამ დროს იყენებენ გასუფთავების ქიმიურ და ფიზიკურ მეთოდებს.

კალციუმის ქლორიდს, კარბონატს, ნატრიუმის ჰიდროკარბონატსა და სხვა მარილებს ქიმიური გარდაქმნით ღებულობენ და შემდეგ ასუფთავებენ, რათა ფარმაკოპეის მოთხოვნილების შესაბამისი სისუფთავის იყოს.

სამკურნალო ნივთიერებების მიღების ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი წყაროა მცენარეული და ცხოველური ნედლეული. მცენარეული ნედლეულიდან მიიღება ალკალოიდები, კარდენოლიდები, ვიტამინები, ეთეროვანი და ცხიმოვანი ზეთები, ფისები, ორგანული მჟავები, ზოგიერთი ფერმენტი და სხვ.

მცენარეული ნედლეულიდან მოქმედი ქიმიური ნაერთების პრეპარატული მიღებისთვის სხვადასხვა მეთოდია გამოყენებული, რომელთა პრინციპული სქემა შეიძლება ასე გამოვსახოთ: ნედლეულის პირველადი ექსტრაქცია, გამონაწვლილის დამუშავება მინარევების მოცილების მიზნით, გამონაწვლილის შემადგენელი კომპონენტების დაყოფა ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით, სამკურნალო ნივთიერების გამოკრისტალება.

ცხოველური წარმოშობის ნედლეულია ჯანმრთელი ცხოველის ორგანოები და სითხეები, უმეტესად შინაგანი სეკრეციის ჯირკვლები. თირეოიდინს ღებულობენ ფარისებრი ჯირკვლიდან, ინსულინს – კუჭქვეშა ჯირკვლიდან, კორტიკოსტეროიდებს – თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვანი შრიდან, ხოლო ტვინოვანი ნაწილიდან გამოყოფენ ადრენალინსა და ნორადრენალინს; სასქესო ჰორმონების მიღების წყაროა სასქესო ჯირკვლები და სხვ.

ცხოველთა ქსოვილებიდან, გარდა ჰორმონებისა, ღებულობენ პეპტიდებს, ფერმენტებს, ამინომჟავებს, ვიტამინებს და სხვ.

იმის გამო, რომ ცხოველურ ნედლეულში ჰორმონები და ვიტამინები მცირე რაოდენობითაა, ამავე დროს ცხოველთა ხორცი

საკვები ნედლეულია და მისგან პრეპარატების მიღება ძვირი ჯდება, ამჟამად ჰორმონების, ვიტამინებისა და მათი სინთეზური ანალოგების მიღებისთვის მიმართავენ სრულ სინთეზს ან ნახევრად სინთეზს მცენარეული ან მიკრობული ნედლეულის გამოყენებით.

ცხოველური ნედლეულიდან პრეპარატების მიღება რთული ტექნოლოგიური პროცესია, რომლის სხვადასხვა ეტაპზე გამოყენებულია ექსტრაქციის სხვადასხვა სახე. მათ შორის ყველაზე ეფექტურია დინების საწინააღმდეგო ექსტრაქცია; პრეპარატული ქრომატოგრაფიის ვარიანტები: იონცვლითი, ადსორბციული, სითხოვანი და სხვ.; გამოყენებულია აგრეთვე სეპარირება, ჰომოგენიზაცია, ვაკუუმშრობა, ლიოფილური შრობა და ა.შ.

გარდა ზემოაღნიშნულისა, მცენარეული ნედლეულიდან ხის მშრალი გამოხდით ღებულობენ ხის ძმარს, სპირტს, აცეტონს, ჰიდროლიზატებს, ამინომჟავებს და სხვ.

ანტიბიოტიკების, ფერმენტების, ვიტამინების, ამინომჟავების, ვაქცინებისა და სხვ. მიღების წყაროა მიკროორგანიზმები.

ანტიბიოტიკების მიღების მეთოდები ემყარება მიკრობიოლოგიურ სინთეზსა (ფერმენტაცია) და ფიზიკურ-ქიმიურ პროცესებს; ფერმენტაციულ პროცესში მიკროორგანიზმის უჯრედში ანტიბიოტიკი გროვდება. ანტიბიოტიკის წარმოების უმნიშვნელოვანესი პირობაა მაღალმწარმოებელი მიკრობული შტამის შერჩევა გენური სელექციის მეთოდებით, რასაც შტამებზე ფიზიკური ზეგავლენით აღწევენ. მაღალმწარმოებელი შტამი დაახლოებით 100-ჯერ მეტ ანტიბიოტიკს გამოიმუშავებს, ვიდრე მათი საწყისი შტამები.

მიკრობის უჯრედი ასრულებს რთული ქიმიური ლაბორატორიის როლს, რომელშიც ნატიფი ქიმიური პროცესები მიმდინარეობს. ეს პროცესები ჯერჯერობით მიუწვდომელია ორგანული სინთეზისთვის. ანტიბიოტიკების გამოყოფა და გასუფთავება ხორციელდება ადსორბციული და იონცვლითი ქრომატოგრაფიული მეთოდებით, ორგანული გამხსნელებით, ექსტრაქციით, დინების საწინააღმდეგო ექსტრაქციის მეთოდით, გადაკრისტალებით და სხვ.

სინთეზური ორგანული სამკურნალო პრეპარატების წარმოების ძირითადი ნედლეულია ბუნებრივი გაზი, ნავთობი, ქვანახშირი, ხის მერქანი და სხვ.

ბუნებრივი გაზი და ნავთობი უმნიშვნელოვანესი ნედლეულია ათასჯერადი ქიმიური მრეწველობისათვის. ალიფატური და არომატული ნახშირწყალბადები ძირითადი საწყისი პროდუქტებია ორგანული სინთეზისა და სამკურნალო პრეპარატებისთვის. ნავთობის გადამუშავებით მიიღება სამკურნალო საშუალებანი: ვაზელინი, ცხელინის ზეთი, პარაფინი და სხვ. ქვანახშირის მშრალი გამოხდით ღებულობენ ბენზოლს, ფენოლს, ტოლუოლს, ნაფტალინს, რომლებიც არომატული რიგის სამკურნალო საშუალებათა სინთეზის საწყისი ნივთიერებებია.

ამჟამინდელ სამკურნალო საშუალებათა ნახევარზე მეტი ორგანული სინთეზის გზით არის მიღებული. ბუნებრივი წარმოშობის ბევრ სამკურნალო ნივთიერებას დღეს სინთეზური გზით ან ნახევრადსინთეზურად ღებულობენ (ალკალოიდები, ჰორმონები, ვიტამინები, ანტიბიოტიკები, ტერპენები და სხვ.).

სამკურნალო საშუალებათა მიღების წყაროები და მეთოდები განაპირობებს მიღებული ნივთიერების ხარისხს, პრეპარატებში მინარევების რაოდენობას და სტანდარტიზაციისათვის ანალიზის მეთოდების შერჩევას. აქედან გამომდინარე, სამკურნალო პრეპარატების ტექნოლოგია და სტანდარტიზაციის მეთოდები განუწყვეტლივ სრულყოფის პროცესში უნდა იყოს. მხოლოდ ასეთი მიდგომით შეიძლება სამკურნალო პრეპარატების ხარისხის ამაღლება საერთაშორისო სტანდარტების დონემდე.

სახელმწიფო პრინციპები და კანონმდებლობა სამკურნალო საშუალებათა ხარისხის შესახებ, შარმაკოპეა

ჯანმრთელობის დაცვის გაუმჯობესების ძირითადი სახელმწიფოებრივი პრინციპები და ამოცანებია მოსახლეობის მოთხოვნილების სრული დაკმაყოფილება მაღალეფექტური უვნებელი, და ხარისხიანი სამკურნალო საშუალებებით.

საქართველოს კონსტიტუციაში ჩაწერილია, რომ სახელმწიფო აკონტროლებს წამლის წარმოებას და მიმოქცევას.

წამლის ხარისხის უზრუნველყოფა მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული კონტროლის სწორ ორგანიზაციაზე, მის ქმედითობასა

და მოთხოვნის დონეზე, ნორმატიულ ტექნიკურ დოკუმენტებზე, რაც განისაზღვრება ანალიზისთვის გამოყენებული მეთოდების სპეციფიკურობით და ობიექტურობით.

ძირითადი პრინციპი მოკლედ შეიძლება ორი სიტყვით გამოვსახოთ: ეფექტურობა და უვნებლობა, ხარისხის ცნებაშიც არის ერთგვარი დიფერენციაცია, არჩევენ ხარისხის დონეს, რაც აგრეთვე ფარმაკოპეის სტანდარტის მოთხოვნით განისაზღვრება. ამასთან, აღსანიშნავია, რომ წამალი მხოლოდ მაღალხარისხოვანი უნდა იყოს და, აქედან გამომდინარე, სახელმწიფოებრივი პრინციპი იმაზე მიუთითებს, რომ მეცნიერებისა და მრეწველობის მთავარი საზრუნავია ხარისხის გაუმჯობესება.

სახელმწიფო კანონმდებლობით სამკურნალო საშუალების ხარისხის სტანდარტისადმი შესაბამისობა განისაზღვრება ფარმაკოპეის ანალიზით მიღებული მონაცემების საფუძველზე.

სამკურნალო ნივთიერება, პრეპარატი აუცილებლად უნდა შეესაბამებოდეს სტანდარტს, ე.ი. აკმაყოფილებდეს ფარმაკოპეის სტანდარტის ყველა მოთხოვნას. მხოლოდ ასეთი პრეპარატის გამოყენება შეიძლება ავადმყოფის მკურნალობისთვის.

სტანდარტები და ხარისხი განუყოფელია. სტანდარტში კონცენტრირებულ უნდა იყოს მოწინავე მრეწველობის გამოცდილება, მეცნიერებისა და ტექნიკის უახლესი მიღწევები. ეს უკანასკნელი დაკავშირებულია სახალხო მეურნეობის განვითარების პერსპექტივებთან.

განვითარებულ ქვეყნებს, სადაც სამამულო ფარმაცევტული მრეწველობაა, თავიანთი სახელმწიფო ფარმაკოპეა აქვთ. სახელმწიფო ფარმაკოპეაში მხოლოდ იმ პრეპარატების სტანდარტებია შეტანილი, რომელთაც ამ ქვეყნის მრეწველობა აწარმოებს. სხვა პრეპარატების სტანდარტები მხოლოდ ქაღალდზე იქნება, რადგან სტანდარტს, შესაბამისი პროდუქტის გარეშე, პრაქტიკული მნიშვნელობა არა აქვს.

სახელმწიფო ფარმაკოპეა აუცილებელი სახელმწიფო სტანდარტებისა და დებულებების ძირითადი კრებულია, რომელიც განსაზღვრავს სამკურნალო საშუალებათა ხარისხს. სახელმწიფო ფარმაკოპეის მოთხოვნები კანონმდებლობითი ხასიათისაა ყველა იმ დაწესებულებისთვის, რომლებიც სამკურნალო საშუალებებს ამზადებს და მათ ხარისხს აკონტროლებენ. გამონაკლისს შეადგენს საერთაშორისო ფარმაკოპეა, რომელსაც მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაცია გამოსცემს. მას არა აქვს იურიდიული სტატუსი და მხოლოდ რეკომენდებულ მოთხოვნათა კრებულია, სახელმწიფო ფარმაკოპეა იცვლება გარკვეულ ისტორიულ ეტაპზე, ეს ცვლილება და ფარმაკოპეის დონე ასახავს სახელმწიფოში მეცნიერებისა და ტექნიკის დონეს, განსაკუთრებით მედიცინის დარგში. მოქმედი სახელმწიფო ფარმაკოპეა უმაღლესი დოკუმენტია, რომელიც განსაზღვრავს სამკურნალო საშუალებათა ხარისხს მასში აღწერილია ძირითადი სამკურნალო საშუალებების სტანდარტები და ანალიზის ის მეთოდები, რომლებიც გამოყენებული უნდა იყოს ხარისხის განსაზღვრისთვის. ფარმაკოპეაში შეტანილ მოთხოვნათა პრინციპები ქვეყანაში წარმოებული ყველა წამლის ხარისხის კონტროლის საფუძველია.

ფარმაკოპეის მომზადება და გამოცემა ხორციელდება ჯანდაცვის სამინისტროს ფარმაკოპეის კომიტეტის მიერ. იგი ამ მუშაობაში რთავს სხვადასხვა ორგანიზაციას, რომლებიც მუშაობენ სამკურნალო ნივთიერებათა სინთეზის, წარმოებისა და ხარისხის კონტროლის საკითხებში.

სამკურნალო საშუალებებზე ტექნიკური დოკუმენტაცია უნდა წარადგინონ ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროში სამეცნიერო-საწარმოო გაერთიანებებმა. ფარმაკოპეის კომისია, რომელიც იქმნება ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროში, არჩევს ყველა მასალას: ნორმატიულ-ტექნიკურ დოკუმენტებს, ზოგად სტატიებს, ანალიზის მეთოდებს და სხვ., ახორციელებს მათ რედაქტირებას და ამზადებს დასაბეჭდად. ყოველივე ეს რთული და ხანგრძლივი პროცესია.

ჯანდაცვის სამინისტროს სისტემაში შედის ფარმაკოპეის კომიტეტი, ფარმაკოლოგიური კომიტეტი, წამლის ხარისხის კონტროლის სახელმწიფო ინსპექცია და ლაბორატორია, სამკურნალო საშუალებათა სტანდარტიზაციის სახელმწიფო ინსტიტუტი, რომლებიც უშუალოდ მონაწილეობენ ფარმაკოპეის მომზადებაში.

ახალ პრეპარატსა და სამკურნალო ნივთიერებაზე დროებით ფარმაკოპეის სტატიას ადგენენ მისი გამომგონებელი და დამმუშავებელი ორგანიზაციები, განიხილავენ საბაზო ინსტიტუტებში და ამტკიცებენ ფარმაკოპეის კომიტეტში. როგორც სახელწოდება

გვიჩვენებს, პირველად შედგენილი სტატია დროებითია, იგი დრომ და პრეპარატის წარმოებამ უნდა გამოსცადოს.

წარმოებაში ახალი პრეპარატის ათვისების ორი წლის შემდეგ, ავტორი და მწარმოებელი ორგანიზაცია წარმოების მონაცემების საფუძველზე ადგენს ფარმაკოპეის სტატიის პროექტს, რომელიც ძალაში შედის ფარმაკოპეის კომიტეტის მიერ დამტკიცების შემდეგ.

რაც შეეხება დარგობრივ სტანდარტებსა და დროებით ტექნიკურ პირობებს, სახელწოდება ცხადყოფს, რომ ეს დროებითი დოკუმენტებია. ისინი გარკვეულ ეტაპზე ასრულებენ სტანდარტის ფუნქციას და ფარმაკოპეის სტანდარტების წინამორბედები არიან.

ნორმატიულ ტექნიკურ დოკუმენტებში ცვლილება შეაქვთ პრეპარატის ხარისხის გაუმჯობესებისა და სტანდარტიზაციისთვის სრულყოფილი მაღალინფორმაციული მეთოდების გამოყენებით. ფარმაკოპეის სტატიებში შეტანილი ცვლილება უნდა განიხილოს სამეცნიერო-სამრეწველო გაერთიანებამ, საბაზო ინსტიტუტმა და დაამტკიცოს ფარმაკოპეის კომიტეტმა.

ფარმაკოპეა არ არის სასწავლო სახელმძღვანელო, მისი სტატიები ძალიან მოკლეა, არ შეიცავს თეორიულ დასაბუთებებს, რადგან ითვალისწინებს, რომ ფარმაკოპეით მოსარგებლეს უკვე აქვს სათანადო მომზადება და კვალიფიკაცია. ფარმაკოპეის ხელახალი გამოცემა პერიოდულად ხდება, რადგან ფარმაციის და მედიცინის განვითარებას თან სდევს პრეპარატების ნომენკლატურის ცვლილება, განახლება, სტანდარტების და ანალიზის მეთოდების მუდმივი სრულყოფა.

ორგანული პრეპარატების ქიმიური სახელწოდებანი საერთაშორისო ნომენკლატურის შესაბამისად არის წარმოდგენილი ფარმაკოპეაში. წინა ფარმაკოპეებთან შედარებით დიდი ცვლილებებია თვისებრივი და რაოდენობრივი ანალიზის მეთოდებში; უნიფიცირებულია ანალიზის მეთოდები, ფართო ადგილი უკავია ანალიზის ფიზიკურ-ქიმიურ მეთოდებს, რაც საშუალებას იძლევა დიდი სიზუსტითა და ობიექტურად შევაფასოთ პრეპარატის ხარისხი.

თანამედროვე ისტორიულ ეტაპს ახასიათებს საერთაშორისო თანამშრომლობის ინტენსიური გაფართოება. ეს განსაკუთრებით აღსანიშნავია ჯანმრთელობის დაცვის და ეკონომიკის სფეროებში. ამის ნათელი დადასტურებაა ჯანდაცვის საერთაშორისო ორგანიზაციის

შექმნა და მოღვაწეობა, ევროპის ფარმაკოპეის სისტემატიური გამოცემა; ეს ორგანიზაციები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ჯანმრთელობის დაცვის და, კერძოდ, მედიკამენტებით მოსახლეობის უზრუნველყოფის გაუმჯობესების საქმეში.

მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციამ გამოსცა საერთაშორისო ფარმაკოპეა, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მედიკამენტებით საერთაშორისო ვაჭრობაში. განსაკუთრებით დიდია ამ ფარმაკოპეის როლი იმ ქვეყნებისთვის, რომელთაც ჯერჯერობით არა აქვთ თავისი ფარმაკოპეა. შეიქმნა ევროპის ქვეყნების ფარმაკოპეა, რომელიც ყოველწლიურად გამოდის.

როგორც აღვნიშნეთ, ეკონომიკურად განვითარებულ ქვეყნებს თავიანთი ფარმაკოპეები აქვთ. აშშ-ში ამჟამად ძალაშია XXV ფარმაკოპეა, ინგლისში – X, საფრანგეთში, იტალიასა და იაპონიაში – VIII, გერმანიაში VIII, უნგრეთში – VII და ა.შ. ბუნებრივია, რომ სახელმწიფოს ფარმაკოპეა შეესაბამება ამ ქვეყანაში მეცნიერების, ტექნიკისა და სამედიცინო მრეწველობის განვითარების დონეს.

გარდა სახელმწიფო ფარმაკოპეებისა, გამოცემულია აგრეთვე სახელმწიფოთაშორისო ფარმაკოპეები, მაგალითად, ევროპის ფარმაკოპეა, სკანდინავიის ქვეყნების ფარმაკოპეა და სხვ.

სახელმწიფოთაშორისო ფარმაკოპეები მედიკამენტებით საგარეო ვაჭრობისთვის აუცილებელი იურიდიული დოკუმენტია; სწორედ ამ დოკუმენტში აღწერილ სტანდარტებს უნდა აკმაყოფილებდეს უცხოეთიდან შემოტანილი სამკურნალო საშუალებანი.

სამკურნალო საშუალებათა სტანდარტიზაცია

პროდუქციის ხარისხის სტანდარტიზაციის ცნებაში, იგულისხმება სტანდარტების გამოყენების პროცესი. სტანდარტს უწოდებენ ეტალონს ან ნიმუშს, რომელიც გამოყენებულია საწყისად, შესადარად სხვა ანალოგიური პროდუქტებისა. სტანდარტი როგორც ნორმატიული დოკუმენტი ადგენს ნორმების კომპლექსს ან მოთხოვნებს ობიექტისადმი. სტანდარტების გამოყენება გვეხმარება პროდუქციის ხარისხის გაუმჯობესებაში.

სტანდარტიზაციის პრობლემების გადაწყვეტა უშუალოდ არის დაკავშირებული ქვეყანაში ამ სფეროში არსებულ კანონმდებლობასთან.

სტანდარტიზაციის ძირითადი ამოცანაა პროდუქციის ხარისხის, მეთოდების და საშუალებათა ერთიანი სისტემის განსაზღვრა მისი გამოცდა და კონტროლი.

დასტანდარტება და ვალიდაცია უზრუნველყოფს სახელმწიფო ეტალონების, საზომი ერთეულების და ანალიზის მეთოდების ერთიანობას და სისწორეს. ეს ამოცანა წყდება ნორმატიული დოკუმენტების სისტემის შექმნის გზით, რომელიც განისაზღვრება გამოსაშვები პროდუქციის მოთხოვნებით, მისი წარმოებითა და გამოყენებით. არანაკლები მნიშვნელობა აქვს ნორმატიული დოკუმენტების სწორად გამოყენების კონტროლს. საქართველოში ფარმაციაში გამოყენებულია შემდეგი ნორმატიული დოკუმენტები: ფარმაკოპეის სტატია, დროებითი ფარმაკოპეის სტატია და ტექნიკური პირობები.

ფარმაკოპეის სტატია არის ნორმატიული დოკუმენტი, რომელიც განსაზღვრავს ხარისხის ნორმების კომპლექსს და მათი განსაზღვრის მეთოდებს. ეს დოკუმენტები უზრუნველყოფენ სამკურნალო საშუალებათა ეფექტურობას და უვნებლობას, აგრეთვე წარმოებული სერიების მუდმივობას და ერთგვაროვნებას. წარმოებული წამლების ხარისხის ნორმირების ძირითად დოკუმენტს წარმოადგენს სახელმწიფო ფარმაკოპეა. დროებითი ფარმაკოპეის სტატია გამოიყენება ახლადათვისებული სამკურნალო საშუალებათა წარმოების პირველი ორი წლის განმავლობაში. ამ პერიოდის სერიების ანალიზური მონაცემების საფუძველზე ზუსტდება ნორმატიული დოკუმენტის კონსტანტები და ნორმები, რის შემდეგ იცვლება და დაერქმევა ფარმაკოპეის სტატია.

ფარმაკოპეის სტატია ძალაშია 5 წლის განმავლობაში, რის შემდეგ იგი უნდა განახლდეს და დამტკიცდეს. საჭიროების შემთხვევაში ნორმატიულ დოკუმენტში, შეიძლება შეტანილი იქნას ცვლილებები. ამისათვის ცვლილების პროექტს ადგენს მწარმოებელი, რომელსაც წარადგენს ჯანდაცვის სამინისტროში. ცვლილებებს უტარდება ექსპერტიზა და მტკიცდება.

ისტორიულად სამკურნალო საშუალებათა სტანდარტიზაცია უშუალოდ არის დაკავშირებული ფარმაცევტული წარმოების ისტორიასთან.

XIX საუკუნის ბოლომდე წამლები მხოლოდ აფთიაქში მზადდებოდა, შესაბამისად ხარისხზე პასუხისმგებელი იყო ფარმაცევტი-ტექნოლოგი. აფთიაქში მომზადებულ წამლების ხარისხის კონტროლი

ხორციელდებოდა ფიზიკური, ორგანოლეპტური და გამოკითხვის მეთოდით. ხარისხის კონტროლის ქიმიური მეთოდების გამოყენება იწყება XX საუკუნის 30-იანი წლებიდან.

XIX საუკუნის 60-იანი წლებიდან ევროპის განვითარებულ ქვეყნებში დაიწყო სახელმწიფო ფარმაკოპეების შედგენა-გამოცემა, პირველეს ყოვლისა დიდ-ბრიტანეთში. ბრიტანეთის I სახელმწიფო ფარმაკოპეა გამოიცა 1864 წელს, ამჟამინდელი ბრიტანული ფარმაკოპეა 7 ტომეულია 1995 წელს გამოცემული. გერმანული ფარმაკოპეის ისტორიაც დაახლოებით ამ პერიოდიდან იწყება, დღეს მოქმედი გერმანული ფარმაკოპეა 5 ტომეულია გამოცემული 1997 წელს.

ამერიკის შეერთებული შტატების I ფარმაკოპეა გამოიცა 1902 წელს. ამჟამად მოქმედებაშია XXV ფარმაკოპეა, 3 ტომად.

საქართველოს ფარმაკოპეის I ტომი 1998 წელს გამოიცა, II ტომი 2003 წელს.

ევროპის ფარმაკოპეა პირველად გამოიცა 1964 წელს, ბოლო წლებში ევროპის ფარმაკოპეის განახლებული ტომები ყოველწლიურად გამოიცემა.

საერთაშორისო ფარმაკოპეის I გამოცემა მოხდა 1951 წელს. 1955 წელს გამოიცა II-ტომი, III ტომი – 1990 წელს, IV ტომი 1994 წელს.

საერთაშორისო დონეზე წამლის ხარისხის უზრუნველყოფა და კონტროლი იწყება 1963 წლიდან. მანამდე სხვადასხვა ქვეყნების კანონმდებლობაში არსებითი განსხვავებანი არ იძლეოდა საერთაშორისო დონისძიებების გატარების შესაძლებლობას.

XX საუკუნის 60-იან წლების დასაწყისიდან ევროპის განვითარებულ ქვეყნებში ჩამოყალიბდა სამკურნალო საშუალებათა სტანდარტიზაციისა და ხარისხის კონტროლის სახელმწიფო ინსტიტუტები ინგლისში, საფრანგეთში, გერმანიაში, შვეიცარიაში, იტალიაში, უნგრეთში, ჩეხოსლოვაკიაში და სხვ. მოსკოვში წამლის სტანდარტიზაციისა და ხარისხის კონტროლის სახელმწიფო ინსტიტუტი ჩამოყალიბდა 1963 წელს. ამ ინსტიტუტის დებულების შედგენაში ჩვენ ვღებულობდით მონაწილეობას.

საქართველოში სტანდარტიზაციის სახელმწიფო ინსტიტუტის ორგანიზება აუცილებელია. ეს საკითხი მოკლე ვადაში უნდა გადაწყდეს.

GMP, ISO და სამკურნალო საშუალებათა ხარისხი

სტანდარტიზაციის სისტემა სამკურნალო საშუალებათა შემუშავების, ექსპერიმენტული და კლინიკური გამოკვლევების, წარმოების, მიმოქცევის, რეალიზაციის და გამოყენების ყველა ეტაპებზე უნდა აყენებდეს ისეთ მოთხოვნებს, რომლებიც მაქსიმალურ უსაფრთხოებას, ფარმაკოლოგიურ ეფექტურობას და გარანტირებულ ხარისხს უზრუნველყოფს.

ასეთი მოთხოვნები სრულადაა ასახული GMP (Good Manufacture Practice – კარგი საწარმოო პრაქტიკა) სტანდარტებში, რომელიც არეგლამენტებს სამკურნალო საშუალებების წარმოებას და მიმოქცევას.

დღესდღეობით მრავალ ქვეყანაში ოფიციალურად აღიარებულია მოთხოვნები, რომლებიც სამკურნალო საშუალებების წარმოების პროცესის მსვლელობის ან ხარისხის კონტროლის საკითხებს არეგულირებს.

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მედიკამენტების ხარისხის სერთიფიცირების საერთაშორისო სისტემას შეუერთდა დაახლოებით 140 სახელმწიფო, რომლებიც აწარმოებენ GMP-ის სტანდარტებით.

პირველად ასეთი მოთხოვნები ჩამოყალიბდა 1963 წელს აშშ-ში GMP-ის სახით.

GMP-ის კონცეფციის განვითარებას მხარი დაუჭირა ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციამ და წამლის წარმოების საერთაშორისო ფედერაციის ასოციაციამ, რომელმაც 1971 წელს ორგანიზება გაუწია GMP-ის პირველ საერთაშორისო სიმპოზიუმს.

GMP-ის კონცეფციას საფუძვლად უდევს სამკურნალო საშუალებათა კონტროლიდან ხარისხის უზრუნველყოფაზე გადასვლა, განსაკუთრებული ყურადღება, მზა პროდუქციის ხარისხთან ერთად ექცევა თვით წარმოების პროცესს და ისეთ საწარმოო ფაქტორებს, როგორიცაა შენობები, პერსონალი, მოწყობილობა-დანადგარები და სხვა.

„ხარისხი უპირველეს ყოვლისა!" – აღნიშნული მოთხოვნა GMP-ის ქვაკუთხედია.

GMP- მოთხოვნებთან მჭიდრო კავშირშია ვალიდაციის ცნება, რომელიც გულისხმობს სათანადო შემოწმების საფუძველზე კვალიფიკაციურ შეფასებასა და დოკუმენტურად გაფორმებული მტკიცებულების წარმოდგენას იმის შესახებ, რომ წარმოების პროცესში გამოყენებული მეთოდი, პროცესი, აღჭურვილობა, პროდუქტი, მოქმედება ან სისტემა ნამდვილად შეესაბამება თავის დანიშნულებას და უზრუნველყოფს ხარისხიანი სამკურნალო საშუალებების სტაბილურ წარმოებას.

სწორედ ამ მოთხოვნათა საფუძველზე, საერთაშორისო სტანდარტიზაციის ორგანიზაციამ (ISO – International Organizacion for Standartizacion), რომელიც ჩამოყალიბდა შვეიცარიაში, 1987 წელს შემოიღო ISO – 9000 სერიის სტანდარტები – ISO-ს სტანდარტების დანიშნულებაა ორგანიზაციის მიერ მენეჯმენტის პროცესული მიდგომის გათვალისწინება.

ხარისხის უზრუნველყოფა ფარმაცევტული კომპანიის უმაღლესი ხელმძღვანელობის ზრუნვის საგანი და ამოცანაა.

ფარმაცევტული მრეწველობა არ შედის ISO-ს კომპეტენციაში, თუმცა კი ISO განიხილავს ისეთ პრობლემებს, როგორიცაა სტერილიზაცია და სტერილიზატორები. რაც შეეხება სამკურნალო პრეპარატების ხარისხს იგი სპეციფიკური პროდუქტია და მის განსაზღვრას მომხმარებელი დამოუკიდებლად ვერ მოახერხებს. ამისათვის აუცილებელია ფარმაკოპეა და GMP. ასეთი მაკონტროლებელი ფორმები არცერთ სხვა დარგში არ არსებობს.

ხარისხის უზრუნველყოფა კომპლექსური ცნებაა, რომელიც მოიცავს პროდუქციის ხარისხის განმსაზღვრელ ყველა საკითხს ცალ-ცალკე და ერთიანად. ეს არის ორგანიზაციულ ღონისძიებათა მთელი ერთობლიობა, რომელიც ტარდება სამკურნალო საშუალებათა ხარისხის სტანდარტისადმი შესაბამისობის გარანტიით.

1987 წელს, როგორც კი ISO-9000 მოევლინა მსოფლიოს, დაისვა კითხვა, რით განსხვავდება ISO და GMP ერთმანეთისაგან.

ISO და GMP სტანდარტები ერთმანეთს ენათესავებიან, მეთოდოლოგიური და იდეოლოგიური პრინციპებით. ნებისმიერ შემთხვევაში მზა პროდუქციის გამოცდა ანგრევს ხარისხიანობას, მაშინ, როცა თუ მეთოდი დამანგრეველია, ის მხოლოდ შერჩევითი კონტროლის დროს უნდა იქნას გამოყენებული, ანუ ის არ იძლევა პროდუქტის ყველა პარტიისა თუ სერიის ხარისხის გარანტიას. ეს

მოთხოვნა მიიღწევა მაშინ, როცა საწარმოში არსებობს ხარისხის უზრუნველყოფის სისტემა. სწორედ ამ იდეაში ფორმულირდება GMP-ის და ISO-ს მსგავსება.

ეხლა განვიხილოთ საკითხი, თუ რა განსხვავებაა GMP და ISO სტანდარტებს შორის.

პირველი ეს ის არის რომ GMP-ის სტანდარტები ISO-ზე 20 წლით ადრე ჩამოყალიბდა. ამიტომ GMP-ის სტანდარტები შედარებით განვითარებული და დეტალიზებულია

მეორე ის არის რომ GMP-ის სტანდარტები განვითარებულ ქვეყნებში სავალდებულო ხასიათისაა. ეს არის მოთხოვნები, რომელიც ფარმაცევტულმა საწარმომ აუცილებლად უნდა დაასრულოს, ამ დროს, ISO-ს სტანდარტები მრეწველობის ნებისმიერ დარგს ემსახურება.

ფარმაკოპეის სტატია უმნიშვნელოვანესია წამლის ანალიზისათვის, ხოლო მისი მოთხოვნები აუცილებელი, მაგრამ არასაკმარისი პირობაა. წამალი, რომელიც არ პასუხობს ფარმაკოპეის სტატიის მოთხოვნებს, წუნდებულია. თუ პრეპარატი ფარმაკოპეის მოთხოვნებს აკმაყოფილებს არ შეიძლება იმის მტკიცება, რომ მისი ხარისხი 100%-იანია. მაგალითად, თუ პრეპარატში არის მინარევები, რომელთა განსაზღვრა ფარმაკოპეის სტატიით შეუძლებელია, საჭიროა ფარმაკოპეის სტატიის მოთხოვნები GMP-ის მოთხოვნებით და აგრეთვე მწარმოებლის სერთიფიკატით გამყარდეს. აქედან გამომდინარე ფარმაკოპეა და GMP ორი საყრდენი წერტილია, რომლებიც ქმნის სამკურნალო საშუალების ხარისხის უზრუნველყოფის საფუძველს.

ჯანმრთელობის დაცვის საერთაშორისო ორგანიზაციის მიერ სამკურნალო საშუალებების ხარისხის განმსაზღვრელ ძირითად კრიტერიუმებად აღიარებულია:

- ეფექტურობა და უსაფრთხოება;
- ნორმატიული დოკუმენტების მოთხოვნათა შესაბამისობა;
- სამკურნალო საშუალებათა მომზადება, (GMP) სათანადო წარმოების პრაქტიკის წესების დაცვა.

ამრიგად, სამკურნალო საშუალებათა ხარისხის უზრუნველყოფა, კონტროლი და სერთიფიკაცია უშუალოდ უკავშირდება GMP-ის მოთხოვნათა დაცვას და მათი შესრულების რეგულარულ დამოუკიდებელ ექსპერტიზას.

სასურველია, თუ საწარმო, რომელსაც უკვე აქვს GMP, მიიღებს ISO-9000 სერთიფიკატს, ეს კიდევ უფრო სრულყოფს მის ადმინისტრაციულ-სამეწარმეო საქმიანობას და შესაძლებელია, გამოშვებული პროდუქციის ხარისხსაც. თუმცა არც ის უნდა დაგვავიწყდეს, რომ GMP იყო, არის და დარჩება საბაზო დარგობრივ სტანდარტად. ასევე, მხოლოდ ISO-ს სერთიფიკატის მიღება არ ნიშნავს იმას, რომ ფარმაცევტული საწარმო იძლევა გამოშვებული პროდუქციის ხარისხის გარანტიას.

GMP-ის და ISO-ს სისტემები ხარისხის უზრუნველსაყოფად არ წინააღმდეგება ერთმანეთს. პირიქით, ფარმაცევტულ მრეწველობაში ისინი ავსებენ ერთმანეთს, მაშინ, როცა საბაზისო დარგობრივი სტანდარტი წამლის ხარისხის უზრუნველსაყოფად GMP არის.

GMP-ის წესების დანერგვა – ეს პროდუქციის მაღალი ხარისხის მიღწევის საშუალებაა, ხარისხის სისტემის დამადასტურებელი საიმედო საზომია. GMP-ის კონცეფცია მოხერხებულია და ადვილად ერგება ადგილობრივ პირობებს.

GMP-ის სისტემა მოიცავს რიგ დამოუკიდებელ წესებს: წარმოების დოკუმენტაციას, სამკურნალო საშუალებათა რეგისტრაციას, ლიცენზირებას, ინსპექტირებას და წარმოების სახელმწიფო ინსპექტირებას.

GMP-ის წესები რომ დაინერგოს საჭიროა წარმოებამ:

– დაამუშაოს სერთიფიკატები ყველა გამოსაშვებ სამკურნალო საშუალებაზე;

– შეაფასოს სამკურნალო საშუალებათა ხარისხის კონტროლის გამოყენებული სისტემის ეფექტურობა;

– აწარმოოს სამკურნალო საშუალებათა ხარისხის მდგომარეობის კომპიუტერული რეგისტრაციის სისტემა საწარმოო ტექნოლოგიის ყველა ეტაპისათვის;

– ჩამოაყალიბოს და აამოქმედოს კადრების კვალიფიკაციის ამაღლების სისტემა.

GMP-ის წესების დაცვა – ეს არის გადასვლა მზა პროდუქციის ხარისხის კონტროლიდან ხარისხის უზრუნველყოფაზე წარმოების ყველა ეტაპზე.

ანალიზური მეთოდების ვალიდაცია

ვალიდაცია – ეს არის სამკურნალო საშუალებათა ანალიზის მეთოდების შერჩევა და ხარისხის შეფასების ნორმების დასაბუთება. ვალიდაცია ტარდება ნორმატიული დოკუმენტების პროექტების მომზადების დროს, ან ნორმატიული დოკუმენტების გადახედვის დროს. ვალიდაციას ექვემდებარება ანალიზური მეთოდები, რომლებიც გამოიყენება სამკურნალო საშუალებათა იდენტიფიკაციის, მინარევების, მოქმედ ნივთიერებათა რაოდენობრივი განსაზღვრის, დამხმარე ნივთიერებათა და კონსერვანტების განსაზღვრის დროს.

ანალიზის მეთოდის ვალიდაცია გულისხმობს, რომ შეფასდეს მისი სპეციფიკურობა, მგრძნობელობა, ინფორმაციულობა, სიზუსტე, შედეგების კვლაცწარმოება.

რევალიდაცია ანალიზის მეთოდისა საჭიროა იმ შემთხვევებში, როდესაც შეიცვალა სუბსტანციის სინთეზის მეთოდი, წამლის შემადგენლობა, ანალიზის მეთოდი. ანალიზური მეთოდის პარამეტრები გამოითვლება შედეგების სტატისტიკური დამუშავების არსებული წესებით.

წამლის ხარისხის უზრუნველყოფის პროცესების ვალიდაცია

ვალიდაცია – არის ხარისხის უზრუნველყოფის განუყოფელი ნაწილი. ის მოიცავს სისტემის, მეთოდების, აღჭურვილობისა და პროცესის სისტემურ შესწავლას. მისი დანიშნულებაა განსაზღვროს: სრულდება თუ არა ადეკვატურად და ყოველთვის, წინასწარ განსაზღვრული მეთოდები, ოპერაციები, პროცესები, რომელთაც გავლილი აქვთ ვალიდაცია. ეს არის ოპერაცია, რომელმაც არ უნდა იმის მაღალი გარანტია, რომ ერთი და იგივე პროდუქტის სერიები იქნება სათანადო სპეციფიკაციის შესაბამისი.

ვალიდაცია GMP-ის მოთხოვნებისაგან განსხვავებით, თავისთავად არ აუმჯობესებს პროცესებს. ის მხოლოდ ამტკიცებს, რომ პროცესი (მეთოდი) შემუშავებულია სათანადოდ და მეორდება კონტროლის ქვეშ. როგორც წესი ნებისმიერი დამუშავება დასკვნით სტადიაზე უნდა დამთავრდეს ვალიდაციით. კერძოდ ეს მოიცავს პრეპარატის წარმოებას კვლევის სტადიაზე და ექსპერიმენტული სტადიიდან საწარმომდე გზის

გაყვლას. ვალიდაცია აღრმავებს პროცესების გაგებას, ამცირებს საწარმოო გართულებათა რისკს და ამგვარად, იძლევა საწარმოო პროცესების ნორმალურად წარმართვის გარანტიას; ამცირებს შეუსაბამობის რისკს.

ვალიდაციის პროცესისადმი ორი ძირითადი მიდგომა არსებობს: ექსპერიმენტული და არსებული მონაცემების ანალიზზე დაფუძნებული. ვალიდაციის პროცესის ერთ-ერთი ყველაზე პრაქტიკული ფორმაა პროდუქციის საბოლოო შემოწმება იმაზე მეტ მოცულობაში, ვიდრე საჭიროა ხარისხის სრული კონტროლისათვის.

ანალიზის არსებული მონაცემების საფუძველზე ვალიდაცია არ მოითხოვს ექსპერიმენტს, არამედ ხდება წინა მონაცემების დამუშავება-გაანალიზება; სტატისტიკური დამუშავება. ამ მეთოდს იმ შემთხვევაში იყენებენ თუ საწარმოო შეუფერხებლად უშვებს პროდუქციას და მათ ხარისხზე საჩივარი არ არის.

თუ სტატისტიკური ანალიზის შედეგები დადებითია და დოკუმენტურად დამტკიცებულია. ითვლება, რომ პროცესმა გაიარა რეტროსპექტიული ვალიდაცია.

ვალიდაციას ექვემდებარება საწარმოო პროცესების სხვა ასპექტებიც, მეთოდებიც, ტექნიკური და საყოფაცხოვრებო, აგრეთვე პერსონალის კვალიფიკაციის შესაბამისობა.

სამკურნალო საშუალებებზე შესაფუთი მასალების გავლენა

სამკურნალო საშუალებების სტაბილურობაზე უშუალო გავლენას ახდენს შესაფუთი მასალის ქიმიური შემადგენლობა, და თვისებები. წამალი, დაწყებული მომზადებიდან მის გამოყენებამდე, კონტაქტშია შესაფუთ მასალასთან და ამიტომ შესაძლებელია მათ შორის ურთიერთქმედება. ამა თუ იმ საჭიროებისათვის შესაფუთი მასალის გამოყენების შესაძლებლობის გამოსაკვლევად აუცილებელია წინასწარ ჩატარდეს ფიზიკური, ქიმიური და ბიოლოგიური გამოკვლევა. განსაკუთრებით მკაცრი მოთხოვნები წაეყენება შესაფუთ მასალებს, რომელიც გამოყენებულია საინიექციო ხსნარების შესანახად. დიდი მნიშვნელობა აქვს არა მხოლოდ შესაფუთი მასალის სტაბილურობას, აგრეთვე მათ თვისებას დაიცვას სამკურნალო საშუალება გარემო

ფაქტორების ზეგავლენისაგან, ამიტომ შესაფუთი მასალის გამოკვლევის შემდეგ იკვლევენ წამლის სტაბილურობას, რომელიც ინახებოდა ამ შეფუთვაში. შეისწავლიან აგრეთვე პროცესს, რომელიც შეიძლება მიმდინარეობდეს სამკურნალო ნივთიერებაზე ტარის ზეგავლენით. აქედან გამომდინარე ადგენენ სამკურნალო საშუალების ვარგისობის ვადას შესაბამის შეფუთვაში.

სამკურნალო საშუალებათა შესაფუთ მასალად ჩვეულებრივ გამოიყენება მეტალი, მინა, პოლიმერი და რეზინა, რომელთაგანაც ამზადებენ სხვადასხვა მოცულობებს ან შეფუთვებს. თითოეულ ამ ნივთიერებას ახასიათებს მთელი რიგი თვისებები.

მეტალებიდან ყველაზე ხშირად გამოიყენება ალუმინი, ტუბების დასამზადებლად. ტუბებში ინახება მალამოები, კრემები, პასტები. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია გვქონდეს ზუსტი წარმოდგენა იმის შესახებ თუ რა ქიმიური ურთიერთქმედება შეიძლება წარიმართოს სამკურნალო ნივთიერებასა და მეტალს შორის. მინა, როგორც შესაფუთი მასალა ინდიფერენტულია ბევრი სამკურნალო ნივთიერების მიმართ, მაგრამ უფერო მინა ვერ იცავს სამკურნალო ნივთიერებას ულტრაიისფერი სხივებისგან, რომელთა ტალღის სიგრძე მეტია 300 ნმ-ზე, ხოლო ნარინჯისფერი მინა აკავებს 470 ნმ-დე სიგრძის ტალღებს.

მინის ამპულებში ხსნარის შენახვისას ადგილი აქვს გამოტუტვას, რის შედეგადაც იცვლება ხსნარის pH. გარდა ამისა შეიძლება მოხდეს მინის უწვრილესი ნაწილაკების გამორეცხვა, განსაკუთრებით ტუტე მინიდან, რაც იწვევს სამკურნალო ნივთიერების სტრუქტურის და ფარმაკოლოგიური ეფექტურობის შეცვლას. ამიტომ საინიექციო ხსნარების შესაფუთად იყენებენ ნეიტრალური მინის ჭურჭელს.

ბოლო დროს წამლის შესაფუთად ფართოდ იყენებენ პოლიმერებს: პოლიეთილენს, პოლიპროპილენს, პოლივინილქლორიდს და სხვა. უნდა გავითვალისწინოთ, რომ პოლიმერები შეიძლება შეიცავდნენ სინთეზის საწყის ან შუალედურ პროდუქტებს, კატალიზატორებს, უანგაჟის დესტრუქციულ პროდუქტებს. პოლიმერების ბუნება და ხარისხი მოქმედებს წამლის სტაბილურობაზე. პოლიმერული მასალის შეფუთვები არ უნდა იყოს გამჭვირვალე და უნდა იხურებოდეს ჰერმეტულად. რეზინა გამოიყენება ტარის საცობად. რეზინის შემადგენლობამ შეიძლება გავლენა იქონიოს წამლის სტაბილურობაზე, რეაქციაში შევიდეს სუბსტანციასთან ან გამხსნელთან. ამიტომ ეს პროცესები ექსპერიმენტულად უნდა იქნას შესწავლილი.

სამკურნალო საშუალებათა სახელმწიფო რეგისტრაციის და ექსპერტიზის წესები

სახელმწიფო რეგისტრაციას ექვემდებარება როგორც სამამულო, ასევე უცხოური სამკურნალო საშუალებანი, რის შემდეგ ფორმდება მათზე სერთიფიკატები რეგისტრაციის შესახებ. სამამულო და უცხოური პრეპარატების რეგისტრაციის წესებში არის განსხვავება. ახალი სამკურნალო საშუალებათა რეგისტრაცია ითვალისწინებს ფარმაცევტული და ფარმაკოლოგიური ექსპერტიზის ჩატარებას დოკუმენტებზე და ნიმუშებზე, ნიმუშების ექსპერიმენტულ, წინაკლინიკური და კლინიკური გამოკვლევების, მიღებული მასალის ექსპერტიზას. მხოლოდ ექსპერტიზის დადებითი დასკვნის შემთხვევაში შეიძლება ჩატარდეს სამკურნალო საშუალების რეგისტრაცია. უცხოური სამკურნალო საშუალებათა რეგისტრაციისათვის ფარმაცევტული ექსპერტიზა საკმარისია, ხოლო კლინიკური გამოკვლევა და ბიოექვივალენტობა იმ შემთხვევებში ტარდება თუ ამას საჭიროდ ჩათვლიან ექსპერტები. ცალკეულ შემთხვევაში ტარდება ნიმუშების შემოწმება.

განსხვავება ადგილობრივი და უცხოური პრეპარატების რეგისტრაციის წესებში კიდევ იმაში მდგომარეობს, რომ ადგილობრივი პრეპარატების რეგისტრაციასა და მედიცინაში გამოყენების ნებართვის შესახებ იწერება მინისტრის ბრძანება. რეგისტრაციას ექვემდებარება სამკურნალო საშუალებათა შეფუთვა-მარკირება. დოკუმენტებს უნდა ახლდეს დართული როგორც შეფუთვა-მარკირების ორიგინალური საწარმო ნიმუშები, აგრეთვე მათი გრაფიკული ნახაზები, შესაბამისი ზომების და ფერთა კოდების მითითებით.

ხშირ შემთხვევებში, ანალიზის ჩასატარებლად აუცილებელია სტანდარტული ნიმუში მოქმედი ნივთიერებებისა. ასეთი ნიმუში უნდა იქნას წარმოდგენილი რამოდენიმე ანალიზის ჩატარების უზრუნველსაყოფად. სარეგისტრაციო დოკუმენტები უნდა მოიცავდეს პრეპარატის ხარისხის სერთიფიკატს და ანალიზის მეთოდების დეტალურ აღწერას.

სამკურნალო საშუალებათა რეგისტრაციის მთავარი მიზანია ფალსიფიცირებული მედიკამენტების გავრცელების წინააღმდეგ ბრძოლა. ყველაზე ხშირად გვხვდება „უკანონო ასლების“ წარმოება ან შემოტანა. ამიტომ წამალთა რეგისტრაციის ძირითადი მიზანი უნდა იყოს ფალსიფიცირებული სამკურნალო საშუალებების გავრცელების შეზღუდვა და მათი გამოვლინება.

წამლის ხარისხის უზრუნველყოფისა და კონტროლის ორგანიზაცია

სამკურნალო საშუალებათა ხარისხზე კონტროლის განხორციელებისთვის ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროს სტრუქტურაში უნდა იყოს სამკურნალო საშუალებათა და სამედიცინო ტექნიკის ხარისხის კონტროლის ინსპექცია, რომელშიც უნდა შედიოდეს სტანდარტიზაციისა და წამლის ხარისხის კონტროლის სახელმწიფო სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი.

ხარისხის სახელმწიფო ინსპექციას დაკისრებული აქვს განახორციელოს სახელმწიფო კონტროლი სამედიცინო პროდუქციაზე, რომელსაც ადგილობრივი საწარმოები აწარმოებენ, აგრეთვე უცხოეთიდან შემოტანილ სამედიცინო პროდუქციაზე.

სახელმწიფო ინსპექცია აკონტროლებს სახელმწიფო და დარგობრივი სტანდარტების, ფარმაკოპეის სტატიების, ტექნიკური პირობების, საწარმოო რეგლამენტებისა და სხვა ტექნიკური დოკუმენტებისადმი პროდუქციის შესაბამისობას, ატარებს ღონისძიებებს სამკურნალო საშუალებათა ხარისხში გამოვლინებულ ნაკლოვანებათა აღმოსაფხვრელად.

სახელმწიფო ინსპექცია უფლებამოსილია შეაჩეროს ისეთი პროდუქციის გამოშვება, რომელიც არ არის სტანდარტის შესაბამისი, და გასცეს განკარგულება გამსაღებელ ორგანიზაციებში არასტანდარტული პრეპარატების გაყიდვის შეწყვეტის შესახებ. ინსპექცია დავალებას აძლევს სამეცნიერო-კვლევით დაწესებულებებს ან ლაბორატორიებს ჩაატარონ ანალიზი, გამოიტანონ დასკვნა და სათანადოდ გააანალიზონ არასტანდარტულობის მიზეზები. სახელმწიფო ინსპექცია დაკისრებულ ფუნქციას ასრულებს უშუალოდ, აგრეთვე სტანდარტიზაციისა და წამლის ხარისხის კონტროლის

სახელმწიფო ინსიტუტის მეშვეობით, საჭიროების შემთხვევაში იწვევს სათანადო სპეციალისტებს ან აძლევს დავალებებს ანალიზურ ლაბორატორიებსა და საუწყებო ინსტიტუტებს.

სტანდარტიზაციისა და წამლის ხარისხის კონტროლის სახელმწიფო ინსტიტუტის საქმიანობის ძირითადი მიმართულებანია: განახორციელოს სახელმწიფო კონტროლი წამლის ხარისხზე, რომელსაც უშვებს ქვეყნის მრეწველობა და აგრეთვე იმპორტულ მედიკამენტებზე; მეცნიერული კვლევა სტანდარტიზაციის სფეროში, წამლის ხარისხის კონტროლისთვის არსებული მეთოდების სრულყოფა და ახალი მეთოდების დამუშავება; მეცნიერულად დასაბუთებული მოთხოვნების დამუშავება, რაც განაპირობებს სამკურნალო საშუალებათა ხარისხის მაღალ დონეს.

აღნიშნულ ინსტიტუტში ამოწმებენ ანტიბიოტიკების, ვიტამინების, ჰორმონების, ენდოკრინულ, რადიოაქტიურ და სხვა ჯგუფის პრეპარატების ხარისხს. ინსტიტუტი მონაწილეობს სამკურნალო საშუალებებზე ეროვნული და საერთაშორისო სტანდარტების დამუშავებაში. იგი უშუალოდ ახორციელებს: ა) წინასწარ კონტროლს; ბ) შერჩევით კონტროლს; გ) არბიტრაჟულ კონტროლს.

წინასწარ კონტროლს ექვემდებარება ყველა პრეპარატი, რომელიც პირველად გამოდის სერიულად, აგრეთვე პრეპარატები, რომლებიც ახალი სახის კონტროლზეა გადაყვანილი ხარისხის გაუარესების გამო.

საწარმოები, რომლებიც ხელახლა იწყებენ პრეპარატის სერიულ გამოშვებას, ვალდებული არიან აცნობონ ამის შესახებ ხარისხის სახელმწიფო ინსპექციას და სტანდარტიზაციის ინსტიტუტს, აგრეთვე ინსტიტუტს გაუგზავნონ წინასწარ კონტროლზე მორიგი სერიის ნიმუშები, რომლებიც გაანალიზებულია ქარხნის ტექნიკური კონტროლის განყოფილების მიერ.

სახელმწიფო ინსპექციის მითითებით ცალკეული პრეპარატი ხარისხის გაურესებასთან დაკავშირებით შეიძლება გადაიყვანონ წინასწარ კონტროლზე. ინსტიტუტიდან ანალიზის შედეგების მიღებამდე პრეპარატის მომზადებული სერიების რეალიზაციად გაშვება არ შეიძლება; ინსპექცია პრეპარატს ხსნის წინასწარი კონტროლიდან იმ შემთხვევაში, თუ თანამიმდევრობით გამოშვებული 5

სერია მთლიანად აკმაყოფილებს ნორმატულ-ტექნიკური დოკუმენტების მოთხოვნას.

არბიტრაჟულ კონტროლს აწესებენ წამლის ხარისხზე მომწოდებელსა და მყიდველს შორის დავის შემთხვევაში. არბიტრაჟული ანალიზის ჩატარებისთვის ინსტიტუტს უნდა გაუგზავნონ საანალიზო ნიმუშები, ამოღების აქტი, ანალიზის ოქმი და მომწოდებლის წერილობითი საბუთი პრეტენზიის უარყოფის შესახებ.

სახელმწიფო ინსპექცია ანხორციელებს კონტროლს სისხლის პრეპარატებსა და სისხლის შემცვლელებზე როგორც უშუალოდ, ასევე ცენტრალური ლაბორატორიებისა და ინსტიტუტების საშუალებით.

სამრეწველო დაწესებულებებში წამლის ხარისხის უზრუნველყოფა და კონტროლი ევალება ხარისხის უზრუნველყოფის სამსახურს, აღნიშნული განყოფილების მთავარი ამოცანაა არ დაუშვას ისეთი პროდუქციის გამოშვება, რომელიც ნორმატიულ-ტექნიკურ დოკუმენტებს არ შეესაბამება.

წარმოებას არა აქვს უფლება სარეალიზაციოდ გადასცეს პროდუქცია კონტროლის განყოფილების მიერ შევსებული პასპორტის გარეშე, ეს პასპორტი ადასტურებს, რომ პროდუქტი აკმაყოფილებს მისდამი წაყენებულ ყველა მოთხოვნას.

ხარისხის სახელმწიფო ინსპექცია სწავლობს წამლის არასტანდარტულობის მიზეზებს, ამოწმებს ტექნოლოგიურ პროცესებს, კონტროლის სამსახურს და ღებულობს სათანადო ღონისძიებებს. სამკურნალო საშუალებებს, რომლებიც არ შეესაბამებიან სტანდარტებს, ინსპექციის მითითებით ამოიღებენ ხმარებიდან და საჭიროების შემთხვევაში წყვეტენ პრეპარატის წარმოებას. საწარმოს, რომელიც არასტანდარტულ მედიკამენტს უშვებს, მკაცრად სჯიან ადმინისტრაციულად და ეკონომიკურადაც.

ერთ-ერთი მთავარი პროცესი წამლის ხარისხის უზრუნველყოფაში არის კარგად ორგანიზებული სახელმწიფო რეგისტრაცია, რომელსაც ჯანდაცვის სამინისტრო უნდა ახორციელებდეს.

ამგვარად, უნდა მოქმედებდეს წამლის ხარისხის უზრუნველყოფის სახელმწიფო სისტემა, რაც მოსახლეობისა და სამკურნალო დაწესებულებებისათვის ხარისხიანი მედიკამენტების მიწოდების გარანტიას იძლევა.

მომავალში წამლების სტანდარტიზაციის გაუმჯობესების მთავარი მიმართულებაა ანალიზის ობიექტური, სრულყოფილი მეთოდების დამუშავება და მათი უნიფიკაცია, ანალიზის ფიზიკური, ქიმიური, ფიზიკურ-ქიმიური და ბიოლოგიური მეთოდების კომპლექსური გამოყენება, რათა მაქსიმალურად სრული ინფორმაცია მივიღოთ პრეპარატის ხარისხის – სტანდარტულობის შესახებ.

ფარმაცევტული ანალიზი

ფარმაცევტული ანალიზი ფარმაცევტული ქიმიის ძირითადი ნაწილია. მას ახასიათებს სპეციფიკური თავისებურებანი, რომლებითაც განსხვავდება ანალიზის სხვა სახეებისაგან. ეს თავისებურებანი იმაში მდგომარეობს, რომ საანალიზო ობიექტებად გვევლინება სხვადასხვა ქიმიური ბუნების ნივთიერება: ორგანული და არაორგანული; მეტალორგანული და რადიოაქტიური, ანტიბიოტიკი, გლიკოზიდი, ჰორმონი და სხვ. საანალიზო მედიკამენტი შეიძლება იყოს არა მარტო ერთ და ორკომპონენტიანი, აგრეთვე მრავალკომპონენტიანიც, ჯამური მცენარეული გამონაწვლილი და მცენარეული ნედლეული. ეს თავისებურებები საჭიროებს ანალიზის ახალი მეთოდების დამუშავებას და არსებულის უნიფიკაციას.

ფარმაცევტული ანალიზის დამახასიათებელი თავისებურებაა სამკურნალო საშუალებათა ხარისხზე მოთხოვნის სისტემატური ამაღლება. ამასთან იზრდება მოთხოვნა როგორც კეთილხარისხოვნებაზე, ასევე მოქმედი ნივთიერების რაოდენობრივ შემცველობაზე. **პრეპარატის თვისებრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა უცვლელი უნდა იყოს წამლის გამოყენების მთელ პერიოდში.**

ძირითადი პრინციპია წამლის მუდმივი შემადგენლობა. – უცვლელი ფარმაკოლოგიური მოქმედება გამოყენების მთელ მანძილზე. ამ პრინციპის მაღალ დონეზე გატარებისთვის აუცილებელია ქიმიური, ფიზიკურ-ქიმიური და ბიოლოგიური მეთოდების კომპლექსური გამოყენება წამლის ხარისხის შეფასებისთვის.

ფარმაცევტული ანალიზის მეთოდები უნდა იყოს სპეციფიკური, მკრძნობიარე, ზუსტი იმ ნორმატივების მიმართ, რომელთაც განსაზღვრავს ფარმაკოპეის სტატია ან სხვა ნორმატიულ-ტექნიკური

დოკუმენტი, სრულდებოდეს მოკლე დროში და საჭიროებდეს ობიექტის მინიმალურ რაოდენობას.

ფარმაცევტული ანალიზი მოიცავს წამლის ხარისხის კონტროლის სხვადასხვა ფორმას: ანალიზს ფარმაკოპეით, წამლის ტექნოლოგიურ ეტაპზე სტადიურ კონტროლს, წამლის ფორმების ანალიზს, ექსპრეს-ანალიზს აფთიაქში და ფარმაკოკინეტიკურ ანალიზს.

ანალიზი ფარმაკოპეით სამკურნალო პრეპარატების გამოკვლევის იმ მეთოდების ერთობლიობაა, რომლებიც შეტანილია სახელმწიფო ფარმაკოპეაში ან სხვა ნორმატიულ-ტექნიკურ დოკუმენტში (ნტდ). ფარმაკოპეით ანალიზის შედეგების საფუძველზე გამოაქვთ დასკვნა ფარმაკოპეის სტატიისადმი ფარმაცევტული პრეპარატის შესაბამისობის შესახებ. **თუ წამალი არ აკმაყოფილებს ფარმაკოპეის მოთხოვნებს, გამოსაყენებლად არ დაიშვება.**

ფარმაკოპეით ანალიზი მოიცავს სამკურნალო საშუალების იგივეობის დადგენას, კონსტანტების განსაზღვრას, მინარევებისა და მოქმედი ნივთიერების (ან ინგრედიენტის) რაოდენობრივ განსაზღვრას. დასკვნა კეთილხარისხოვნების (სტანდარტულობის) შესახებ გამოაქვთ ანალიზის ყველა მონაცემის საფუძველზე. პრეპარატი ყველა მონაცემით უნდა აკმაყოფილებდეს სტანდარტის მოთხოვნებს. **ანალიზის ერთი მონაცემიც კი რომ არ იყოს ნორმალური, სამკურნალო საშუალებას არასტანდარტულად, უვარგისად მიიჩნევენ.**

ფარმაკოპეაში აღწერილია პრეპარატის გამოკვლევის მეთოდები. არის ზოგადი მეთოდები პრეპარატების ჯგუფისთვის, მათში შემავალი იონებისთვის, ფიზიკური, ფიზიკურ-ქიმიური კონსტანტები, სიწმინდის ხარისხის განსაზღვრის კრიტერიუმები. ზოგადი მეთოდები აღწერილია ზოგად სტატიებსა ან დანართში. ანალიზისთვის ფარმაკოპეის სტატიაში აღწერილია აგრეთვე კერძო რეაქციები და მეთოდები მოცემული პრეპარატისთვის.

ფარმაკოპეის მოთხოვნები სამკურნალო პრეპარატებში მინარევების დასაშვებ ნორმებზე და სახელმწიფო სტანდარტები ქიმიური რეაქტივებისათვის განსხვავებულია. **სამკურნალო ნივთიერებებს სპეციფიკური მოთხოვნები აქვს, რაც ფარმაკოპეით არის განსაზღვრული.**

საინიექციო ხსნარების მომზადებისთვის სამკურნალო ნივთიერებანი, გარდა ქიმიური სისუფთავისა, უნდა იყოს აპიროგენული, ე.ი. არ შეიცავდეს განსაზღვრულ ნორმაზე მეტ მიკროორგანიზმებს.

წინააღმდეგ შემთხვევაში ინიექციის შედეგად გამოვლინდება პიროგენული რეაქცია.

ფარმაკოპეაში განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა დარიშხანისა და მძიმე ლითონთა მინარევების ნორმირებას. ეს მოთხოვნა, ერთი მხრივ, აიხსნება აღნიშნული იონების ტოქსიკურობით, ხოლო, მეორე მხრივ, მათი ჯანგვა-აღდგენითი უნარით. დარიშხანისა და მძიმე ლითონების მინარევები იწვევს პრეპარატში ჯანგვა-აღდგენითი პროცესების გააქტიურებას და, აქედან გამომდინარე, გარდაქმნას, ეარგისობის ვადის შემცირებას.

ოპტიკურად აქტიური ნივთიერებანი ერთ-ერთი სტერეოიზომერის სახით არის ხოლმე ფარმაკოპეაში აღწერილი, ბუნებრივია, მისი ანტიპოდის შემცველობა განსაზღვრულია ფარმაკოპეის სტანდარტის მიხედვით. იგივე უნდა ითქვას კონფორმაციულ ფორმებსა და გეომეტრიულ იზომერებზე. ამავე მიზეზებით აიხსნება, რომ ზოგიერთი პრეპარატი (ქინიდინი, ქაფური, მენთოლი, საგულე გლიკოზიდები; ზოგი ვიტამინი, ანტიბიოტიკები და სხვ.) მხოლოდ ბუნებრივი ნედლეულიდან უნდა იყოს მიღებული და არა სინთეზურად.

არამდგრად სამკურნალო პრეპარატებს, როგორც წესი, სტაბილიზატორი ემატება (მაგალითად: წყალბადის ზეჟანგს – აცეტანილიდი, ეთილის ეთერს და ქლოროფორმს – ეთანოლი, ადრენალინსა და ნორადრენალინს – ასკორბინმჟავა და ა.შ.), ქიმიურ რეაქტივებს კი არ შეიძლება დაუმატონ სხვა ნივთიერება. მოყვანილი მაგალითებიდან ნათელია, **რომ სამკურნალო საშუალებათა სახელმწიფო სტანდარტები ხშირად განსხვავდება რეაქტივების სტანდარტებისგან და, ბუნებრივია, ყოველთვის არ გამოდგება შემცვლელად. ასევე განსხვავებულია ანალიზის მეთოდები. სამკურნალო საშუალებების სტანდარტიზაციისთვის უფრო სპეციფიკური და დიდი მგრძნობელობის მეთოდებია გამოყენებული, განსაკუთრებით, დოზირებულ წამლის ფორმაში ძლიერმოქმედი პრეპარატის განსაზღვრის დროს.**

განსაკუთრებულ მოთხოვნებს უნდა აკმაყოფილებდეს ფარმაკოკინეტიკური კვლევის დროს გამოყენებული მეთოდები. ამ შემთხვევაში გამოსაკვლევ ობიექტში 10^{-6}–10^{-9}გ პრეპარატია და აუცილებელია განსაკუთრებული მგრძნობელობის მეთოდები.

როგორც აღვნიშნეთ, სამკურნალო საშუალებათა გამოკვლევისთვის გამოყენებული მეთოდები მრავალრიცხოვანია, რაც ართულებს ფარმაცევტული ანალიზისთვის ლაბორატორიების აღჭურვას. აუცილებელია ანალიზის მეთოდების უნიფიკაცია და სტანდარტიზაცია. ეს რთული ამოცანა ეკისრება ფარმაკოპეის კომიტეტს და ფარმაკოპეის კომისიას.

ფარმაკოპეის კომისია ადგენს ანალიზის მეთოდების ზოგად სტატიებს იმგვარად, რომ ზოგადი და პრეპარატზე კერძო სტატიები ინტეგრირებულია, რითაც აუცილებელია დუბლირება კერძო სტატიებში. სამკურნალო საშუალებათა ქიმიური ჯგუფების განხილვის დროს აუცილებელია ანალიზისთვის ზოგადი და კერძო მეთოდების სისტემაში მოყვანა პრეპარატების ქიმიურ სტრუქტურასთან კავშირში.

სამკურნალო საშუალებათა იდენტიფიკაციისა და სიწმინდის განსაზღვრის დროს ფიზიკურ თვისებებს (კონსტანტებს) და ორგანოლეპტიკურ დახასიათებას დიდი მნიშვნელობა აქვს.

ფარმაკოპეის სტატიაში აღწერილია სამკურნალო ნივთიერების აგრეგატული მდგომარეობა, კონსისტენცია, კრისტალების სტრუქტურა, აქროლადობა, ანაქროლის კრისტალების ფორმა; ორგანოლეპტიკური თვისებები: ფერი, სუნი და გემო; ფიზიკური თვისებები და კონსტანტები: ხვედრითი წონა, ლღობის ტემპერატურა, დუღილის ან გამყარების ტემპერატურა; ხსნადობა: წყალში, მჟავაში, ტუტეში, ორგანულ გამხსნელებში, წყალხსნარის რეაქცია.

ფიზიკური კონსტანტების განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეაში მეთოდები აღწერილია ზოგადი უნიფიცირებული სტატიების სახით, ხოლო აგრეგატული მდგომარეობა და ორგანოლეპტიკური თვისებები აღწერილია პრეპარატების კერძო სტატიებში. ხსნადობის განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეაში სპეციალური ზოგადი სტატიაა, ხოლო პრეპარატის კერძო სტატიაში მითითებულია ხსნადობა წყალში, სპირტში, ეთერში, ქლოროფორმში, აგრეთვე სხვა გამხსნელებში. ხსნადობის რაოდენობრივი ფარდობის გამოსახვისთვის მიღებულია ტერმინები: ადვილად ხსნადი, ძნელად ხსნადი, უხსნადი და ა.შ.

ამგვარად, ფარმაკოპეის კერძო სტატიაში მოტანილ პუნქტებს „აღწერა“ და „ხსნადობა“ დიდი მნიშვნელობა აქვს ფარმაცევტული ანალიზისთვის, სამკურნალო ნივთიერების დამახასიათებელი თვისებების განსაზღვრისთვის. ეს თვისებები განსაკუთრებულ მნიშვნელობას იძენს უცნობი სამკურნალო ნივთიერების გამოკვლევის დროს.

სამკურნალო საშუალებათა ანალიზის მეთოდები

სამკურნალო საშუალებათა ანალიზისთვის იყენებენ თვისებრივი და რაოდენობრივი განსაზღვრის ფიზიკურ, ქიმიურ და ფიზიკურ-ქიმიურ მეთოდებს.

გ ა მ ო კ ვ ლ ე ვ ა ი გ ი ვ ე ო ბ ა ზ ე (იდენტიფიკაცია) სამკურნალო ნივთიერებაში ან წამლის ფორმაში ფარმაკოლოგიურად მოქმედი ნივთიერების ან კომპონენტის შემცველობის დადასტურებაა ფარმაკოპეის ან სხვა ნორმატიული დოკუმენტაციის საფუძველზე.

იგივეობაზე გამოკვლევას ატარებენ ფიზიკური, ქიმიური და ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით. წამლის იგივეობის ობიექტურად ჩატარების აუცილებელი პირობაა ფარმაკოლოგიურად აქტიური ნივთიერების მოლეკულის სტრუქტურაში შემავალი იონებისა და ფუნქციური ჯგუფების შემცველობის დადგენა. მოლეკულის ბირთვების სტრუქტურისა და სხვა თვისებების დადგენისთვის, სიწმინდის განსაზღვრისთვის გამოყენებულია პოლარიმეტრიული, რეფრაქტომეტრიული, სპექტრომეტრიული, ქრომატოგრაფიული, ელექტრომეტრიული და ფიზიკური მეთოდები.

ფ ი ზ ი კ უ რ ი მ ე თ ო დ ე ბ ი ემყარება ფიზიკური თვისებების შემოწმებას ან სამკურნალო ნივთიერებათა ფიზიკური კონსტანტების გაზომვას, აგრეგატული, ორგანოლეპტიკური და ფიზიკური თვისებების შეპირისპირებას ფარმაკოპეის სტანდარტის მოთხოვნებისადმი.

ფიზიკური კონსტანტები: ლღობის, დუღილისა და გამკვრივების ტემპერატურა, სიმკვრივე, სიბლანტე და სხვა, ობიექტური კონსტანტებია იგივეობის დადგენისა და სისუფთავის ხარისხის განსაზღვრისთვის. იგივეობის მნიშვნელოვანი მახასიათებელია ხსნადობა წყალში, მჟავაში, ტუტეში და ორგანულ გამხსნელებში, წყალხსნარის რეაქცია.

ლ ღ ო ბ ი ს ტ ე მ პ ე რ ა ტ უ რ ა კონსტანტაა, რომელიც გვიჩვენებს მყარი ნივთიერების ჰომოგენურობას. იგი გამოყენებულია წამალთა ანალიზში ბევრი მყარი სამკურნალო ნივთიერების იგივეობისა და სიწმინდის დასადგენად. ეს ის ტემპერატურაა, რომლის

დროს მყარი ნივთიერება წონასწორულ მდგომარეობაშია თხევად ფაზასთან. ინდივიდუალური ნივთიერების ლღობის ტემპერატურა მუდმივი სიდიდეა, მინარევები მცირე ოდენობითაც კი ცვლის მას უმთავრესად აღინიშნება დეპრესია. ფარმაკოპეაში რეკომენდებულია კაპილარული მეთოდი. ლღობის ტემპერატურად მიღებულია ის ინტერვალი, რომლის შუალედში მიმდინარეობს ნივთიერების ლღობის პროცესი, კაპილარში პირველი წვეთის წარმოქმნიდან მთელი შიგთავსის გათხევადებამდე. ლღობის ტემპერატურის საწყის და საბოლოო წერტილებს შორის შუალედი 2-3^0-ს არ უნდა აღემატებოდეს. არის ნივთიერებები, რომლებიც ლღვება დაშლით, ამ შემთხვევაში ხმარობენ ტერმინს – დაშლის ტემპერატურა. იმის მიხედვით, თუ როგორია საანალიზო ნივთიერების ფიზიკური თვისებები, ლღობის ტემპერატურის განსასაზღვრავად სხვადასხვა მეთოდს იყენებენ. ამჟამად ყველაზე გავრცელებულია კოფლერის ბლოკი მიკრო-განსაზღვრისთვის, რომლის დროს მიკროსკოპს იყენებენ.

ფარმაკოპეაში რეკომენდებულია გამკვრივების ტემპერატურა. ეს ის ტემპერატურაა, რომლის შუალედში ნივთიერება თხევადი მდგომარეობიდან გადადის მყარში. ამ კონსტანტას იშვიათად იყენებენ ფარმაცევტულ ანალიზში.

დუღილის ტემპერატურად მიღებულია ინტერვალი დუღილის საწყის და საბოლოო ტემპერატურებს შორის, ნორმალური ატმოსფერული წნევის პირობებში; დუღილის ტემპერატურის ინტერვალში მიმღებში უნდა გადაედინოს საანალიზო სითხის არანაკლებ 95%. განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეით რეკომენდებულია მაკრო- ან მიკრომეთოდი. დუღილის ტემპერატურის განსაზღვრისთვის საჭიროა ატმოსფერული ცდის პირობებში წნევის გაზომვა და ტოლობის გამოყენება კორექტივის შეტანისთვის: $T_{\text{შეს.}} = T + K(760 - p)$, სადაც – T – ექსპერიმენტულად განსაზღვრული დუღილის ტემპერატურაა, p – ბარომეტრული წნევა; k – დუღილის ტემპერატურის ინკრემენტი.

სიმკვრივე ერთ-ერთი ფიზიკური კონსტანტაა, რომელსაც იყენებს ფარმაკოპეა, განსაკუთრებით, თხევად სამკურნალო საშუალებათა იდენტიფიკაციისათვის. სიმკვრივე, ანუ ხვედრითი წონა, განისაზღვრება მასის ფარდობით მოცულობასთან: $d = \frac{M}{V}$;

სიმკვრივის განსაზღვრისათვის იყენებენ პიკნომეტრს ან არეომეტრს ფარმაკოპეაში აღწერილი მეთოდის ზუსტი დაცვით. ტემპერატურული რეჟიმი ერთ-ერთი მთავარი პირობაა სიმკვრივის განსაზღვრის დროს, რასაც ობიექტის თერმოსტატირებით აღწევენ 20^0-ზე. სიმკვრივის ინტერვალის სიდიდეს იყენებენ ისეთი სამკურნალო ნივთიერების იდენტიფიკაციისათვის, როგორიცაა: ეთანოლი, გლიცერინი, ეთერი, ქლოროფორმი, ამილნიტრიტი, პარაფინი, ქლორეთილი, ფტოროთანი, ვაზელინის ზეთი, ვაზელინი და სხვ.

სიბლანტე თხევადი სამკურნალო საშუალებათა დამახასიათებელი ფიზიკური კონსტანტაა. არჩევენ აბსოლუტურ და ფარდობით სიბლანტეს. აბსოლუტურ სიბლანტეთა საზომი ერთეულია პასკალ-სეკუნდი. სითხოვანი წამლების იდენტიფიკაციისა და კეთილხარისხოვნების დადგენისათვის უმთავრესად ფარდობით სიბლანტეს ზღვრავენ (ზეთი, ვაზელინი, გლიცერინი და სხვ.). ფარდობითი სიბლანტე გამოსაკვლევი სითხისა და წყლის აბსოლუტური სიბლანტის ფარდობაა. სიბლანტის გაზომვისათვის ფარმაცევტულ აბალიზში რეკომენდებულია ვისკოზიმეტრები.

ხსნადობას ფარმაკოპეა განიხილავს არა მარტო როგორც ფიზიკურ კონსტანტას, აგრეთვე თვისებას, რომელიც გვეხმარება გამოსაკვლევი პრეპარატის დახასიათებაში. ხსნადობა მუდმივი ტემპერატურისა და წნევის პირობებში მნიშვნელოვანი პარამეტრია ბევრი პრეპარატის იგივეობისა და კეთილხარისხოვნების დადგენისათვის. ხსნადობის განსაზღვრისთვის ნივთიერების წონაკს მოსრესენ წვრილ ფხვნილად, უმატებენ გაზომილ გამხსნელს თანდათანობით და ანჯღრევენ, ვიდრე მყარი ნაწილაკები თვალით შეუმჩნეველი გახდება; მყარი ნივთიერების და გამხსნელის წონა-მოცულობითი ფარდობით გამოსახავენ ხსნადობას.

ფაზური ხსნადობის მეთოდი, რომელიც აღწერილია ფარმაკოპეაში, ინფორმაციულია და პერსპექტიული ორგანული სამკურნალო პრეპარატების იგივეობის დადგენისა და მინარევების განსაზღვრისათვის. ეს მეთოდი დამყარებულია ფაზების წესზე, რომელიც ამყარებს დამოკიდებულებას წონასწორობის პირობებში ფაზების და კომპონენტების რაოდენობას შორის. მეთოდის არსი იმაში მდგომარეობს, რომ გამხსნელის უცვლელ ოდენობას უმატებენ გამოსაკვლევი ნივთიერების თანდათანობით მზარდ რაოდენობას,

მუდმივი ნჯღრევისა და უცვლელი ტემპერატურის პირობებში წონასწორობის დამყარებამდე. აგებენ ხსნადობის დიაგრამას, რომელიც გვიჩვენებს სუფთაა ნივთიერება, თუ მინარევს შეიცავს. ფაზური ხსნადობის მეთოდი უნივერსალურია ყველა ხსნადი ნივთიერებისათვის, არ საჭიროებს სტანდარტებსა და რთულ ტექნიკას. ამ მეთოდის გამოყენებით შესაძლებელია განვსაზღვროთ ნარევში ოპტიკური იზომერები და პოლიმორფული ფორმები.

ანალიზის ქიმიურ მეთოდებს (თვისებრივსა და რაოდენობრივს) სტუდენტები სწავლობენ ანალიზური და ორგანული ქიმიის კურსში, ამიტომ არ შევჩერდებით მათ აღწერაზე, მით უმეტეს, რომ ანალიზის ქიმიური მეთოდები განხილული იქნება ფარმაცევტული ქიმიის კერძო ნაწილში პრეპარატთა ცალკეული ჯგუფების განხილვის დროს მათ ქიმიურ აგრებულებასთან კავშირში. მოკლედ შევჩერდებით ანალიზის ფიზიკურ-ქიმიურ მეთოდებზე, ძირითადად მათი გამოყენების საკითხებზე, რადგან ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდების თეორიული საფუძვლები და ტექნიკა ცნობილია ანალიზის ინსტრუმენტული მეთოდებისა და ფიზიკური ქიმიის კურსიდან.

ოპტიკური მეთოდების გამოყენება ფარმაცევტულ ანალიზში

რ ე ფ რ ა ქ ტ ო მ ე ტ რ ი უ ლ ი მ ე თ ო დ ი, რომელიც ემყარება გამოსაკვლევი ნივთიერების გარდატეხის მაჩვენებლის განსაზღვრას, გამოყენებულია სამკურნალო საშუალებათა იგივეობის დასადგენად და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის, აგრეთვე ნაერთთა სტრუქტურისა და ხსნართა ბუნების გამოსაკვლევად. გარდატეხის მაჩვენებელი აღინიშნება n-ით და მათემატიკურად გამოისახება ტოლობით: $n = \frac{\sin\alpha}{\sin\beta} = \frac{V_1}{V_2}$, სადაც: α – სხივის დაცემის კუთხეა, β – გარდატეხის კუთხე, V_1 – დაცემული სხივის სიჩქარე, V_2 – გარდატეხილი სხივის სიჩქარე.

გარდატეხის მაჩვენებელი მუდმივი სიდიდეა უცვლელი ტემპერატურისა და სინათლის ტალღის შემთხვევაში; გარდატეხის მაჩვენებელი და ხსნარის კონცენტრაცია ურთიერთშორის რთულ ფუნქციურ დამოკიდებულებაშია. ეს დამოკიდებულება ხსნართა

წონითი კონცენტრაციის დროს შემდეგი ტოლობით გამოიხატება: $n = n_0 + ap + bp^2 + Cp^3 ...$, სადაც n_0 გამხსნელის გარდატეხის კოეფიციენტია, p – გახსნილი ნივთიერების კონცენტრაცია; a b და c – ემპირიული კოეფიციენტები.

წონა-მოცულობითი კონცენტრაციით მომზადებული ხსნარებისათვის (გ/ლიტრში) დამოკიდებულება განისაზღვრება უფრო მარტივი ფორმულით:

$$n = n_0 + ap$$

ამ ფორმულის თანახმად, გარდატეხის მაჩვენებელი, უმეტეს შემთხვევაში კონცენტრაციის გაზრდის პროპორციულად იზრდება (სურ. 1).

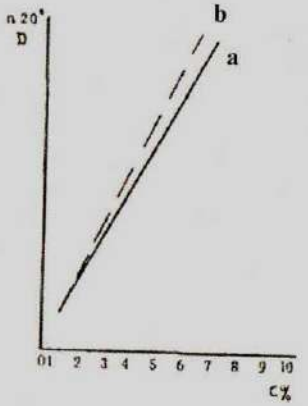
გახსნილი ნივთიერების კონცენტრაციის განსაზღვრისთვის გამოყენებულია ტოლობა: $C = \frac{n - n_0}{F}$, სადაც: C ხსნარის კონცენტრაციაა პროცენტობით, n – ხსნარის გარდატეხის მაჩვენებელი, n_0 – წყლის გარდატეხის მაჩვენებელი (20°-ზე მიჩნეულია 1,3330-ის ტოლად) F – შესაბამისი ფაქტორი.

რეფრაქტომეტრიული მეთოდი ფართოდ არის გამოყენებული სითხეთა წამლების თვისებრივ და რაოდენობრივ ანალიზში.

პ ო ლ ა რ ი მ ე ტ რ ი უ ლ ი მ ე თ ო დ ი დამყარებულია პოლარიზებული სხივების ქცევის შესწავლაზე ოპტიკურად აქტიური ნივთიერების ხსნარში მათი გავრცელების დროს. ოპტიკური აქტივობა ნივთიერების უნარია აბრუნოს პოლარიზაციის სიბრტყე მასში სწორხაზოვანი პოლარიზებული სხივის გავრცელებისას.

ნივთიერების ოპტიკური აქტივობა განპირობებულია ორი ფაქტორით: ნაერთის კრისტალური მესერის თავისებურებებით ან ორგანული ნაერთის მოლეკულის აღნაგობით. ორგანული ნაერთის ოპტიკური აქტივობა განპირობებულია მის მოლეკულაში ასიმეტრიული ნახშირბადის ატომის შემცველობით. ასეთი ნივთიერებანი ოპტიკურ აქტივობას ამჟღავნებენ გამდნარ ან გახსნილ მდგომარეობაში. ბრუნვის კუთხის სიდიდე დამოკიდებულია ოპტიკურად აქტიური ნივთიერების ბუნებაზე, ხსნარის ფენის სისქეზე, ტემპერატურასა და სინათლის ტალღის სიგრძეზე. ბრუნვის კუთხის სიდიდე ფენის სისქის

პირდაპირპროპორციულია. ჩვეულებრივ, ოპტიკურ აქტივობას საზღვრავენ 20^0-ზე.



სურ. 1. დამოკიდებულება გარდატეხის მაჩვენებლისა კონცენტრაციასთან. a-წონა-მოცულობითი კონცენტრაცია, b-წონითი კონცენტრაცია

სხვადასხვა ნივთიერების ოპტიკური აქტივობის უნარის შედარებითი შეფასებისთვის ოპტიკური აქტივობის სიდიდეს გამოსახავენ ე.წ. ხვედრითი ბრუნვით.

ხვედრით ბრუნვას უწოდებენ პოლარიზაციის სიბრტყის ბრუნვას, რომელსაც იწვევს 2 დმ ფენის სისქის ხსნარი 1 მლ-ში 1 გ ნივთიერების შემცველობისას. როდესაც ხვედრითი ბრუნვის განსაზღვრას ატარებენ ნატრიუმის სპექტრის სინათლის ტალღებით – D 20^0-ზე, მას აღნიშნავენ $[\alpha]_D^{20^0}$ გამოსახულებით. თხევადი ნივთიერების ხვედრითი ბრუნვა განისაზღვრება ტოლობით: $[\alpha]_D^{20^0}=\frac{\alpha}{L\ d}$, სადაც: α – ექსპერიმენტულად განსაზღვრული ბრუნვის კუთხეა გრადუსობით; L – სითხის ფენის სისქე დეციმეტრობით; d – სითხის სიმკვრივე.

ხსნარებისთვის ხვედრითი ბრუნვა განისაზღვრება ფორმულით: $[\alpha]_D^{20^0}=\frac{\alpha\ \ 100}{L\ \ C}$, სადაც: α – გაზომილი ბრუნვის კუთხეა გრადუსობით; L – ფენის სისქე დეციმეტრობით; C – ხსნარის კონცენტრაცია გრამობით 100 მლ ხსნარში.

იმ შემთხვევებში, როდესაც ხვედრით ბრუნვას საზღვრავენ ხსნარებში, მხედველობაში უნდა მიიღონ, რომ ხვედრითი ბრუნვის სიდიდე დამოკიდებულია გამხსნელის ბუნებასა და ხსნარის კონცენტრაციაზე. გამხსნელის შეცვლით შეიძლება შეიცვალოს არა მარტო ბრუნვის კუთხის სიდიდე, აგრეთვე მისი მიმართულებაც. ამიტომ ასეთ შემთხვევაში ხვედრითი ბრუნვის სიდიდესთან ერთად აუცილებლად უნდა აღინიშნოს გამხსნელი და ხსნარის კონცენტრაცია.

კონცენტრაციის ინტერვალში, რომლის დროსაც ხვედრითი ბრუნვა მუდმივი სიდიდეა, ბრუნვის კუთხით შეიძლება ხსნარში ნივთიერების კონცენტრაციის გამოანგარიშება, რისთვისაც გამოყენებულია ფორმულა:

$$C=\frac{\alpha\ \ 100}{[\alpha]_D^{20^0}\cdot L}$$

ოპტიკურად აქტიურ ნივთიერებათა ხსნარების კონცენტრაციის გამოანგარიშებისთვის გამოყენებულია საკალიბრო გრაფიკებიც, სადაც ორდინატაზე მოცემულია ბრუნვის კუთხის სიდიდეები, ხოლო აბსცისაზე – კონცენტრაცია.

პოლარიმეტრიული მეთოდი გამოყენებულია ოპტიკურად აქტიური სამკურნალო პრეპარატების თვისებრივი და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის, აგრეთვე სისუფთავის ხარისხის დასადგენად.

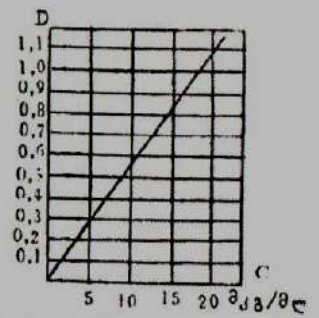
ფ ო ტ ო მ ე ტ რ ი ა ფიზიკურ-ქიმიური ანალიზის ოპტიკური მეთოდია, რომელსაც იყენებენ სამკურნალო ნივთიერებათა თვისებრივი და რაოდენობრივი გამოკვლევის დროს. ფოტოკოლორიმეტრია და სპექტროფოტომეტრია ემყარება ხსნარში შემცველი ნივთიერების მიერ სინათლის სხივის შთანთქმის გაზომვებს.

გამოსაკვლევ ხსნარზე დაცემული და მასში გამავალი სინათლის ინტენსივობის შეფარდება (T) მიუთითებს გამჭვირვალობაზე, ანუ გატარების ხარისხზე: $T=\frac{J_t}{J_0}=10^{-\varepsilon Ch}$, სადაც: J_t გამავალი სინათლის ინტენსივობაა, J_0 – სინათლის საწყისი ინტენსივობა, h – ფენის სისქე, C – კონცენტრაცია, ε – შთანთქმის მოლური მაჩვენებელი. T სიდიდეს მოცემული ფენის სისქის 1 სმ-ში ეწოდება გატარების კოეფიციენტი, ხოლო გატარების მოპირდაპირე სიდიდის ლოგარითმს – ექსტინქცია – E, ანუ ოპტიკური სიმკვრივე – D ეწოდება.

$$E = D = \lg\frac{1}{T} = \lg\frac{J_0}{J_t} = \varepsilon Ch$$

ამ ტოლობიდან გამომდინარეობს, რომ ექსტინქცია, ანუ ოპტიკური სიმკვრივე ხსნარში შემცველი ნივთიერების კონცენტრაციის პირდაპირპროპორციულია. როდესაც ხსნარი ემორჩილება ბერის კანონს, C/D დამოკიდებულების გრაფიკი სწორხაზოვანია, ხოლო, როდესაც არ ემორჩილება ამ კანონს, დამოკიდებულება არასწორხაზოვანია.

ფოტოკოლორიმეტრიული მეთოდით გამოსაკვლევი ნივთიერების განსაზღვრის დროს სარგებლობენ საკალიბრო გრაფიკით, რომელსაც აგებენ J/C ან D/C მონაცემების საფუძველზე. ამისათვის ფარმაკოპეის სტატიის მიხედვით ამზადებენ სხვადასხვა კონცენტრაციის ხსნართა სერიას, საზღვრავენ მათ ოპტიკურ სიმკვრივეებს და მონაცემების საფუძველზე აგებენ გრაფიკს, რომლის გამოყენებითაც საზღვრავენ გამოსაკვლევი ნივთიერების რაოდენობას (სურ. 2).



სურ. 2. მეთილტესტოსტერონის სპექტროფოტომეტრიული განსაზღვრის საკალიბრო გრაფიკი

სპექტროფოტომეტრია ანალიზის ოპტიკური მეთოდია, რომელიც ამყარებს დამოკიდებულებას ნივთიერების მიერ სპექტრის შთანთქმასა და სინათლის ტალღის სიგრძეს შორის. მეთოდი ემყარება შთანთქმის ელექტრონული სპექტრების გამოყენებას 200-800 ნმ ინტერვალში. სპექტრის ამ უბანში არ შთანთქავენ ნაჯერი რიგის ალკანები, სპირტები, ეთერები და ამინები.

სპექტრის ულტრაიისფერ უბანში დამახასიათებელი შთანთქმა ახასიათებს არომატულ და ალიფატურ ნაერთებს, აგრეთვე მათ

ნაწარმებს, რომელთაც აქვთ გადასვლის ზოლი $n \to \Pi^0$. თუ ულტრაიისფერ სპექტრს აქვს ერთი ან რამდენიმე შთანთქმის ზოლი 300 ნმ-ზე დაბალი ტალღების, ასეთი ნაერთები, ჩვეულებრივ, შეიცავს ორ ან სამ ჯერად კავშირს. როდესაც მრავალზოლიანი სპექტრი იშლება ხილვად უბანში, უნდა ვივარაუდოთ, რომ მოლეკულა შეიცავს პოლიციკლურ არომატულ ქრომოფორს ან სისტემებს, რომელშიც ჩართულია სამზე მეტი ჯერადი კავშირი.

შთანთქმის განსაკუთრებით ინტენსიური ზოლები – 200 ნმ-ზე ცოტა ნაკლები ტალღებისა ახასიათებს ჯერადი კავშირების ნაერთებს. ბენზოლის ნაწარმები შთანთქავენ 200-300 ნმ უბანში. შთანთქმის დაბალი ინტენსივობა ახასიათებს ნაერთებს, რომლებიც შეიცავენ ჯგუფებს გადასვლებით $n \to \Pi (C = O, C = S \quad NO_2 \quad N = N \quad C = N)$. ულტრაიისფერი შთანთქმის ხასიათსა და ინტენსივობაზე დიდ გავლენას ახდენს ქრომოფორების ურთიერთმდებარეობა.

ნაერთის ქიმიური სტრუქტურის დადგენისთვის ულტრაიისფერი სპექტროსკოპიის გამოყენების დროს ურთიერთს ადარებენ სტანდარტისა და გამოსაკვლევი ნივთიერების შთანთქმის სპექტრებს 200-800 ნმ-ის ფარგლებში, სტრუქტურის შესახებ განსაკუთრებით მნიშვნელოვან ინფორმაციას ღებულობენ მაშინ, როდესაც ნაერთში ჯერადი კავშირებია, ცის- და ტრანსიზომერების დადგენისთვის, არომატული ნაერთების სტრუქტურის შესწავლისთვის და სხვ.

სპექტროფოტომეტრიული მეთოდი ფარმაცევტულ ანალიზში უპირატესად გამოყენებულია პრეპარატებში მოქმედი ნივთიერების რაოდენობრივი შემცველობის ნორმების განსაზღვრისთვის. ფარმაკოპეის მოთხოვნით განისაზღვრება შთანთქმის ხვედრითი მაჩვენებელი და მოქმედი ნივთიერების რაოდენობა ან კონცენტრაცია.

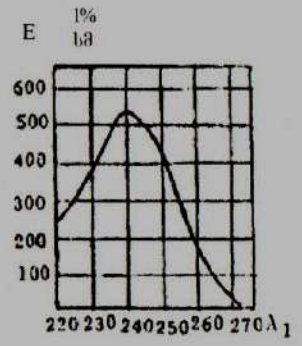
შთანთქმის ხვედრითი მაჩვენებელი გამოითვლება ტოლობით $E_{1\text{სმ}}^{1\%} = \frac{D}{C \cdot d}$, სადაც: D – ოპტიკური სიმკვრივეა; d – ხსნარის ფენის სისქე სმ-ობით; C – ხსნარის კონცენტრაცია; $E_{1\text{სმ}}^{1\%}$ შთანთქმის ხვედრითი მაჩვენებელი.

სპექტროფოტომეტრიული მეთოდით ნივთიერების კონცენტრაციის განსაზღვრისთვის სარგებლობენ ტოლობით: $C = \frac{D}{E^{1\%}_{1სმ} \cdot d}$

სამკურნალო პრეპარატების შთანთქმის ხვედრითი მაჩვენებლები და რაოდენობრივი განსაზღვრის სპექტროფოტომეტრიული მეთოდები აღწერილია სახელმწიფო ფარმაკოპეასა ან ტექნიკურ ნორმატივებში.

თუ ლიტერატურაში არ არის აღნიშნული კონსტანტები, აგრეთვე ბერის კანონისადმი დამორჩილების ფარგლები, ამ შემთხვევაში ამზადებენ ზუსტი კონცენტრაციის ხსნარებს და ექსპერიმენტული მონაცემების საფუძველზე აგებენ საკალიბრო გრაფიკს რაოდენობრივი ანალიზისთვის.

სპექტროფოტომეტრიული მეთოდი ფართოდ გამოიყენება წამალთა ანალიზში მისი სპეციფიკურობისა და ინფორმაციულობის გამო. ფარმაკოპეაში პრეპარატების იგივეობისა და სიწმინდის განსაზღვრისთვის გამოყენებულია სპექტრის შთანთქმის მაქსიმუმები და მინიმუმებები, შთანთქმის ხვედრითი მაჩვენებლების სიდიდეები; აგრეთვე მათი ფარდობები სხვადასხვა ტალღაზე (სურ. 3).



სურ. 3. მეთილტესტოსტერონის შთანთქმის სპექტრი

იდენტიფიკაციისთვის პერსპექტიულია აგრეთვე ისეთი ოპტიკური მახასიათებლები, როგორიცაა შთანთქმის ზოლების ადგილმდებარეობა ტალღის სიგრძეთა სკალაზე, სიხშირე შთანთქმის მაქსიმუმში, პიკური და ინტეგრალური ინტენსივობის მნიშვნელობანი, ზოლების ასიმეტრია, ოსცილატორის ძალა. ჩამოთვლილი პარამეტრები იძლევა მდიდარ

ინფორმაციას მოლეკულის ელექტრონული სტრუქტურის შესახებ და შესაბამისად მათი იდენტიფიკაციის, სიწმინდის, დაშლის ხარისხისა და დაშლის პროდუქტების თვისებრივი და რაოდენობრივი შემცველობის შესახებ.

რაოდენობრივი სპექტროფოტომეტრიული ანალიზის ოპტიმალური პირობების შერჩევისთვის საჭიროა წინასწარ გამოიკვლიონ გამხსნელის გავლენა, იონიზაციის კონსტანტა, pH-ის სიდიდისა და სხვა ფაქტორების გავლენა შთანთქმის სპექტრის ხასიათზე. სპექტროფოტომეტრიული განსაზღვრის დროს გამხსნელად გამოყენებულია წყალი ან ეთანოლი. კონცენტრაციის გამოთვლისთვის იყენებენ სტანდარტებს, შთანთქმის ხვედრით ან მოლურ მაჩვენებელს ან საკალიბრო გრაფიკს.

ინფრაწითელი სპექტროსკოპია. ინფრაწითელი გამოსხივების შთანთქმა (10^{-4}–10^{-2} სმ) იწვევს მოლეკულის რხევითი და ზოგჯერ ბრუნვითი მდგომარეობის შეცვლას. ეს ცვლილებები გამოხატულებას პოულობს ინფრაწითელ სპექტრებში. ინფრაწითელი სპექტროსკოპია იძლევა უფრო ფართო ინფორმაციას, ვიდრე ულტრაიისფერი, მოლეკულაში ფუნქციური ჯგუფების, ბირთვების შემცველობისა და მათი კავშირების შესახებ. მის მიხედვით შეიძლება გამოვიტანოთ მთლიანი მოლეკულის სტრუქტურაზე, აგრეთვე იმ ქიმიური პროცესების შესახებ, რომლებიც მიმდინარეობს გახსნის, დისოციაციის, სოლვოლიზისა და სხვათა დროს.

მრავალატომიანი ორგანული ნაერთების მოლეკულების ქცევა ინფრაწითელ სპექტრებში უმთავრესად ხასიათდება ცალკეული ჯგუფის შთანთქმით. მოლეკულის დანარჩენი ნაწილი ნაკლებ გავლენას ახდენს შთანთქმის სიხშირეზე. ამიტომ სხვადასხვა სტრუქტურის ნაერთებს, რომელთაც ერთი და იგივე ფუნქციური ჯგუფები აქვთ, ახასიათებთ შთანთქმის ერთნაირი ზოლები. შთანთქმის ასეთ ზოლებს უწოდებენ დამახასიათებელს ან ჯგუფურს.

განასხვავებენ აგრეთვე ვალენტურ მერყეობას (განპირობებულია კავშირის სიგრძის ცვლილებით) და დეფორმაციულ მერყეობას (დამოკიდებულია კავშირებს შორის კუთხეზე).

დამახასიათებელი პიკების განლაგებით შეიძლება დავადგინოთ ფუნქციური ჯგუფის ტიპი, თუ ინფრაწითელ სპექტრს დავყოფთ 3 ჯგუფად:

I. სიხშირის დიაპაზონი 3600-2300 სმ$^{-1}$ შეესაბამება ჯგუფების O-H N-H S-H P-H C-H ვალენტურ მერყეობას.

II. 2300-1900 სმ$^{-1}$ სიხშირის სფეროში აღინიშნება სამმაგი კავშირები: C≡C C≡N და კუმულირებული ორმაგი კავშირების ვალენტური მერყეობა.

III. 1700-1400 სმ$^{-1}$ სიხშირის ინტერვალში შთანთქმის პიკებია დამახასიათებელი ორმაგი კავშირების ვალენტური მერყეობისთვის: C=C C=0 C=N N=0 აგრეთვე დეფორმაციული მერყეობა N-H.

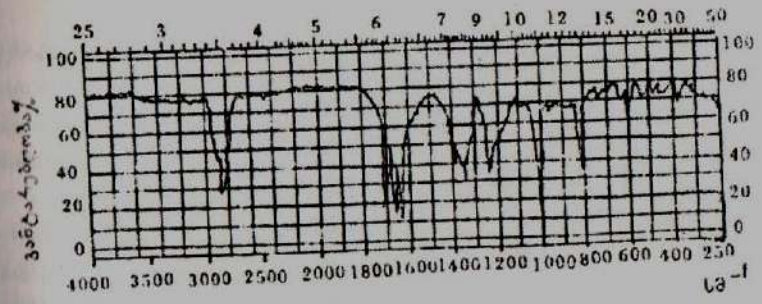
აღნიშნული სამი სფერო ხშირად გამოყენებულია ინფრაწითელი სპექტრის შთანთქმის ტიპის დასადგენად ამა თუ იმ ფუნქციური ჯგუფისთვის.

1400 სმ$^{-1}$-ზე დაბალ სფეროში ვალენტური, დეფორმაციული რყევების სხვა ზოლებია, რაც დამახასიათებელია სხვადასხვა ფუნქციური ჯგუფისთვის.

ინფრაწითელი სპექტრით მოლეკულის სტრუქტურის დადგენა ემყარება იმას, რომ თითოეულ ატომთა ჯგუფს ახასიათებს განსაზღვრული ტალღის სიგრძის სხივების შთანთქმა; აქედან გამომდინარე, ინფრაწითელი სპექტრის მიხედვით შეიძლება დასკვნის გამოტანა როგორც ნახშირბადოვანი ბირთვის, ასევე მოლეკულაში შემავალი ამა თუ იმ ფუნქციონალური ჯგუფის შესახებ.

შთანთქმის ხასიათზე გავლენას ახდენს საანალიზო ნიმუშის აგრეგატიული მდგომარეობა, პოლიმორფული სტრუქტურები, წყალბადური ბმები და მოლეკულათაშორისი სხვა ძალები.

ნივთიერების იგივეობის დადგენა არ საჭიროებს ინფრაწითელი შთანთქმის სპექტრის ანალიზს, ამისთვის საკმარისია გამოსაკვლევი ნივთიერების სპექტრის შედარება სტანდარტის სპექტრთან; ერთნაირ პირობებში მიღებული სპექტრების სრული დამთხვევა მიუთითებს მათ იგივეობაზე (სურ. 4).



სურ. 4. დეზოქსიკორტიკოსტერონაცეტატის ინფრაწითელი სპექტრი

აღსანიშნავია, რომ სტერეოიზომერებს თანხვედრილი სპექტრი აქვს, ამასთანავე ერთი და იგივე ნივთიერება სხვადასხვა კრისტალურ მოდიფიკაციაში ზოგჯერ განსხვავებულ სპექტრს იძლევა. ასეთ შემთხვევებში საჭიროა ერთსა და იმავე გამხსნელში ხსნართა სპექტრის შედარება. არსებობს დამოკიდებულება შთანთქმის ინტენსივობასა და კონცენტრაციას (რაოდენობას) შორის, რის საფუძველზე შესაძლებელია გამოსაკვლევი ნივთიერების რაოდენობრივი განსაზღვრა.

მაგნიტური ველის გამოყენებაზე დამყარებული მეთოდები

რადიოტალღების შთანთქმა იწვევს ბირთვებისა და ელექტრონების სპინების ენერგეტიკული მდგომარეობის შეცვლას მათ ენერგეტიკულ და მაგნიტურ თვისებებთან დაკავშირებით. ამ პროცესებს ემყარება ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის, პროტონ-მაგნიტური რეზონანსის, ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსისა და ბირთვული კვადრუპოლური რეზონანსის სპექტროსკოპია.

ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის სპექტროსკოპია გამოყენებულია ნულზე მეტი სპინების მქონე ბირთვების მაგნიტური გადასვლების შესასწავლად.

ბირთვულ – მაგნიტური რეზონანსის სპექტროსკოპიას საყუძვლად უდევს ბირთვების მაგნიტური თვისებების გამოყენება. ცნობილია და მუხტის გარდა ატომის ბირთვს აქვს კიდევ ერთი

მახასიათებელი – მოძრაობის რაოდენობის მომენტი, რომელიც განპირობებულია ღერძის გარშემო მისი ბრუნვით (სპინით), რადგან ბირთვი დამუხტულია და მას სპინი ამოძრავებს წრიულად, ამიტომ ბირთვს ახასიათებს აგრეთვე მაგნიტური დიპოლური მომენტი, რომლის სიდიდის გაზომვა შეიძლება.

მოძრაობის რაოდენობის მომენტი კვანტური სიდიდეა და განისაზღვრება სპინური კვანტური რიცხვით, რომელიც სხვადასხვა ბირთვისათვის განსხვავებულ მნიშვნელობებს ღებულობს; ეს მნიშვნელობანი დამოკიდებულია ატომგულში პროტონების რიცხვზე, აგრეთვე მასურ რიცხვზე.

ენერგეტიკულ დონეებს შორის მანძილი განისაზღვრება ბირთვის ბუნებით და მაგნიტური ველის დაძაბულობით. თუ საანალიზო ნიმუშებს მოვათავსებთ ძლიერ მუდმივ მაგნიტურ ველში, მაშინ ერთნაირი ტიპის ბირთვები განლაგდება სხვადასხვა ენერგეტიკულ მაგნიტურ დონეზე, რადგან აქვთ განსხვავებული სპინური მდგომარეობა. თუ ამის შემდეგ მაგნიტური ველის პერპენდიკულარულად მოვდებთ ცვლად ელექტრომაგნიტურ ველს, რომლის სიხშირე შეიძლება ვცვალოთ, ზუსტად განსაზღვრული სიხშირის დროს ბირთვები შთანთქავს ენერგიას და დაბალი ენერგეტიკული დონიდან გადავა შედარებით მაღალზე, ე.ი. აღინიშნება რეზონანსის მოვლენა.

ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის სპექტრომეტრებით ზომავენ ენერგიის სხვაობას, რომელიც შთაინთქმება ბირთვის გადასვლისას დაბალი ენერგეტიკული დონიდან მაღალზე ან გამოიყოფა უკუგადასვლის დროს. ამ პროცესს უწოდებენ რეზონანსულ შთანთქმას (რეზონანსულ სიგნალს).

რადგან ყველა ატომის ბირთვი გარშემორტყმულია ელექტრონებით და სხვა ბირთვებით, შიგა მაგნიტური ველი სხვადასხვანაირად სუსტდება მოლეკულის სტრუქტურულ თავისებურებებთან დაკავშირებით. ამიტომ რეზონანსის სპექტრი მოლეკულის სტრუქტურასთან დაკავშირებით იცვლება.

ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის სპექტრომეტრები ზომავს რეზონანსის სიგნალის ინტენსივობის დამოკიდებულებას მაგნიტური ველის დაძაბულობაზე. ეს დამოკიდებულება გვაძლევს სარწმუნო

ინფორმაციას ბირთვებისა და საერთოდ ატომების სივრცითი განლაგების შესახებ.

ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის სპექტრის ხანაწურით ადგენენ ორ ძირითად პარამეტრს: ბირთვებს შორის სპინ-სპინური კავშირის სიდიდეს და ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის ქიმიურ წანაცვლებას. ამ პარამეტრების შედარება სხვადასხვა ტიპის ნაერთების ცნობილ პროტონულ სიგნალთან იძლევა საწყის წარმოდგენას ნაერთის სტრუქტურაზე და პროტონების რაოდენობის შესახებ. ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის სპექტრის საშუალებით შეიძლება მრავალი იზოტოპის ბირთვების შესწავლა.

ქიმიური გადანაცვლების სიდიდე სტანდარტული ნივთიერებისა და გამოსაკვლევი ნაერთის რეზონანსულ სიგნალებს შორის სხვაობაა. იგი დამოკიდებულია ელექტრომაგნიტური ველის სიხშირეზე და გამოისახება ჰერცებით.

ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის სპექტრი გვაძლევს ინფორმაციას ნაერთის მოლეკულაში ბირთვების რიცხვის, მათი ბმის თავისებურებებისა და გეომეტრიული განლაგების შესახებ. პროტონული სიგნალების ხასიათის მიხედვით შეიძლება დავადგინოთ მოლეკულაში ამა თუ იმ ფუნქციური ჯგუფის შემცველობა.

ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის სპექტროსკოპია ერთ-ერთი ყველაზე ინფორმაციული მეთოდია ატომგულის, აგრეთვე მოლეკულის სტრუქტურის გამოკვლევისათვის. მისი საშუალებით შეიძლება განვასხვავოთ ორთო-მეტა-და პარაიზომერები, შევისწავლოთ კეტო-ენოლური წონასწორობა, ტრეო- და ერითროფორმები და სხვ.

პ რ ო ტ ო ნ - მ ა გ ნ ი ტ უ რ ი რ ე ზ ო ნ ა ნ ს ი ს სპ ე ქ ტ რ ო - ს კ ო პ ი ა გამოყენებულია ორგანული ნაერთების მოლეკულის ქიმიური სტრუქტურის, კერძოდ იზომერიის ტიპების, ტაუტომერული წონასწორობის და სხვ. დასადგენად. რთული მოლეკულის პროტონული რეზონანსის სპექტრი ბევრი სიგნალისგან შედგება. ამ სიგნალებით შეიძლება გავიგოთ მოლეკულაში წყალბადის ატომთა ტიპები, რამდენადაც წყალბადის რეზონანსის სიხშირე თავისებურია არა მარტო სხვადასხვა მოლეკულაში, აგრეთვე ერთი და იმავე მოლეკულის სხვადასხვა მდგომარეობაშიც.

პროტონ-მაგნიტური რეზონანსის სპექტრებს აკვირდებიან მხოლოდ თხევად ფაზასა ან ხსნარში, რადგან მყარ მდგომარეობაში ეს მოვლენა სუსტად არის გამოხატული. პროტონ-მაგნიტური რეზონანსის სპექტრს აკვირდებიან მაგნიტური ველის დაძაბულობის ცვლილებასთან დაკავშირებით და ადარებენ სტანდარტისა და გამოსაკვლევი ნივთიერების სპექტრებს ქიმიური სტრუქტურის დასადგენად.

ელექტრულ-პარამაგნიტური რეზონანსის სპექტროსკოპია საშუალებას გვაძლევს გამოვიკვლიოთ დაუწყვილებელი ელექტრონის ურთიერთქმედება რადიკალების, იონ-რადიკალების და სხვა პარამაგნიტური კომპლექსური ნაერთების ატომთა მაგნიტურ ბირთვებთან. ელექტრულ-პარამაგნიტური რეზონანსის სპექტრი იძლევა ინფორმაციას რადიკალის სტრუქტურისა და მისი გარემოცვის შესახებ.

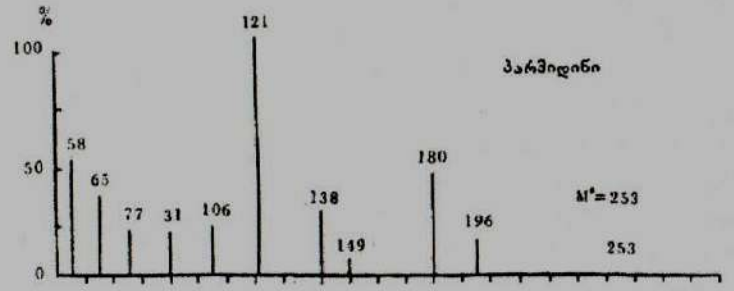
მეთოდი საშუალებას იძლევა დავაკვირდეთ ძლიერი, გარეშე მაგნიტური ველის ზეგავლენით მოლეკულის დაუწყვილებელი ელექტრონების მიერ ელექტრო-მაგნიტური გამოსხივების შთანთქმას. ელექტრულ-პარამაგნიტური რეზონანსი აქვთ ატომებსა და იონებს, რომელთაც არ აქვთ შევსებული შიგა ელექტრონული გარსები (ატომები და მოლეკულები ელექტრონების კენტი რიცხვით, ერთი ან რამდენიმე დაუწყვილებელი ელექტრონის მქონე თავისუფალი რადიკალები და სხვ.).

ბირთვულ-კვადრუპოლური რეზონანსის სპექტროსკოპია იძლევა ინფორმაციას კრისტალების სტრუქტურის და ბმის მდგომარეობის შესახებ. მეთოდი ემყარება მაღალი სიხშირის ცვლადი ველის ზემოქმედებით კვადრუპოლურ ქვედონეებს შორის გადასვლების გამოკვლევას. კვადრუპოლური ენერგეტიკული ქვედონეები აქვს ატომურ ბირთვებს, რომელთა ბირთვული სპინი I/2-ს არ აღემატება. ამ ბირთვებისთვის არ არის დამახასიათებელი მუხტის სფერული სიმეტრიული განაწილება, რის გამოც მათ აქვთ კვადრუპოლური მომენტი.

მას სპექტროსკოპია სპექტრული მეთოდია, რომლითაც შესაძლებელია გამოსაკვლევი ნივთიერების მოლეკულისა და მისი ფრაგმენტების მასური რიცხვის, მისი ბრუტოფორმულისა და მოლეკულის ქიმიური სტრუქტურის განსაზღვრა. მას-სპექტრომეტრის

გამოყენებით მიიღება ნანაწერი პიკების სახით, რომელიც გვიჩვენებს მოცემული მოლეკულისა და მისი ფრაგმენტების ან იონების მასას. ორგანული ნაერთის მოლეკულის იონიზაცია ხორციელდება ქიმიური იონიზაციის ან ელექტრონული დარტყმის მეთოდით. ამ დროს მოლეკულა კარგავს ან იძენს ელექტრონს და წარმოქმნის იონრადიკალს. უპირატესად იყენებენ დადებითი იონების წარმომქმნელ მას-სპექტრომეტრებს.

წარმოქმნილ დადებით იონ-რადიკალს უწოდებენ მოლეკულურ იონს. როდესაც ელექტრონების ნაკადი შეიძენს დაშლისთვის საკმარის ენერგიას, მოლეკულა განიცდის დისოციაციას იონებად, საწყისი მოლეკულის ფრაგმენტებად, რაც პიკების სახით ჩაიწერება. მას-სპექტროგრამა გვაძლევს ინფორმაციას მოლეკულისა და ფრაგმენტების აგებულების შესახებ (სურ. 5). მოლეკულურ იონში ბმის გადაწყვეტის ალბათობა და შესაბამისად პიკის ინტენსივობა დამოკიდებულია ბმის ენერგიაზე. ერთჯერადი ბმების გაწყვეტა უფრო ადვილად ხდება, ვიდრე მრავალჯერადის, C-C ბმა უფრო ადვილად წყდება, ვიდრე C-H



სურ. 5. პარმიდინის მას-სპექტრი

ბმა და ა.შ. ზოგიერთი ნაერთის ფრაგმენტაციის შედეგად წარმოიქმნება ნეიტრალური მოლეკულები. H_2O CO CO_2 NH_3 H_2S R-OH და სხვ. ფრაგმენტული იონის შესაბამისი პიკის ფარდობითი ინტენსივობა დამოკიდებულია ამავე იონის საკუთარ მდგრადობაზე.

მას-სპექტრები იძლევა მდიდარ ინფორმაციას მოლეკულაში შემავალი ცალკეული იზოტოპის თვისებრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობის შესახებ, ხოლო ბიოლოგიური და ფარმაკოლოგიური გამოკვლევების სფეროში სტაბილური იზოტოპიანი პრეპარატების გამოყენების მხრივ მას-სპექტროგრაფია უნიკალური მეთოდია. ასეთი მიდგომით შესაძლებელია გავარჩიოთ ენდოგენური და ეგზოგენური იონები და ნაერთები, შევისწავლოთ ბიოქიმიური და ფარმაკოლოგიური პროცესები მოლეკულურ დონეზე და სხვ.

მას-სპექტრომეტრის განსაკუთრებული ღირსებაა ფართო ინფორმა-ციულობა და დიდი მგრძნობიარობა; ანალიზისთვის საკმარისი ნიმუშის მასა ნანოგრამების რიგისაა. ასეთი დიდი მგრძნობიარობა განაპირობებს მის გამოყენებას ფარმაკოლოგიური გამოკვლევებისთვის, განსაკუთრებით ქრომატოგრაფიასთან ერთად. სწორედ ამ მიზნებისთვის არის შექმნილი ქრომატ-მას-სპექტრომეტრი.

მას-სპექტრომეტრული მეთოდები ფარმაცევტულ ანალიზში გამოყენებულია არამარტო პრეპარატების იდენტიფიკაციისა და ქიმიური სტრუქტურის დასადგენად, აგრეთვე სისუფთავისა და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის, იზოტოპური შემადგენლობის დადგენისთვის, იზო-მერების განსაზღვრისთვის.

რეზონანსული სპექტრული ანალიზისთვის უნდა გამოვიყენოთ შინაგანი სტანდარტი ან შევარჩიოთ დამახასიათებელი სიგნალი; მიღებული შედეგები ზუსტია და სარწმუნო, რადგან პირდაპირ ინფორმაციას იძლევა სამკურნალო საშუალებათა მოლეკულის სტრუქტურის შესახებ. ამასთან უნდა აღვნიშნოთ, რომ ამ მეთოდების მასიურად გამოყენებას ფარმაცევტულ ანალიზში ხელს უშლის სპექტრომეტრებისა და სპექტროსკოპების რაოდენობის სიმცირე.

ელექტროქიმიური მეთოდები

ელექტროქიმიური მეთოდებიდან სამკურნალო პრეპარატების თვისებრივი და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეა იყენებს პოტენციომეტრიას, პოლაროგრაფიას და ამპერომეტრულ ტიტვრას.

პოტენციომეტრია ემყარება გამოსაკვლევ ხსნარსა და მასში ჩაშვებულ ელექტროდს შორის წარმოქმნილ პოტენციალთა გაზომვას. პოტენციომეტრიული მეთოდებიდან ფარმაკოპეაში აღწერილია პოტენ-

ციომეტრიული მეთოდით pH-ის განსაზღვრა და პოტენციომეტრიული ტიტვრა.

პოტენციომეტრიული განსაზღვრის დროს გამოყენებულია ორი სახის ელექტროდები: ინდიკატორული, რომლის პოტენციალი დამოკიდებულია განსასაზღვრავ იონთა აქტივობაზე და შესადარი ელექტროდი – სტანდარტული ელექტროდი, რომლის ელექტრული პოტენციალი ცნობილია.

ნებისმიერი ელექტროდის პოტენციალი განისაზღვრება ელემენ-ტის ელექტრომამოძრავებელი ძალით, რომელიც შედგება ნორმალური წყალბადის ელექტროდისა და გამოსაკვლევი ელექტროდისგან.

ელექტროდის პოტენციალსა (E) და იონის მაჩვენებელს (pM^{n+}) შორის არსებული ფუნქციური დამოკიდებულება გამოისახება ტოლო-ბით: $E = E_0 - \frac{0,059}{n} pM^{n+}$, წყალბადის ელექტროდისთვის $E = E_0 H^+ - 0,059 pH^+$, ვერცხლის ელექტროდისთვის კი $E = E_0 Ag^+ - 0,059 pAg^+$.

ელექტროდის პოტენციალის გაზომვით შეიძლება განისაზღვროს შესაბამისი იონის მაჩვენებლის სიდიდე, ე.ი. ელექტროდის პოტენციალი ხსნარში იონთა კონცენტრაციის ფუნქციაა განსაზღვრულ პირობებში; აღნიშნულ ფუნქციურ დამოკიდებულებას ემყარება პოტენციომეტრია, რომელიც რაოდენობრივი ანალიზის მეთოდი.

წყალბადის მაჩვენებლის – pH-ის განსაზღვრის ველზე ზუსტი, ობიექტური მეთოდია პოტენციომეტრიული მეთოდი. pH-ის განსაზღვრას დიდი მნიშვნელობა აქვს სამკურნალო პრე-პარატების ანალიზის დროს, განსაკუთრებით სტერილური ხსნარების ქიმიკალიზაციისხოვნების დასადგენად.

pH სითხოვანი წამლის ფორმის ერთ-ერთი მთავარი დამა-სასიათებელი ფიზიკურ-ქიმიური კონსტანტაა.

pH-ის სიდიდე $pH = -lgaH^+$ გვიჩვენებს ხსნარის მჟავურ ან ფუძურ თვისებებს, ანუ წყალბადისა და ჰიდროქსილიონთა კონცენტრაციას.

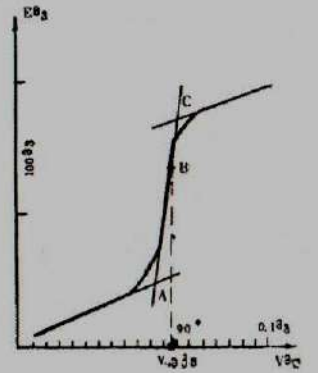
$[H^+]\cdot[OH^-] = K\cdot[H_2O] = 1{,}8\cdot10^{-16}\cdot55{,}56 = 10^{-14}$, აქედან $[H^+] = \frac{10^{-14}}{[OH^-]}$

და $[OH^-] = \frac{10^{-14}}{[H^+]}$, როდესაც $[H^+] = [OH^-]$, მაშინ pH=7, ხოლო როცა

$[H^+] > 10^{-7}$ pH<7 როდესაც $[H^+] < [OH^-]$, მაშინ pH >7.

თუ ხსნარის pH-ის სიდიდე ვერ თავსდება ფარმაკოპეის სტანდარტით მოცემულ ზღვრებში, ეს იმას ნიშნავს, რომ დარღვეულია წამლის მომზადების ტექნოლოგია ან შენახვისას ხსნარში მიმდინარეობს ჰიდროლიზის პროცესი ანდა, გარემო ფაქტორების გაელენით პრეპარატი დაიშალა – გარდაიქმნა და, აქედან გამომდინარე, სტანდარტს არ შეესაბამება.

პ ო ტ ე ნ ც ი ო მ ე ტ რ ი უ ლ ი ტ ი ტ ვ რ ა ჩვეულებრივი ტიტვრისგან (ინდიკატორების გამოყენებით) განსხვავდება იმით, რომ ტიტვრის ექვივალენტური წერტილის დასადგენად გამოყენებულია პოტენციომეტრი. პოტენციომეტრის ელექტროდები ჩაყურსულია გასატიტრ სითხეში, ტიტრანტს უმატებენ ულუფებად, ურევენ და პარალელურად ზომავენ წრედის ელექტრომამოძრავებელ ძალას, მიღებული მონაცემებისგან აგებენ გრაფიკს $\frac{E}{ml}$ ან ადგენენ ცხრილს. ელექტრული პოტენციალის ყველაზე მკვეთრი სხვაობა აღინიშნება ექვივალენტურ წერტილში, რაც ნათლად გამოჩნდება გრაფიკზე. უფრო თვალსაჩინო სურათი მიიღება გრაფიკზე, რომელიც აიგება ეკვივალენტური წერტილის ახლოს სიდიდეების ფარდობით – $\frac{\Delta E}{\Delta V}$, სადაც ΔE ელექტრომამოძრავებელი ძალის სხვაობაა, ხოლო ΔV ბოლოს დამატებული ტიტრანტის მოცულობაა მლ-ობით (სურ. 6).



სურ. 6. პოტენციომეტრიული ტიტვრის მრუდი. V – ტიტრანტი მლ-ობით. Emv – ელექტრომამოძრავებული ძალა მ ვოლტობით.

პოტენციომეტრიული ტიტვრის მეთოდის უპირატესობა ინდიკატორულ მეთოდთან შედარებით იმაში მდგომარეობს, რომ პოტენციომეტრი ზუსტად გვიჩვენებს ეკვივალენტურ წერტილს, ხოლო ინდიკატორის ფერის ცვლილება ისეთი ობიექტური არ არის. ამის გარდა, პოტენციომეტრიული ტიტვრით შეიძლება განესაზღვროთ რაოდენობრივად ნარევის კომპონენტები წინასწარი დაყოფის გარეშე; პოტენციომეტრიულად შეიძლება შევისწავლოთ ქიმიური რეაქციის კინეტიკა. ზემოაღნიშნული უპირატესობანი განაპირობებს ამ მეთოდის გამოყენების გაფართოებას.

პ ო ლ ა რ ო გ რ ა ფ ი უ ლ ი ე ვ ო დ ე ბ ა ა ნ ა ლ ი ზ ი ს მ ე თ ო დ ს, რომელიც ვერცხლისწყლის (ან სხვა) კათოდზე უწყვეტად მიმდინარე პოლარიზაციის მოვლენას იყენებს ანალიზური მიზნებისთვის. პოლაროგრაფია ანალიზის ელექტროქიმიური მეთოდია, დამყარებული დენის სიდიდის გაზომვაზე, რომელიც წარმოიქმნება მიკროელექტროდებზე ნივთიერების ელექტროაღდგენის ან ელექტროდაჟანგვისას.

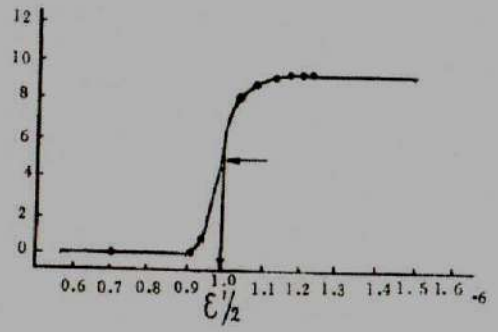
გამოსაკვლევი ნივთიერების ელექტროლიზის შედეგად წარმოქმნილი დენის სიდიდის დამოკიდებულება ძაბვასთან გამოისახება ვოლტამპერული მრუდით, ე.წ. პოლაროგრაფიული ტალღით. ვოლტამ-

პერული მრუდი გვაძლევს გამოსაკვლევი ნივთიერების თვისებრივ და რაოდენობრივ დახასიათებას.

ელექტროლიზი ტარდება სპეციალურ ელექტროლიზერში, სადაც კათოდია ვერცხლისწყლის მწვეთავი ელექტროდი, ანოდი კი – ვერცხლისწყლის დიდი ზედაპირი.

ელექტროდებზე მზარდი ძაბვის მოდებით ელექტროლიზის დაწყებამდე ვოლტამპერული მრუდი გვიჩვენებს დენის უმნიშვნელო ზრდას. საანალიზო ნივთიერების აღდგენის პოტენციალის მიღწევისას აღინიშნება დენის მკვეთრი ზრდა. დენის სიდიდე თავის ზღვრულ მნიშვნელობას აღწევს მაშინ, როდესაც მყარდება წონასწორობა ნივთიერების კონცენტრაციას შორის ელექტროდის ზედაპირზე და ელექტროდის ფენაში დიფუზიის დროს.

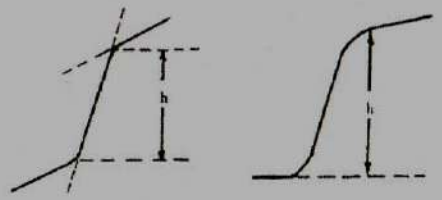
ნივთიერებათა პოლაროგრაფიული თვისებრივი მახასიათებელია ე.წ. ნახევარტალღის პერიოდი – $E_{1/2}$ (სურ. 7). ნახევარტალღის პერიოდი არ არის დამოკიდებული განსასაზღვრავი ნივთიერების კონცენტრაციაზე, დამოკიდებულია მხოლოდ მის ბუნებაზე.



სურ. 7. პოლაროგრაფიული ტალღა

რაოდენობრივი პოლაროგრაფიული ანალიზი ემყარება ზღვრული დიფუზური დენის განსაზღვრას, რომლის სიდიდე სინჯში გამოსაკვლევი ნივთიერების კონცენტრაციის პირდაპირპროპორციულია. რაოდენობრივ პოლაროგრაფიულ ანალიზს ატარებენ სხვადასხვა მეთოდით; საკალიბრო გრაფიკით, სტანდარტების მეთოდით და ე.წ. მიმატების მეთოდით.

სტანდარტის მეთოდის გამოყენებისას კონცენტრაციას გამოითვლიან ფორმულით $C_X = \frac{C_{ხტ} H_X}{H_{ხტ}}$, სადაც H პოლაროგრაფიული ტალღის სიმაღლეა (სურ. 8).



სურ. 8. დიფუზიური დენის ზღვრული სიდიდის განსაზღვრის გრაფიკი

პოლაროგრაფიული მეთოდი ამჟამად ფართოდ არის გამოყენებული მის თავისებურებათა გამო, რომელთაგან განსაკუთრებით აღსანიშნავია: ერთ სინჯში ერთდროულად ნივთიერების თვისებრივი და რაოდენობრივი განსაზღვრა, დიდი მგრძნობელობა – 10^{-9} მოლ ლ, სისუსტე, ობიექტურობა და სხვ.

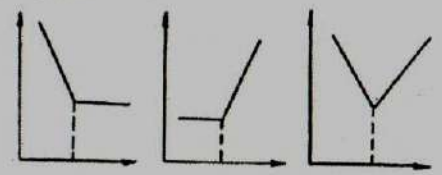
პოლაროგრაფიულ მეთოდს განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება არაორგანული იონების მიკრორაოდენობის განსაზღვრის დროს; პოლაროგრაფიულად აქტიურია აგრეთვე ორგანულ ნაერთთა დიდი ნაწილი: სპირტები, ალდეჰიდები, კეტონები, ეთერები, ამინები, ქინონები, ურავი ნაერთები, დისულფიდები, მერკაპტანები, ნიტრო-, ნიტროზო-, აზო- და სხვა ნაერთები.

ფარმაკოპეის მიხედვით პოლაროგრაფიულად განისაზღვრება ვიტამინები, ჰორმონები, ანტიბიოტიკები, მეტალორგანული პრეპარატები.

თანამედროვე პოლაროგრაფების დიდი მგრძნობელობა -10^{-8}გ, სპეციფიკურობა და ინფორმაციულობა შესაძლებელს ხდის ამ მეთოდის გამოყენებას ფარმაკოკინეტიკურ გამოკვლევებში.

ამპერმეტრიული ტიტრა პოლაროგრაფიული მეთოდის განშტოებაა. იგი გამოყენებულია ფარმაცევტულ ანალიზში. ამ მეთოდის პრინციპი იმაში მდგომარეობს, რომ გატიტრის პროცესში ხსნარის ელექტროლიზერში ინდიკატორულ ელექტროდსა და სხვა სტანდარტულ ელექტროდს

შორის. ტიტრიანი ხსნარის ყოველი ულუფის დამატების შემდეგ იზომება დენის ძალა, აიგება გრაფიკი j/v ეკვივალენტური წერტილი განისაზღვრება ორი ხაზის გადაკვეთით, რომელიც გვიჩვენებს დენის ძალის ცვლილებას ეკვივალენტურ წერტილამდე და მის შემდეგ (სურ. 9). როგორც სურათიდან ჩანს, ამპერმეტრიული ტიტვრის მრუდები სხვადასხვა სახის შეიძლება იყოს; ეს დამოკიდებულია განსასაზღვრი ნივთიერების და გამტიტრი რეაგენტების ბუნებაზე. სურათზე ნაჩვენებია ტიტვრის მრუდები: I – აღდგენადი ნივთიერებისა არააღდგენადი რეაგენტით, მრუდი II – არააღდგენადი ნივთიერებისა აღმდგენელი ტიტრანტით, მრუდი III – გასატიტრი ნივთიერება და ტიტრანტი იჩენენ აღდგენით უნარს დენის ძალის ზეგავლენით. ამპერმეტრიული ტიტვრის დროს გამოყენებულია იგივე აპარატები, რაც პოლაროგრაფიული ტიტვრის დროს.



სურ. 9. ამპერმეტრიული ტიტვრის მრუდები

პოლაროგრაფიასთან შედარებით ამპერმეტრიული ტიტვრის მეთოდს აქვს ზოგიერთი უპირატესობა, რომელთაგან აღსანიშნავია ის, რომ ამპერმეტრულად შეიძლება პოლაროგრაფიულად არააქტიური ნივთიერებების განსაზღვრა.

ელექტროქიმიური მეთოდები გამოირჩევა მაღალი მგრძნობელობით, წარმადობით, სარწმუნო შედეგებით და სწრაფი შესრულებით.

ᲥᲠᲝᲛᲐᲢᲝᲒᲠᲐᲤᲘᲣᲚᲘ ᲛᲔᲗᲝᲓᲔᲑᲘ

ფარმაცევტულ ქიმიაში გამოყენებულია ქრომატოგრაფიული ანალიზის სხვადასხვა მეთოდი: ქრომატოგრაფია ქაღალდზე, სორბენტის

ბრტყელ ფენაზე, იონცვლითი, გაზური, გაზურ-სითხოვანი, მაღალეფექტური სითხოვანი, გელფილტრაცია, ელექტროფორეზი და სხვ.

ქრომატოგრაფიული ანალიზის თავისებურება იმაში მდგომარეობს, რომ ოპტიკური მეთოდებისაგან განსხვავებით, მისი მეშვეობით, წარმატებით ვატარებთ მრავალკომპონენტიანი ნამლის ფორმების თვისებრივ და რაოდენობრივ ანალიზს წინასწარ დაყოფის გარეშე. ვსაზღვრავთ პრეპარატების სიწმინდეს და მინარევების რაოდენობას, ნამლის პროდუქტებს, მას წარმატებით ვიყენებთ აგრეთვე ფარმაკოკინეტიკურ გამოკვლევებში, ბიოლოგიურ სითხეებსა და ორგანოებში პრეპარატებისა და მათი ბიოტრანსფორმაციის პროდუქტების თვისებრივი და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის. პრეპარატული ქრომატოგრაფიის მეთოდები გამოყენებულია განსაკუთრებულად სუფთა ნივთიერებების, სტანდარტების მიღების ტექნოლოგიაში. ფარმაცევტულ ქიმიაში გამოყენებულია სამკურნალო ნივთიერებათა ქრომატოგრაფიული კონსტანტები, რაც სარწმუნო ინფორმაციას იძლევა იდენტიფიკაციისა და სიწმინდის შესახებ.

ქრომატოგრაფიის ძირითადი ფიზიკურ-ქიმიური საფუძველია ადსორბცია, დესორბცია და საანალიზო ნივთიერებათა განაწილება მოძრავ და უძრავ ფაზას შორის. უძრავი, ანუ სტაციონარული ფაზა ბევრი სორბენტია, მოძრავი ფაზა სითხეა ან აირი; მეთოდების სახელწოდებანი დაკავშირებულია ფაზურ სისტემებთან და ფიზიკურ-ქიმიურ პროცესებთან.

ქ რ ო მ ა ტ ო გ რ ა ფ ი ა ქ ა ღ ა ლ დ ზ ე ნივთიერებათა ნარევის კომპონენტებად დაყოფის მეთოდია, რომელიც ემყარება მათი ფიზიკური და ქიმიური თვისებების განსხვავებას; ეს თვისებები გაელენას ახდენს ნივთიერებათა განაწილებაზე გამხსნელთა სისტემის ფაზებს შორის ამ ფაზების მიმართული ფარდობითი მოძრაობის პირობებში.

დაყოფის ფუნქცია ტოლობაა, რომლითაც განისაზღვრება ურთიერთდამოკიდებულება დასაყოფი ნარევის განსაზღვრული კომპონენტის კონცენტრაციას შორის მოძრავ და უძრავ ფაზაში ნივთიერების განაწილებისას ორ გამხსნელს შორის; ეს ტოლობა შეესაბამება განაწილების კოეფიციენტის ტოლობას.

განაწილების კოეფიციენტი დამოკიდებულია ნივთიერების ხსნადობაზე ორივე ფაზაში და გამოისახება შეფარდებით $\frac{C_1}{C_2}$, სადაც C_1 ნივთიერების კონცენტრაციაა უძრავ ფაზაში, ხოლო C_2 – ნივთიერების კონცენტრაცია მოძრავ ფაზაში.

R_f სიდიდით ხასიათდება ნივთიერების გადაადგილების უნარი ქაღალდზე. მისი მნიშვნელობა ცალკეული ნივთიერებისთვის, გამხსნელთა სისტემისა და ტემპერატურის უცვლელ პირობებში, გამოყენებულია, როგორც კონსტანტა

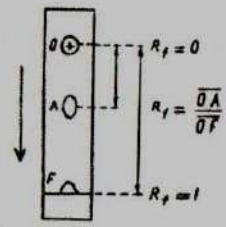
$$R_f = \frac{X_m}{X_r} = \frac{q^a}{q^a + \alpha q H}$$

სადაც: X_m ლაქაში ნივთიერების კონცენტრაციის მაქსიმუმია; X_r – შესაბამისი გამხსნელის ფრონტის მანძილი; q^a – ნივთიერების კონცენტრაცია მოძრავ ფაზაში; q^H – ნივთიერების კონცენტრაცია უძრავ ფაზაში.

აქედან, $\alpha = \frac{q^a}{q^H}\left(\frac{1}{R_f} - 1\right)$;

ტოლობიდან გამომდინარე, განაწილების კოეფიციენტი (α) განისაზღვრება, როგორც ნივთიერებათა კონცენტრაციის ფარდობა მოძრავ და უძრავ ფაზებში, ხოლო R_f-ის სიდიდე მუდმივია უცვლელი პირობებისთვის. R_f-ის სიდიდის ცვლილებას იწვევს მოძრავ და უძრავ ფაზებს შორის ნივთიერებათა კონცენტრაციის ფარდობის (α) ანომალიური ქცევა.

გადაადგილების კოეფიციენტი – R_f ძირითადი კონსტანტაა, რომელიც გამოყენებულია პრეპარატების იდენტიფიკაციისთვის, იგი გამოითვლება ტოლობით: $R_f = \frac{ab}{ac}$, სადაც: ab ნივთიერების მიერ განვლილი მანძილია, ხოლო ac – მანძილი სტარტიდან ფრონტამდე.



სურ. 10. ქრომატოგრამაზე R_f-ის განსაზღვრის სქემა.

R_f-ის სიდიდეზე გავლენას ახდენს მრავალი ფაქტორი: ტემპერატურა, ქრომატოგრაფიული ქაღალდის ხარისხი (მარკა), სინჯში ნივთიერებისა და მინარევების რაოდენობა, მანძილი კამერაში გამხსნელის ზედაპირსა და სტარტის ხაზს შორის, კამერაში გამხსნელის ორთქლის სიმკვრივე, გამხსნელთა სისტემის დაძველება და სხვ. ამიტომ R_f-ის სიდიდე მხოლოდ ზუსტად განსაზღვრულ უცვლელ პირობებშია ანალიზური კონსტანტა. მეთოდი საკმაოდ მგრძნობიარეა, შეიძლება განისაზღვროს ერთეული მიკროგრამები.

ქრომატოგრაფიას სორბენტის თხელ ფენაზე ამჟამად ფართოდ იყენებენ ფარმაცევტულ და ფარმაკოკინეტიკურ მეცნიერულ და პრაქტიკულ გამოკვლევებში, სამკურნალო პრეპარატებისა და წამლის ფორმების იდენტიფიკაციის, სიწმინდის დადგენისა და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის, აგრეთვე ბიოლოგიურ ობიექტებში პრეპარატებისა და მათი მეტაბოლიტების განსაზღვრისთვის.

ქრომატოგრაფია სორბენტის თხელ ფენაზე ქაღალდზე ქრომატოგრაფიის მსგავსია და, მასთან შედარებით, უპირატესობანი აქვს. ანალიზისათვის ბევრად უფრო მცირე დროა საჭირო, ვიდრე ქაღალდზე ქრომატოგრაფიისთვის, ამასთან მაღალდისპერსიული სორბენტის გამოყენებით იზრდება მეთოდის ანალიზური უნარი (0,1-10 მკგ), ხოლო მაღალეფექტური თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდის მგრძნობელობა 10-ჯერ უფრო მეტია.

თხელფენოვან ქრომატოგრაფიას ქაღალდზე ქრომატოგრაფიასთან შედარებით, აქვს დინამიკური უპირატესობა, მნიშვნელოვნად უმჯობესდება ლაქების კომპაქტურობა, რაც განპირობებულია გამხსნელის უძრავი ფაზის დიფუზიის უნარის შეკავებით, უძრავი ფაზა კავდება

სორბენტის ფორებში, ამის შედეგად 5-10-ჯერ მცირდება გამხსნელის გასარბენი მანძილი და დრო.

თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფიისთვის გამოყენებულია სორბენტთა დიდი ასორტიმენტი, რომლებსაც აქვს ადსორბციის, იონცვლის ან დაყოფის უნარი; ასეთებია: სილიკაგელი, კიზელგური, ალუმინის ჟანგი, ცელულოზის ფხვნილი და სხვ.

თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიის ძირითადი პრინციპია ელუაციის პროცესი; კომპონენტები მოძრაობს სორბენტის ფენაზე ქრომატოგრაფიული ლაქების თანდათანობითი გადაადგილებით. თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიის მეთოდის ფართოდ გამოყენებას ხელს უწყობს ის, რომ ქრომატოგრამაზე ლაქის ფართის სიდიდის მიხედვით სტანდარტული ნიმუშების გამოყენებით, პლანიმეტრიულად ან ექსტრაგირების შემდეგ სპექტროფოტომეტრულად შეიძლება რაოდენობრივად განვსაზღვროთ საანალიზო ნიმუშის კომპონენტები.

სორბენტის თხელ ფენაზე ქრომატოგრამებს ფლუორესცენციასა და სინათლის შთანთქმასთან კომბინირებით დენსიტომეტრიულად მარეგისტრირებელი მოწყობილობების გამოყენებით ჩაიწერენ. ეს უკანასკნელი კარგი საფუძველი და დოკუმენტია ანალიზის შედეგების რაოდენობრივი გამოთვლისთვის.

თხელფენოვანი ქრომატოგრაფია შეიძლება გამოვიყენოთ აგრეთვე პოლაროგრაფიასთან, ინფრაწითელ სპექტრომეტრიასთან და სპექტრულ მეთოდებთან კომპლექსში.

სორბენტის ფენაში ქრომატოგრაფია, ანუ ქრომატოგრაფია კალონკაში, ყველა თავისი ფორმით ფართოდ არის გამოყენებული ბუნებრივ ნაერთთა დაყოფისა და სუფთა პრეპარატული სახით მიღების ტექნოლოგიურ პროცესებში.

სორბენტთა ფიზიკურ-ქიმიური თავისებურებანი განაპირობებს მათ ზედაპირზე ან იონოგენურ რადიკალთან გამოსაკვლევ ნივთიერებათა ურთიერთობას. სორბენტების, მაელუირებელ ნივთიერებათა და მაელუირებელ ხსნართა თვისებების გათვალისწინებით შესაძლებელი ხდება ბუნებრივ ნაერთთა რთული ნარევების დაყოფა შემადგენელ ინდივიდუალურ ნივთიერებებად.

კალონკური ქრომატოგრაფიის სამი ძირითადი ტიპი არსებობს: ადსორბციული, გამნაწილებელი და იონცვლითი.

ადსორბციული ქრომატოგრაფია ემყარება ზედაპირულად აქტიურ ნივთიერებათა ნაწილაკებზე ნივთიერებათა შერჩევითი სორბციის უნარს. სხვადასხვა ნივთიერება სვეტში მაელუირებელი ხსნარების გარკვეული მიმართულებით მოძრაობის დროს სხვადასხვა სიჩქარით გადაადგილდება და ელუატთა ფრაქციული შეგროვების პირობებში აღმოჩნდება სხვადასხვა ულუფაში, საიდანაც შესაძლებელი ხდება სუფთა ნივთიერებათა დაკრისტალება. ელუატთა ფრაქციებში ნივთიერების სისუფთავეს იკვლევენ ქაღალდზე ამ სორბენტის თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფიული მეთოდებით.

ადსორბციული ქრომატოგრაფიის მეთოდი გამოყენებულია სამკურნალო საშუალებათა თვისებრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობის დასადგენად, აგრეთვე მათში მინარევების აღმოსაჩენად.

განაწილებითი ქრომატოგრაფიის მეთოდი ემყარება ნივთიერებათა განაწილებას ორ ურთიერთშეურევად გამხსნელს შორის. სორბენტად ხმარობენ სილიკაგელს, ცელულოზას, ალუმინის ჟანგს და სხვ. მოძრავ ფაზად – ორგანულ გამხსნელებს.

საანალიზო ნარევს ხსნიან, მოძრავ ფაზაში ატარებენ ქრომატოგრაფიულ კალონკაში და ჩარეცხავენ სუფთა გამხსნელით. კომპონენტების გადაადგილების სიჩქარე განისაზღვრება არა ადსორბციის კოეფიციენტით, არამედ მოძრავ და უძრავ ფაზებს შორის განაწილების კოეფიციენტით.

გამნაწილებელი ქრომატოგრაფიული მეთოდის ერთ-ერთი ახალი სახესხვაობაა ფილტრაცია გელში, რომელიც სხვა მექანიზმს ემყარება.

იონცვლით ქრომატოგრაფიას გამოყენებითი თვალსაზრისით რამდენიმე მიმართულება აქვს. ძირითადი პროცესი, რომელსაც ემყარება მეთოდები, იონმცვლელი პოლიმერისა (იონიტისა) და ელექტროლიტის მოლეკულას შორის იონცვლა ან მოლეკულური სორბციაა.

იონცვლით ქრომატოგრაფიაში სორბენტებად იყენებენ სინთეზურ იონმცვლელ პოლიმერებს, ე.წ. იონმცვლელ ფისებს.

იონიტებსა და ელექტროლიტთა ხსნარებს შორის იონების ცვლა განპირობებულია იონების დიფუზიით. იონიტსა და ელექტროლიტს შორის იონცვლა მიმდინარეობს ეკვივალენტურად. ამ თვისებაზეა დამყარებული რაოდენობით ანალიზში იონცვლითი ქრომატოგრაფიის გამოყენება.

სამკურნალოდ გამოყენებული სხვადასხვა არაორგანული და ორგანული მარილის, აგრეთვე ალკალოიდთა მარილების რაოდენობრივი განსაზღვრა ფარმაკოპეით ტარდება იონცვლითი ქრომატოგრაფიული მეთოდით. სვეტში იონიტსა და ელექტროლიტს შორის მიმდინარე რეაქციის შედეგად გამოყოფილი ნივთიერება იტიტრება ტიტრიანი ხსნარით ტოლობის თანახმად:

$$[R]H + NaBr \rightleftarrows [R]Na + HBr$$

$$HBr + NaOH \rightarrow NaBr + H_2O$$

სადაც: [R]H კათიონიტია.

იონცვლითი ქრომატოგრაფიული მეთოდით შესაძლებელია დაყოფის გარეშე განვსაზღვროთ რთული წამლის კომპონენტები, რომლებიც შეიცავენ ელექტროლიტსა და არაელექტროლიტს, მოვახდინოთ წამლის მეტაბოლიტების კონცენტრირება იონიტზე და ფრაქციონირება საფეხურებრივი ელუაციის გზით.

გაზურ-სითხოვანი ქრომატოგრაფიის მეთოდში უძრავი ფაზაა სითხე, ხოლო მოძრავი – აირი. იმასთან დაკავშირებით, რომ აირი, სითხესთან შედარებით, ნაკლებად მკვრივია, დამყოფი სვეტის წინააღმდეგობა გაზის ნაკადისადმი მნიშვნელოვნად იცვლება. დაყოფის ეფექტურობა საკმაოდ მაღალია, რადგან უძრავი ფაზის ზედაპირზე უფრო ინტენსიურად ხდება მასათა ცვლა.

გაზურ-სითხოვანი ქრომატოგრაფიის მეთოდი შემდეგში მდგომარეობს: სინჯი შეაქვთ გამაცხელებელ სისტემაში, საიდანაც ნივთიერებები გამოდის აირის სახით და გადაადგილდება ინერტული აირის ნაკადთან ერთად, გაივლის სტაციონარულ ფაზას, რომელშიც მდებარეობს მყარი ადსორბენტი. ნივთიერებები განაწილდება თხევად და აიროვან ფაზათა შორის, ნარევის კომპონენტები გადაადგილდება მხოლოდ გაზური ფაზის მოძრაობის ხარჯზე.

დაკავების დრო, ანუ დრო სინჯის შეყვანიდან ნივთიერების კალონკიდან გამოსვლამდე დამახასიათებელია ცალკეული ნივთიერებისთვის, ე.ი. მიუთითებს იგივეობაზე; გამოსვლა ქრომატოგრამაზე პიკის სახით აღინიშნება.

გაზურ-სითხოვანი ქრომატოგრაფიის რაოდენობრივი ანალიზის მეთოდის საფუძველია ქრომატოგრაფიული პიკების ფართობთა გაზომვა და გამოთვლა. ამასთან, რაოდენობრივ ანალიზში აუცილებელი

პირობაა მათი სიმეტრიულობა. პიკების ფართობთა გაზომვისთვის დამუშავებულია სხვადასხვა მეთოდი. უპირატესობას ანიჭებენ ინტეგრალურ დეტექტირებას, რომლის დროს უშუალოდ სახლერავენ ყველა ნაერთის ეფექტის ჯამს. დიფერენციული დეტექსტირების დროს, რომლითაც სახლერავენ გამოსაკვლევი ნივთიერების კონცენტრაციას, პიკთა ფართობებს ხომავენ პლანიმეტრიულად.

გაზურ და გაზურ-სითხოვან ქრომატოგრაფებში გამოყენებულია სხვადასხვა დეტექტორი: ალიან-იონიზაციური, ელექტრო-მიმტაცებელი და სხვ.

ნაერთთა თვისობრივი და რაოდენობრივი განსაზღვრის გარდა, გაზური და გაზურ-სითხოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდებით შესაძლებელია სამკურნალო ნივთიერებაში მინარევების რაოდენობრივი განსაზღვრა დიდი სიზუსტით.

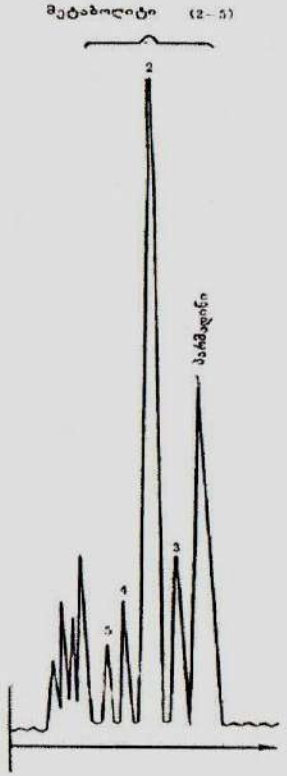
მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფია სრულიად თანამედროვე მეთოდია, რომელიც სწრაფად დაინერგა არამარტო მეცნიერულ გამოკვლევებში, აგრეთვე ფარმაცევტული ანალიზის პრაქტიკაშიც. როგორც სახელწოდება გვიჩვენებს, მეთოდი მაღალეფექტურია. ე.ი. გამოირჩევა დიდი მგრძნობელობით, მისი მეშვეობით შეიძლება თვისებრივად და რაოდენობრივად განვსაზღვროთ $10^{-6} - 10^{-7}$ გ ნივთიერება, დავყოთ რთული ნარევები და მივიღოთ ქრომატოგრაფიულად სუფთა ნივთიერებანი პრეპარატულადაც კი.

ქრომატოგრაფიის მთავარი ნაწილებია სორბენტის კალონკა, დეტექტორი, ტუმბო და თვითჩამწერი. სორბენტები დიდი აქტივობისა და ტევადობის სინთეზური პოლიმერებია. ქრომატოგრაფირება ხდება მაღალი წნევით (200-400 ატმ), რაც განაპირობებს სწრაფ და მკვეთრ დაყოფას. თხევადი ფაზა კალონკაში მოძრაობს მაღალი წნევით, მის სწორ შერჩევას დიდი მნიშვნელობა აქვს დაყოფის ეფექტურობისთვის. სვეტში წნევა რეგულირდება ტუმბოს საშუალებით. დეტექტირებისთვის გამოყენებულია ულტრაიისფერი, ფლუორომეტრიული, ელექტრო-ქიმიური და რეფრაქტომეტრიული დეტექტორები. მათი მეშვეობით შესაძლებელია ყველა ქიმიური ნაერთის განსაზღვრა დიდი სიზუსტით.

თვითჩამწერი გვაძლევს ქრომატოგრაფიულ პიკებს, რომლებიც ინდივიდუალურ ნივთიერებებს შეესაბამება. ნივთიერების იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია დაკავების დრო, რომელიც

წუთობით გამოისახება და გვიჩვენებს ქრომატოგრაფში სინჯის შეყვანიდან დეტექტორში გამოსვლამდე დროის შუალედს. გამოსაკვლევი ნივთიერების რაოდენობას გამოითვლიან პიკის ფართით – პლანიმეტრიულად (სურ. 11).

ქრომატოგრაფიული და სპექტრული მეთოდების სწრაფი განვითარების



სურ. 11. ქრომატოგრამა – მაღალეფექტური სითხოვანი

შედეგია ქ რ ო მ ა ტ ო - მ ა ს - ს პ ე ქ ტ რ ო მ ე ტ რ ი ა. ეს უკანასკნელი ქრომა-ტოგრაფიისა და მას-სპექტრომეტრიის კომბინაციაა. ქრომატოგრაფში ხდება ნარევის კომპონენტებად დაყოფა და დეტექტირება, ხოლო მასსპექტრომეტრში – მასფრაგმენტოგრაფია. ეს ხელსაწყოები გამოყენებულია ბუნებრივი ნაერთების და მრავალ-

კომპონენტიანი სამკურნალო საშუალებათა ანალიზისთვის, გამოყოფილი ნივთიერების მოლეკულის სტრუქტურის დადგენისთვის, აგრეთვე ფარმაკოკინეტიკური კვლევისა და მეტაბოლიზმის პროდუქტების შესწავლისთვის.

სამკურნალო საშუალებათა გაუვარგისების მიზეზები და ფარმაკოპეით ანალიზის თავისებურებანი

ფარმაცევტული ანალიზის უმნიშვნელოვანესი ნაწილია პრეპარატთა სიწმინდის ხარისხის განსაზღვრა, რადგან წამალში გარეშე მინარევების შემცველობა ამცირებს ფარმაკოლოგიურ ეფექტს, ხოლო ზოგიერთი მინარევი განაპირობებს ტოქსიკურ მოქმედებას. თითქმის ყველა სამკურნალო საშუალება შეიცავს ამა თუ იმ გარეშე მინარევს. მინარევების შემცველობა უმეტესად შემთხვევითი ხასიათის კი არ არის, არამედ აქვს წყარო ან მიზეზი. მაგალითად, არასათანადო სისუფთავის საწყისი ნივთიერებანი – ნედლეული, შეიძლება გახდეს სამკურნალო ნივთიერებაში ნორმაზე მეტი მინარევების შემცველობის მიზეზი. მინარევების მიზეზი შეიძლება იყოს ტექნოლოგიურ პროცესებში გამოყენებული დამხმარე საშუალებანი, რეაქტივები და სხვ. საბოლოო პროდუქტში შეიძლება დარჩეს ნორმაზე მეტი წყალი ან სპირტი, აზბესტი ან სილა და სხვ. პრეპარატის წარმოების ტექნოლოგიური რეჟიმის დარღვევას შეუძლია გამოიწვიოს მინარევების შემცველობის გაზრდა, შუალედური და თანაპროდუქტების შემცველობა დასაშვებ ნორმაზე მეტი რაოდენობით.

სამკურნალო საშუალებაში მეტალთა მინარევები შეიძლება გადავიდეს აპარატურიდან, რომელშიც მიმდინარეობს ტექნოლოგიური პროცესი. ასეთი მინარევები შეიძლება იყოს ტყვია, რკინა, სპილენძი, თუთია და ქვეყლაზე საშიში დარიშხანი.

სამკურნალო საშუალებებში არასწორი შენახვის შედეგად ხშირად არასასურველი მინარევები წარმოიქმნება. ცალკეული პრეპარატისთვის, მისი ქიმიური თვისებებიდან გამომდინარე, ფარმაკოპეა საზღვრავს შენახვის პირობებს. ამ პირობების დარღვევა იწვევს

გაუვარგისებას; სხვადასხვა გარემო ფაქტორი განაპირობებს პრეპარატების დაშლას, გარდაქმნას, გაუვარგისებას.

ქლოროფორმის შენახვის პირობების დარღვევისას მასზე სინათლისა და ჰაერის ჟანგბადის ზემოქმედებით მიმდინარეობს ჟანგვა. ჟანგვის პროდუქტებია – ფოსგენი, ქლორწყალბადი და ქლორი. ასეთი გარდაქმნა არა მარტო ამცირებს მის ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას. იგი სანარკოზე გამოყენებისას იწვევს მოწამვლას. მსგავსი ჟანგვითი პროცესი მიმდინარეობს ეთილის ეთერზე სინათლისა და ჟანგბადის ზეგავლენისას. ამ შემთხვევაში წარმოიქმნება წყალბადის ზეჟანგი, დიეთილის ზეჟანგი, ვინილის სპირტი და სხვ.

სინათლე და ჟანგბადი გარდაქმნის საკმაოდ ბევრ პრეპარატს, რომელთა სტრუქტურაშია: ფენოლები, ქინონები, სპირტები, ალდეჰიდები, კეტონები, არომატული ამინები, ამინომჟავები, ნახშირწყალბადების და ჰეტეროციკლური ნაერთების ჰალოგენნაწარმები, სამფალენტიანი დარიშხანის მეტალორგანული პრეპარატები, გოგირდშემცველი ჰეტეროციკლური ნაერთები და სხვ. წარმოიქმნება ჟანგვისა და დაშლის პროდუქტები.

ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორი, რომელიც იწვევს რთულ გარდაქმნებს, ადსორბირებული წყალია (ტენი). მომატებული ტენიანობის პირობებში აღინიშნება ჰიდროლიზი ან მიკრობთა ზრდა-განვითარება. ჰიდროლიზს განიცდის ბევრი არაორგანული და ორგანული მარილი, რთული ეთერები, გლიკოზიდები, ზოგიერთი ვიტამინები და ანტიბიოტიკები, ალკალოიდთა მარილები და სხვ. როგორც აღვნიშნეთ, ტენი ხელს უწყობს მიკრობთა გამრავლებას, განსაკუთრებით ისეთ ნაერთებზე, როგორიცაა ნახშირწყლები, ფერმენტები, ამინომჟავები, ვიტამინები და სხვ. მიკრობთა გამრავლებას თან სდევს ფერმენტების წარმოქმნა და, აქედან გამომდინარე, ფერმენტული ჰიდროლიზი ან ჟანგვა. ჰიდროლიზის შედეგად წარმოქმნილი პროდუქტები ფარმაკოლოგიურად არააქტიურია, ამასთან, ზოგი პროდუქტი ტოქსიკურიცაა.

ბევრი სამკურნალო პრეპარატი შეიცავს კრისტალიზაციურ წყალს, ასეთი ნივთიერება ჰერმეტულად თავდახურულ ჭურჭელში უნდა ინახებოდეს, რადგან დაბალი ტენიანობის პირობებში კარგავს კრისტალიზაციურ წყალს, ე.ი. იცვლება მოლეკულის სტრუქტურა და

აქედან გამომდინარე, მოქმედი ნივთიერების რაოდენობრივი შემცველობა. კრისტალიზაციური წყლის დაკარგვა განსაკუთრებით საშიშია შხამნარკოტიკული პრეპარატების შენახვისას (მორფინის ჰიდროქლორიდი, კოდეინი, ეთილმორფინი, ატროპინის სულფატი და სხვ.).

ჰაერის ნახშირორჟანგი რეაქციაში შედის ჰიდროქსიდებთან, ფუძე ოქსიდებთან და სხვადასხვა მარილთან, მაგალითად, მაგნიუმის ოქსიდთან, თუთიის ოქსიდთან, ტყვიის აცეტატთან, თემისალთან და სხვ. ამ დროს იცვლება პრეპარატის ქიმიური აგებულება და, ბუნებრივია, ფარმაკოლოგიური მოქმედებაც.

ტემპერატურა სამკურნალო საშუალებათა გარდაქმნა-გაუვარგისების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორია, რის გამოც ზოგ პრეპარატს (ვაქცინებს, შრატებს, ანტიბიოტიკებს, ფერმენტებს, ამინომჟავებსა და სხვ.) დაბალ ტემპერატურაზე უნდა ინახავდნენ. 20^0 ტემპერატურაზე ზემოთ თანდათანობით ჩქარდება ისეთი პროცესები, როგორიცაა ჰიდროლიზი, გასაპნა, ჟანგვა, კატალიზური რეაქციები, კონდენსაცია; ინტენსიურდება მიკრობთა ზრდა-განვითარება, ფერმენტული დუღილი და სხვ.

მნიშვნელოვანი ფაქტორია აგრეთვე შეფუთვის პირობები და ტარა, რომელშიც ინახავენ სამკურნალო საშუალებას. შესანახი ჭურჭელი, მინა სტერილური ხსნარებისთვის და სხვა შესაფუთი ნივთიერებანი უნდა შეარჩიონ პრეპარატის ფიზიკური და ქიმიური თვისებების გათვალისწინებით.

ფარმაკოპეით ანალიზის თავისებურებანი იმაშიც მდგომარეობს, რომ პრეპარატის კეთილხარისხოვნების დადგენისას გათვალისწინებულია მინარევის ფიზიოლოგიური მოქმედება. ზოგჯერ, ერთი და იგივე მინარევი ერთ პრეპარატში დასაშვებია გარკვეული ოდენობით, ხოლო მეორეში სრულიად არ შეიძლება იყოს. კერძოდ, იზოტონური ხსნარების მომზადებისთვის საჭირო ნატრიუმის ქლორიდი არ უნდა შეიცავდეს კალიუმს, რადგან ნატრიუმი და კალიუმი ფიზიოლოგიური დამოკიდებულებით ანტაგონისტები არიან; კალციუმის ქლორიდისთვის კი კალიუმის იონის მინარევები არ არის დაუშვებელი, ამიტომ კალიუმის იონის მინარევის განსაზღვრულ ოდენობას კალციუმის ქლორიდში ფარმაკოპეა დასაშვებად მიიჩნევს.

ცნობილია, რომ კალციუმის და მაგნიუმის იონები ბიოქიმიურ პროცესებში ანტაგონიზმს ავლენს, ამიტომ კალციუმის პრეპარატებში მაგნიუმის მინარევის შემცველობა და პირიქით, ფარმაკოპეის მიერ მკაცრად რეგლამენტებულია.

მოყვანილი მაგალითების განზოგადებით შეიძლება ვთქვათ, რომ გამოსაკვლევი პრეპარატის ხასიათის მიხედვით ფარმაკოპეა საზღვრავს მასში მინარევის დასაშვებ მაქსიმალურ ნორმას, რომელიც არ ახდენს უარყოფით გავლენას ფარმაკოლოგიურ ეფექტურობაზე. სამკურნალო ნივთიერებებში გარეშე მინარევების დასაშვები ნორმების განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეაში შეტანილია სპეციალური თავი და ამ მიზნით გამოყენებულია ეტალონური ხსნარები.

ეტალონური ხსნარების გამოყენებით შესაძლებელია დავადგინოთ პრეპარატში ამა თუ იმ მინარევის რაოდენობა ნორმაზე მეტია თუ ნაკლები, ამისათვის რეაქციებს ეტალონსა და პრეპარტზე ატარებენ ზუსტად ერთნაირ პირობებში და ადარებენ მათ (ეტალონური ხსნარების მომზადება აღწერილია ფარმაკოპეაში).

სამკურნალო ნივთიერებების და პრეპარატების ანალიზის ჩატარება საჭიროა ზუსტად ფარმაკოპეის სტატიის შესაბამისად და მასში აღწერილი მეთოდებით. ქიმიური რეაქციების ჩატარების დროს მტკიცედ უნდა დავიცვათ ფარმაკოპეის სტატიის მეთოდების დეტალები, კერძოდ: საანალიზო ნივთიერების რაოდენობა, ხსნარის კონცენტრაცია, რეაქტივის კონცენტრაცია, მოცულობა, დრო, რომელიც აუცილებელია რეაქციის შედეგისთვის, ტემპერატურა და სხვ. წინააღმდეგ შემთხვევაში რეაქციის შედეგები არ იქნება სარწმუნო. ფარმაკოპეის ყველა მოთხოვნის სრული დაცვით ჩატარებული ანალიზის შედეგების გათვალისწინებით შეიძლება დასკვნის გამოტანა იმის შესახებ, შეიცავს თუ არა სამკურნალო საშუალება მავნე მინარევებს.

სამკურნალო საშუალებათა სტაბილურობა და ვარგისობის ვადები

სამკურნალო პრეპარატის სტაბილურობის გამოკვლევა სხვადასხვა ფაქტორის ზეგავლენით, მისი ვარგისიანობის ოპტიმალური ვადების დადგენა ფარმაცევტული ქიმიის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პრობლემაა.

სტაბილურობის, ანუ მდგრადობის კრიტერიუმია სამკურნალო საშუალების შემადგენლობის შეცვლა. წამალში ფარმაკოლოგიურად აქტიური ნივთიერების რაოდენობის შემცირება გვიჩვენებს მის უმდგრადობას; დროის ხანგრძლივობა, რომელშიც მიმდინარეობს ეს პროცესი, წამლის დაშლის სიჩქარის კონსტანტაა, ფარმაკოლოგიურად აქტიური ნივთიერების შემცირება არ უნდა იწვევდეს ტოქსიკური ნივთიერების წარმოქმნის ან პრეპარატის ფიზიკურ-ქიმიური თვისებების შეცვლას. როგორც წესი, სამკურნალო ნივთიერების რაოდენობა არ უნდა შემცირდეს 10%-ით 3-4 წლის მანძილზე.

ვარგისობის ვადად მიღებულია ის დრო, რომლის განმავლობაში სამკურნალო საშუალება შეესაბამება სახელმწიფო ფარმაკოპეის ან სხვა ნტდ მოთხოვნებს. ვარგისობის ვადის გასვლის შემდეგ არ შეიძლება მისი გამოყენება.

წამლის მდგრადობასა და მის ფარმაკოლოგიურ აქტივობას შორის არის განსაზღვრული დამოკიდებულება. წამლის დაშლა შეიძლება შევამჩნიოთ შეხედვით, ამასთან დაშლის პროდუქტების წარმოქმნა ზოგჯერ არ იწვევს წამლის ფარმაკოლოგიური მოქმედების შესამჩნევ შემცირებას. ეს იმით აიხსნება, რომ დაიშალა პრეპარატის უმნიშვნელო ნაწილი და დაშლის პროდუქტები არ ავლენს ტოქსიკურობას. ნორმატიული ტექნიკური დოკუმენტაცია დასაშვებად მიიჩნევს მინარევების განსაზღვრულ ოდენობას. უფრო ხშირად, გარეგნული შესახედაობით არ შეიმჩნევა დაშლა, მაგრამ ქიმიური ანალიზი ცხადყოფს გარდაქმნის ისეთი პროდუქტების შემცველობას, რომელთაც არასასურველი მოქმედება ახასიათებთ. ასეთი მინარევების შემცველობა ნტდ-ს მიხედვით მკაცრად არის რეგლამენტებული.

სამკურნალო საშუალებათა სტაბილურობის დადგენა ძველთაგანვე იქცევდა ყურადღებას. მაგრამ ამ საკითხის მეცნიერული შესწავლა მხოლოდ უკანასკნელი 50 წლის მანძილზე გახდა

შესაძლებელი მეცნიერებისა და ტექნიკის განვითარების შედეგად, ფიზიკურ-ქიმიური ანალიზის თანამედროვე მეთოდების გამოყენებით.

სტაბილურობის გაუმჯობესება-ვარგისობის ვადის გახანგრძლივება შეიძლება შენახვის დროს მიმდინარე ქიმიური პროცესების შესწავლის და ამ პროცესების ინჰიბირების საფუძველზე. სტაბილიზაციის მეთოდები და საშუალებანი უნდა იყოს ტექნოლოგიურ რეგლამენტში და ტექნიკურ-ნორმატიულ დოკუმენტებში.

სამკურნალო საშუალებათა შენახვის დროს მიმდინარე პროცესებმა შეიძლება შეცვალოს მათი ქიმიური შედგენილობა ან ფიზიკური თვისებები. ეს პროცესები იწვევს ფარმაკოლოგიური მოქმედების თანდათანობით შემცირებას და ისეთი მინარევების წარმოქმნას, რომლებიც ცვლიან ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას.

სტაბილურობაზე მოქმედი ფიზიკური ფაქტორებიდან მნიშვნელოვანია სინათლე, ტემპერატურა და ტენიანობა, განსაკუთრებულია ტემპერატურის როლი სტაბილურობაში. ცნობილია, რომ ტემპერატურის აწევით მკვეთრად იზრდება ქიმიური რეაქციის სიჩქარე. თუ ტემპერატურულ კოეფიციენტს მივიღებთ მინიმალურად 2-ის ტოლად, 20-დან 100°-მდე ტემპერატურის გაზრდისას რეაქციის სიჩქარე გაიზრდება 250-ჯერ. ამიტომ პრეპარატის შენახვისთვის დადგენილი უნდა იყოს შესაბამისი ტემპერატურა. აქვე უნდა აღვნიშნოთ, რომ სწორედ ტემპერატურული რეჟიმი უდევს საფუძვლად სამკურნალო საშუალებათა სტაბილურობის შესწავლის დაჩქარებულ მეთოდს.

დაბალი ტემპერატურა სხვადასხვაგვარ გავლენას ახდენს სამკურნალო პრეპარატებზე.

სინათლეც სხვადასხვაგვარად მოქმედებს ნამალზე. ნეგატიურად, სინათლის ზემოქმედებით ჩქარდება დაშლა-გარდაქმნა. კრისტალური ნივთიერებანი უფრო მდგრადია, ვიდრე ხსნარები. სინათლის მოქმედებით ჩქარდება კატალიზური პროცესები.

ტენიანობა ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორია, რომელიც იწვევს წამლის აქტიურობის შემცირებას (იხ. წინა თავი).

ქიმიური გარდაქმნის პროცესებიდან აღსანიშნავია ჰიდროლიზი, ჟანგვა-აღდგენა, დეკარბოქსილირება, ფოტოქიმიური დესტრუქცია, იზომერიზაცია და სხვ.

ჰიდროლიზი მიმდინარეობს სამკურნალო ნივთიერებათა შენახვისას. ჰიდროლიზი უპირატესად ახასიათებს რთულ ეთერებს, ამიდებს, ლაქტამებს, იმიდებს, მარილებს და სხვ. მყარ და კრისტალურ მდგომარეობაში ჰიდროლიზი ნელა მიმდინარეობს, მაგრამ იგი ჩქარდება მაღალი ტენიანობის და ტემპერატურის პირობებში, განსაკუთრებით მეტალთა იონების თანაობისას (სპილენძი, რკინა, თუთია და სხვ.).

ჰიდროლიზის პროცესზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს გამხსნელები და ხსნარის pH. ჩვეულებრივ, უმთავრესად გამხსნელი წყალია, მაგრამ ზოგ შემთხვევაში გამოყენებულია ზეთები და სოლუბილიზატორები: პროპილენგლიკოლი, პოლიეთილენგლიკოლი, დიმეთილსულფოქსიდი, ტვინები, სპანები და სხვ. სოლუბილიზატორში გახსნილი ნივთიერებების ჰიდროლიზის სიჩქარის კონსტანტა, წყალხსნარებთან შედარებით, უმთავრესად მცირდება. ჰიდროლიზის პროცესის ინჰიბირებისთვის გამოყენებულია ქლორწყალბადმჟავა, ბუფერული ხსნარები ან ტუტის ხსნარი.

გარდა pH-ის სიდიდისა, ჰიდროლიზის სიჩქარის კონსტანტა დამოკიდებულია ხსნარის იონურ ძალაზე, დიელექტრიკულ მუდმივაზე. ამიტომ სტაბილიზატორად იყენებენ ნატრიუმის ქლორიდს ან სხვა მარილებს.

სამკურნალო საშუალებათა, განსაკუთრებით საინექციო ხსნარების სტაბილიზაციისთვის და ვარგისობის ვადების გახანგრძლივებისთვის დიდი მნიშვნელობა აქვს ოპტიმალური pH-ისა და სხვა პარამეტრების შერჩევას. ამ პარამეტრების შერჩევა, გარდა თეორიული წანამძღვრებისა, უნდა დადგინდეს ექსპერიმენტულადაც. ჰიდროლიზის პროცესის ინჰიბირებისთვის გამოყენებულია ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებანი: ლაურილ სულფატ-ნატრიუმი, ცეტილ-ტრიმეთილ ამონიუმ-ბრომიდი და სხვ.

ჟანგვა სამკურნალო ნივთიერებათა დაშლის ერთ-ერთი პროცესია. ზოგიერთი ნაერთი კრისტალურ მდგომარეობაშიც განიცდის ჟანგვას, ხოლო ხსნარში ეს პროცესი უფრო ინტენსიური ხდება. განსაკუთრებით ადვილად იჟანგება: ფენოლები, ალდეჰიდები, ჰიდრაზიდები, ფენოთიაზინის ნაწარმები და სხვ. ჟანგვის გარეგნული ნიშანია ფერის შეცვლა, ოპალესცენცია. ჟანგვის პროცესს ააქტიურებს ტენი, ტემპერატურა, ულტრაიისფერი სხივების ზემოქმედება. კატალიზურად აჩქარებს ჟანგვას ისეთი მეტალების უმნიშვნელო

რაოდენობის მინარევები, როგორიცაა რკინა, სპილენძი, ტყვია, ნიკელი და სხვ.

სამკურნალო პრეპარატებში უანგვითი პროცესების აცილების ან შემცირებისთვის იყენებენ სხვადასხვა საშუალებას, ასეთია, მაგალითად, ატმოსფერული ჟანგბადის მაქსიმალური მოცილება, ისეთი მინარევების მოცილება, რომლებიც იწვევენ კატალიზურ ჟანგვას, მძიმე მეტალთა მინარევებისგან, მჟავას და ტუტის მინარევებისგან გასუფთავება და სხვ.

ადვილად უანგვადი პრეპარატების სტაბილიზაციისთვის გამოყენებულია ანტიოქსიდანტები: ასკორბინმჟავა, ნატრიუმის მეტაბისულფიტი და სხვ., ჰერმეტულად თავდახურულ ფლაკონებში ან ამპულებში შენახვა.

პრეპარატის შენახვის დროს შესაძლებელია წარიმართოს იზომერიზაციის პროცესი. რაცემიზაციის პროცესი ხშირად იწვევს პრეპარატის ფარმაკოლოგიური აქტივობის შესუსტებას, რადგან ოპტიკური იზომერები ფარმაკოლოგიური აქტივობით ხშირად მნიშვნელოვნად განსხვავდება. მაგალითად, ადრენალინის მარცხნივ მბრუნავი იზომერი 15-20-ჯერ აქტიურია, ვიდრე მარჯვნივ მბრუნავი. ამიტომ მედიცინაში გამოყენებულია L იზომერი. ადრენალინის ხსნარში მიმდინარეობს რაცემიზაციის პროცესი – მარჯვნივ მბრუნავი იზომერის წარმოქმნა, რაც იწვევს პრეპარატის აქტივობის შესუსტებას.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, შეიძლება დავასკვნათ, რომ პრეპარატის სტაბილურობაზე არსებით გავლენას ახდენს ფიზიკური და ქიმიური ფაქტორები, ე.ი. ვარგისობის ვადები დამოკიდებულია სტაბილიზაციის მეთოდებზე, შეფუთვისა და შენახვის პირობებზე.

სამკურნალო საშუალებათა შენახვის პირობები რეგლამენტებულია ფარმაკოპეის სტატიით და სათანადო ინსტრუქციით, რომელიც დართული აქვს ჯანდაცვის მინისტრის ბრძანებას. ამ ინსტრუქციის დაცვა უზრუნველყოფს ვარგისობის ვადებში პრეპარატების მუდმივ შედგენილობას და უცვლელ ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას.

ვარგისობის ვადები დამოკიდებულია წამლის სტაბილურობაზე. ამჟამად სამკურნალო საშუალებათა უმრავლესობისთვის დადგენილია ვარგისობის ვადა, რომელიც წარმოდგენილია ჯანდაცვის სამინისტროს ფარმაკოპეის კომიტეტის მიერ გამოცემულ სპეციალურ კრებულში.

არაორგანული პრეპარატების უმრავლესობა გამოირჩევა დიდი სტაბილურობით. ვარგისობის ვადა განისაზღვრება 10 წელზე მეტი ხნით. გამონაკლისია იოდიდები, ბრომიდები, ოქსიდები, ნატრიუმის ნიტრიტი, ჰიდროკარბონატი და სხვ.

ორგანული პრეპარატების ვარგისობის ვადა დამოკიდებულია ქიმიურ სტრუქტურაზე, ე.ი. სტაბილურობაზე. სულფომჟავათა ამიდების, ნახშირმჟავას ამიდების, ქინოლინის და პირიდინის წარმოებულთა ვადები განისაზღვრება 3-5 წლით, ბარბიტურატების, პირაზოლონის და აკრიდინის წარმოებულ პრეპარატებისთვის – 8-10 წლით; ორგანულ ნაერთთა ნატრიუმის მარილების ვადა 2-3 წელს არ აღემატება; ალკალოიდთა მარილების ვარგისობის ვადა ცვალებადობს დიდ დიაპაზონში 2-დან 8 წლამდე, ჰორმონების 3-დან 10 წლამდე, ანტიბიოტიკების – 1-5 წლამდე, ხოლო ვიტამინების 1-3 წლამდე.

სამკურნალო ნივთიერებათა სტაბილურობა მნიშვნელოვნად უფრო მეტია, ვიდრე შესაბამისი წამლის ფორმებისა. აფთიაქში მომზადებული წამლის ფორმებს არ ახასიათებს სტაბილურობა. მათ გამოყენების მოკლე დრო აქვთ, რაც დამოკიდებულია წამლის ფორმის ხასიათზე.

აფთიაქში მომზადებული წამლის ფორმების, განსაკუთრებით კი, სტერილური ხსნარების ვარგისობის ვადა რეგლამენტებულია ჯანდაცვის მინისტრის ბრძანებით.

აფთიაქში მომზადებული და რეზინის სახურავიან მინის ჭურჭელსა, ან ალუმინისჩაჩიან ჰერმეტულად დახურულ ჭურჭელში ჩასხმული სტერილური ხსნარების ვარგისობის ვადა ერთ თვეს არ აღემატება. ასეთივე პირობებში მომზადებული და შეფუთული თვალის წვეთების ხმარება შეიძლება არაუმეტეს ერთი წლის განმავლობაში. ასეპტიკურად მომზადებული თვალის წვეთების ვადა 15 დღეს არ აღემატება.

აფთიაქში მომზადებული კონცენტრატების ვარგისობის ვადა განისაზღვრება მათი სტაბილურობით და 20 დღეს არ აღემატება, ხოლო გლუკოზის, ნატრიუმის ჰიდროკარბონატის, კალციუმის ქლორიდის, ასკორბინმჟავას ხსნარები ვარგისია არაუმეტეს 5 დღის განმავლობაში.

წამლების სტაბილურობა დამოკიდებულია მათ ქიმიურ შედგენილობასა და შესაფუთ მასალაზე – ჭურჭელზე. სამკურნალო პრეპარატი შესაფუთ მასალასთან კონტაქტშია მისი მომზადების

დროიდან ავადმყოფის მიერ გამოყენებამდე, რაც ბუნებრივია, გარკვეულ ზემოქმედებას ახდენს წამალზე.

შესაფუთად ამა თუ იმ მასალის გამოყენებისათვის წინასწარ საჭიროა მისი ფიზიკური, ქიმიური და ბიოლოგიური გამოცდა. განსაკუთრებით მკაცრი მოთხოვნები აქვს წაყენებული საინექციო ხსნარების შესანახად გამოყენებულ მასალებს. მნიშვნელოვანია არა მარტო მასალის სტაბილურობა, აგრეთვე მისი უნარიც დაიცვას წამლის ფორმა გარემო ფაქტორების ზეგავლენისაგან. სათანადო ექსპერიმენტების მონაცემების საფუძველზე ადგენენ შესაბამის შეფუთვაში წამლის ვარგისობის ვადას.

ამჟამად, სამკურნალო საშუალებებზე ნორმატიულ-ტექნიკური დოკუმენტების შედგენის დროს ადგენენ მეცნიერულად დასაბუთებულ ვარგისობის ვადას. ეს ვადა მეცნიერულ-ტექნიკური პროგრესის გარკვეულ ეტაპზე საერთოდ ან მოცემული პრეპარატისთვის იცვლება და ზუსტდება, ე.ი. შენახვის ვადა ყველა დროისათვის მუდმივი არ არის.

წამალთა სტაბილურობის შესწავლისთვის გამოყენებულია მაღალი მგრძნობელობის ანალიზური მეთოდები. უპირატესად ამ მიზნით იყენებენ ფიზიკურ და ფიზიკურ-ქიმიურ მეთოდებს. ფიზიკურიდან – ლღობის და დუღილის ტემპერატურა, ფიზიკურ-ქიმიურიდან – ოპტიკური (პოლარიმეტრია, სპექტროფოტომეტრია, ინფრაწითელი სპექტრომეტრია, ფლუორომეტრია, ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსი, მას-სპექტრომეტრია), ელექტრომეტრიული მეთოდები (პოლაროგრაფია და პოტენციომეტრია) და ქრომატოგრაფიული მეთოდები (ქრომატოგრაფია ქაღალდზე, სორბენტის თხელ ფენაზე, გაზური, გაზურ-სითხოვანი, მაღალეფექტური სითხოვანი).

სამკურნალო საშუალებათა სტაბილურობის განსაზღვრა დაჩქარებული მეთოდით

უკანასკნელ წლებამდე წამლების სტაბილურობის შესწავლა და ვადების დადგენა ხდებოდა მათზე ხანგრძლივი დაკვირვების (დაახლოებით 5 წელი) მონაცემების საფუძველზე. ფარმაკოპეის სტატიისადმი შესაბამისობის ანალიზები ტარდება პერიოდულად, ანალიზის

შედეგების საფუძველზე გამოაქვთ დასკვნა ოპტიმალური ვარგისობის ვადის შესახებ. ამ მეთოდის ნაკლი ის არის, რომ ცდები რამოდენიმე წელი გრძელდება, რის გამოც ჭიანურდება ახალი პრეპარატის დანერგვა მრეწველობასა და სამედიცინო პრაქტიკაში. ამჟამად პრეპარატების სტაბილურობის შესასწავლად გამოყენებულია ჯ.ვ. დაძველების დაჩქარებული მეთოდი.

დაძველების დაჩქარებული მეთოდით შესაძლებელია 15-115 დღის განმავლობაში (40-70°-ზე) შენახვის ვადის დადგენა. ამგვარად დადგენილი ვარგისობის დრო ემთხვევა ოთახის ტემპერატურაზე 3-5 წლის განმავლობაში მიღებულ მონაცემებს. გამოკვლევები ტარდება კლიმატურ კარადაში, რომელსაც აქვს მოცემული პირობების (ტემპერატურა, ტენიანობა, სინათლე) ავტომატური რეგულირების შესაძლებლობა. სტაბილურობას განსაზღვრავენ პრეპარატის ფიზიკური და ქიმიური თვისებების ცვლილების თვისებრივი და რაოდენობრივი მაჩვენებლებით.

დაძველების დაჩქარებული მეთოდი ემყარება პრეპარატის გარდაქმნის რეაქციის კინეტიკის შესწავლას. ქიმიური რეაქციის დამჩქარებელი ფაქტორების (ტემპერატურა, სინათლე, ტენიანობა, pH) გამოყენებით შესაძლებელია მოკლე დროში დავადგინოთ ის ცვლილებები, რომლებიც ჩვეულებრივ ტემპერატურაზე ნივთიერების ხანგრძლივი შენახვისას მიმდინარეობს. უპირატესად გამოყენებულია ტემპერატურული ფაქტორი. შედეგების გამოყენებით გამოითვლიან ვარგისობის ოპტიმალურ ვადებს.

სამკურნალო ნივთიერების სტაბილურობის გამოკვლევის დროს სწავლობენ მასზე ტემპერატურის, სინათლისა და ტენიანობის გავლენას. წამლის ფორმებისათვის სწავლობენ აგრეთვე დამხმარე ნივთიერებების, სტაბილიზატორებისა და შეფუთვის გავლენას.

წამლის სტაბილურობის გამოკვლევა დაჩქარებული მეთოდით და სტაბილურობის გაზრდის ღონისძიებანი მოიცავს შემდეგ ეტაპებს: გარდაქმნის რეაქციის თანრიგის განსაზღვრას, რეაქციის სიჩქარის კონსტანტისა და ტემპერატურული კოეფიციენტის გამოთვლას, სინათლის გავლენას, ხსნარებისთვის pH-ის გავლენას, პრეპარატის სტაბილურობის გამოკვლევას ატმოსფეროს ჟანგბადისა და ინერტული აირის სფეროში. პრეპარატის თვისებებიდან გამომდინარე, საჭიროა ეტაპებისა და მეთოდების დაზუსტება.

დაძველების დაჩქარებული მეთოდით სტაბილურობის შესწავლისთვის ნიმუშებს ათავსებენ ამპულებში ან ჰერმეტულად დახშულ ჭურჭელში იმ რაოდენობით, რაც საჭიროა ერთჯერადი ანალიზისთვის. ატმოსფეროს ჟანგბადის გავლენის შესასწავლად ზოგ ნიმუშს ინახავენ არაჰერმეტულად თავდახურულ ჭურჭელში, ზოგს კი ამპულაში, რომლისგანაც ჰაერი გამოდევნილია ინერტული აირით. ტემპერატურული რეჟიმის დაცვისთვის დაკვირვების მთელ პერიოდში ობიექტებს ინახავენ ულტრათერმოსტატში.

დაძველების დაჩქარებულ მეთოდს საფუძვლად უდევს ვანტ-ჰოფის წესი ან არენიუსის ტოლობა, რომლებიც გამოსახავენ რეაქციის სიჩქარისა და ტემპერატურის დამოკიდებულებას.

სამკურნალო საშუალებათა ვარგისობის ვადების განსაზღვრის ი ზ ო თ ე რ მ უ ლ ი მ ე თ ო დ ი ე მ ყ ა რ ე ბ ა ვ ა ნ ტ - ჰ ო ფ ი ს წ ე ს ს, რომლის თანახმად ტემპერატურის 10^0-ით აწევით ქიმიური რეაქციის სიჩქარე იზრდება 2-4-ჯერ. ეს წესი სრულიად მისაღები აღმოჩნდა წამლების სტაბილურობის შესწავლისთვის 40-დან 70^0-მდე ტემპერატურის ინტერვალში. აღნიშნული წესის საფუძველზე დამუშავებულია ინსტრუქცია დაძველების მეთოდით პრეპარატების ვარგისობის ვადების განსაზღვრისათვის.

აღნიშნული ინსტრუქციის თანახმად, გამოსაკვლევ ქარხნული წესით შეფუთულ სამკურნალო საშუალებას ათავსებენ ულტრათერმოსტატში 40^0-დან 70^0-მდე. ამ დროს ჩქარდება გარდაქმნის პროცესები, ე.ი. მოკლდება დრო ფიზიკური და ქიმიური გარდაქმნისთვის-დაძველებისთვის.

ტემპერატურის სწორად შერჩევის დროს მიმდინარე ცვლილებები დროის შესაბამისად ექვემდებარება ვანტ-ჰოფის წესს. ასეთი ხელოვნური მოდელირება საშუალებას გვაძლევს მოკლე დროში დავადგინოთ ის გარდაქმნები, რომლებიც ჩვეულებრივ ოთახის ტემპერატურაზე მიმდინარეობს, ამასთან, ექსპერიმენტული მონაცემებით გამოვითვალოთ შენახვის ოპტიმალური ტემპერატურაც.

ვარგისობის ვადის გამოსათვლელად მიღებულია ტოლობა: $C = k \cdot C_ვ$, სადაც: C ვარგისობის ვადაა, K – შესაბამისობის კოეფიციენტი, $C_ვ$ – ექსპერიმენტულად დადგენილი ვადა. $K = A\frac{T_ვ - T}{10}$, სადაც:

T ტემპერატურაა, ხოლო A – ქიმიური რეაქციის ტემპერატურული კოეფიციენტი.

ვანტ-ჰოფის წესის თანახმად, ქიმიური რეაქციის სიჩქარის ტემპერატურული კოეფიციენტის 10^0-ით აწევისას A=2. აქედან გამომდინარე, გამოვითვლით K-ს მნიშვნელობას.

$T_ვ - T$	10	20	30	40	50	60	70
k	2	4	8	16	32	64	128

ექსპერიმენტების ჩატარების ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი პირობაა ოპტიმალური ტემპერატურის შერჩევა 50-დან 100^0-მდე, რამაც უნდა მოგვცეს კანონზომიერი შედეგები ვადის დადგენისათვის; ამასთან, ამ ტემპერატურაზე არ უნდა მოხდეს სამკურნალო ნივთიერების აგრეგატული მდგომარეობის შეუქცევადი ცვლილება.

ვარგისობის ვადის დადგენისთვის დაკვირვების ჩატარება საჭიროა პრეპარატთა არანაკლებ 3 სერიაზე.

ექსპერიმენტული შენახვის ტემპერატურა ($T_ვ$) ჩვეულებრივ შენახვის ტემპერატურას (T) უნდა აღემატებოდეს არანაკლებ 10^0-ით. ხარისხის მაჩვენებლების – სტანდარტის შესაბამისობის განსაზღვრის დრო 6 თვით ჩვეულებრივ პირობებში შენახვის ეკვივალენტური უნდა იყოს. ექსპერიმენტული შენახვის ვადები უნდა შეესაბამებოდეს ჩვეულებრივ პირობებში შენახვის 3 ან 5 წელს.

ვარგისობის ვადის გამოთვლისთვის ექსპერიმენტულ ვადას ($C_ვ$) ამრავლებენ კოეფიციენტზე (K), მიღებული მონაცემებიდან ანგარიშობენ საშუალო არითმეტიკულს. თუ სხვადასხვა სერიაზე გამოთვლილი ვადების განსხვავება არ აღემატება 60 დღე-ღამეს, მონაცემებს ასაშუალოებენ ან ღებულობენ მინიმალურ ვადას.

ექსპერიმენტული მონაცემების საფუძველზე გამოითვლიან შ ე ნ ა ხ ვ ი ს ო პ ტ ი მ ა ლ ურ ტ ე მ პ ე რ ა ტ უ რ ა ს, რომელიც უზრუნველყოფს მოცემულ დროში პრეპარატის მდგრადობას (დასაშვებად მიჩნეულია მოქმედი ნივთიერების არაუმეტეს 10%-ის დაშლა ან გარდაქმნა).

$$T_{შენ} = 20 + \frac{10}{\lg A}\frac{C_{20^0}}{C} \qquad \text{ან} \qquad T_{შენ} = T_ვ + \frac{10}{\lg A}\frac{C_ვ}{C}$$

თეორიულად დასაშვებ შენახვის მაქსიმალურ ტემპერატურად მიღებულია ის ტემპერატურა, რომლის დროს ვარგისობის ვადა შეადგენს 3 წელს.

არენიუსის ტოლობაზე დამყარებული დაძველების დაჩქარებული მეთოდები თერმოსტატირების პირობების მიხედვით იყოფა იზოთერმულად და არაიზოთერმულად.

იზოთერმული მეთოდის არსი ემყარება ქიმიური რეაქციის სიჩქარის კონსტანტის ექსპერიმენტულ განსაზღვრას რამდენიმე ტემპერატურაზე. ტემპერატურული რეჟიმის შერჩევას ახდენენ იმ ვარაუდით, რომ რეაქციის სიჩქარე მისაღები იყოს ექსპერიმენტის ჩატარებისთვის. რეაქციის თანრიგის გათვალისწინებით გამოითვლიან დროს, რომლის განმავლობაში მოქმედი ნივთიერებების კონცენტრაცია შემცირდება 10%-ით და ტოქსიკური პროდუქტები არ წარმოიქმნება. დროის ამ პერიოდს მიიჩნევენ წამლის ვარგისობის ვადად. იზოთერმული მეთოდით გამოცდის ჩატარებამდე უნდა დაადგინონ დაშლის პროცესის იდენტურობა სხვადასხვა ტემპერატურაზე.

არენიუსის განტოლება გამოსახავს დამოკიდებულებას რეაქციის სიჩქარესა და ტემპერატურას შორის:

$$\lg k = \lg A - \frac{E}{2{,}303RT}$$

სადაც: K – სიჩქარის კონსტანტაა, E – აქტივაციის ენერგია, R – გაზის მოლური მუდმივა, A – ემპირიული კონსტანტა, T – აბსოლუტური ტემპერატურა.

დადგენილია, რომ არენიუსის განტოლება საკმაო სიზუსტით გამოსახავს რეაქციის სიჩქარესა და ტემპერატურას შორის დამოკიდებულებას ტემპერატურის ფართო ინტერვალში.

პირველი რიგის რეაქციების სიჩქარის კონსტანტას k-ს გამოითვლიან ტოლობიდან: $k = \frac{2{,}303}{t}\lg\frac{C_0}{C_t}$

სადაც: C_0 საწყისი კონცენტრაციაა, C_t – კონცენტრაცია გარკვეული დროის გავლის შემდეგ, t – დრო.

არაიზოთერმული მეთოდი შემოიღო როჯერსმა. იგი ემყარება გამოსაკვლევი ნაერთის გარდაქმნას,

ხარისხის განსაზღვრას ტემპერატურის დაპროგრამებულად მუდმივი ზრდის პირობებში:

$$\frac{1}{T_0} - \frac{1}{T} = 2{,}303\,b\lg(1+t)$$

სადაც: t ტემპერატურის შეცვლის დროა T_0-დან T_t-მდე, b – პროპორციულობის კონსტანტა, T_0 და T_t – აბსოლუტური ტემპერატურები ცდის დასაწყისში და მოცემულ მომენტში.

გარდაქმნის ხარისხს ზომავენ განსაზღვრული დროის შუალედებში სინჯის აღებით.

კინეტიკური პარამეტრების გამოთვლისათვის როჯერსმა გამოიყვანა ტოლობა:

$$\lg f(c) = \lg k_0 - \lg\left(1-\frac{Eb}{R}\right) + \left(1+\frac{Eb}{R}\right)\lg(1+t) + \lg\left[1-\left(\frac{k_0}{k_t}\right)^{1-\frac{R}{Eb}}\right]$$

სადაც: k_0 რეაქციის სიჩქარის კონსტანტაა T_0-ის დროს. k_i – ისეთივე კონსტანტა T_t დროს; f(c) – კონცენტრაციის ფუნქცია; რომელიც ნულოვანი რიგის რეაქციისთვის უდრის $f(c)=C_0-C_t$; პირველი რიგისთვის $f(c) = 2{,}303\lg\frac{C_0}{C_t}$, მეორე რიგისთვის $f(c) = \frac{1}{C_0} - \frac{1}{C_t}$ სიდიდე $\lg\left[1-(k_0/k_t)^{1-\frac{R}{Eb}}\right]$ მიისწრაფვის ნულისკენ, რადგან $k_t > k_0$.

$\lg f(c)$-ს დამოკიდებულება $\lg(1+t)$-თან სწორხაზოვანია დახრის კუთხის ტანგენსით, რომელიც ტოლია $1+\frac{Eb}{R}$, ხოლო გადაკვეთის წერტილს ახასიათებს სიდიდე – $\lg k_0 - \lg\left(1+\frac{Eb}{R}\right)$, როცა $\lg(1+t) = 0$.

გრაფიკის ასეთ გამოსახულებას მივიღებთ რეაქციის რიგისა და ტემპერატურული რეჟიმის სწორად შერჩევის დროს. როჯერსის მეთოდით შესაძლებელია ექსპერიმენტის ერთი სერიის მონაცემებით განესაზღვროთ რეაქციის ძირითადი კინეტიკური პარამეტრები (E K_0 T_0) სასურველ ტემპერატურაზე. არ არის საჭირო წინასწარი ექსპერი-

მენტები. ეს მეთოდი უმთავრესად გამოყენებულია გახსნილ ნივთიერებათა სტაბილურობის შესასწავლად.

სამკურნალო საშუალებათა სტაბილურობის გაუმჯობესების გზები

სტაბილიზაციის მეთოდები შეიძლება დავყოთ სამ ჯგუფად: ფიზიკური, ქიმიური და ანტიმიკრობული.

სტაბილიზაციის მეთოდები ემყარება სამკურნალო საშუალებათა იზოლაციას მავნე ფაქტორების გავლენისგან. ეს მეთოდები გამოყენებულია გარდაქმნის პროცესების შენელებისთვის და მიკრობული დაჭუჭყიანების ასაცილებლად.

სტაბილიზაციის ფიზიკურ მეთოდებს მიეკუთვნება: გამოშრობა, სისუფთავის ხარისხის ამაღლება, ჟანგბადისგან იზოლირება, სინათლისგან დაცვა, ტექნოლოგიის სრულყოფა, შეფუთვა.

წინასწარ კარგად გამომშრალ გასტერილებულ სამკურნალო ნივთიერებებს ათავსებენ ამპულებსა ან ჰერმეტულად დახშულ ფლაკონებში. გამხსნელებად იყენებენ სოლუბილიზატორებს. სამკურნალო საშუალებათა სტაბილურობა იზრდება მიღების ტექნოლოგიური რეჟიმის სრულყოფით, სამკურნალო ნივთიერებებისა და დამხმარე საშუალებების სისუფთავის ხარისხის ამაღლებით. ჟანგვა-აღდგენის პროცესების შესანელებლად ხსნარებიდან ჟანგბადის გამოდევნის მიზნით მათ ადუღებენ, ხსნარში აზოტს ატარებენ. საჭიროების შემთხვევაში წამლის ფორმებს ამზადებენ ინერტული აირის ქვეშ. სინათლისადმი მგრძნობიარე პრეპარატებს ათავსებენ ფერად ან მუქ ჭურჭელში. შეფუთვისთვის იყენებენ ნეიტრალურ მასალებს. ტაბლეტებს ფარავენ გამძლე საფარით, პოლიმერული აფსკებით და სხვ.

სტაბილიზაციის ქიმიური მეთოდები – დაფუძნებულია წამლის ფორმაში ისეთი ნივთიერების შეყვანაზე, რომელიც შეწყვეტს ან ანელებს გარდაქმნის ქიმიურ პროცესებს (ჰიდროლიზი, ჟანგვა, მინარევების კატალიზური მოქმედება). ქიმიური გზით წამლის სტაბილურობის გაუმჯობესებისთვის წინასწარ უნდა შეისწავლოთ

ქიმიური პროცესის კინეტიკა სხვადასხვა ფაქტორის გათვალისწინებით. თუ ცნობილია ქიმიური რეაქციის მექანიზმი, შეიძლება მისი დამუხრუჭება გამხსნელის შერჩევით, არის pH-ით, ტენიანობის შეზღუდვით, სინათლისგან იზოლირებით. სტაბილიზაციის ქიმიური მეთოდი გულისხმობს წამლის ფორმებში ანტიოქსიდანტების, კომპლექს-წარმომქმნელების, მჟავის და სხვა სტაბილიზატორების დამატებას.

ანტიოქსიდანტებად გამოყენებულია აღმდგენელი ნივთიერებანი: ნატრიუმის ჰიდროსულფატი, ასკორბინმჟავა, თიოშარდოვანა და სხვ. როგორც სახელწოდება გვიჩვენებს, ეს ნივთიერებანი იჟანგება თვითონ, რითაც იცავს პრეპარატებს დაჟანგვისგან.

კატალიზური ჟანგვის შესაჩერებლად, რაც დაკავშირებულია მძიმე მეტალთა მინარევებთან, უმატებენ კომპლექსწარმომქმნელებს (მაგალითად ტრილონ-ბ-ს), მეტალთა კომპლექსნაერთებში გადაყვანით მკვეთრად მცირდება კატალიზური ჟანგვა. საჭიროების შემთხვევაში კომპლექსონი და ანტიოქსიდანტი შეიძლება ერთდროულად დაემატოს.

დიდ ინტერესს იწვევს სტაბილიზაცია კლატრატების წარმოქმნის გზით – ერთი ნივთიერების კრისტალური მესერის ღრუში მეორის ჩართვა იწვევს რეაქციის უნარიანობის დამუხრუჭებას. მაგალითად, შეიძლება მოვიყვანოთ ვალიდოლის კლატრატის მიღება ციკლოდექსტრინთან და ვალიდოლის სტაბილურობის მნიშვნელოვანი ზრდა. კლატრატების წარმოქმნაზე დამყარებული სტაბილიზაციის გზა ერთობ პერსპექტიულია.

სტაბილიზაციის ანტიმიკრობული მეთოდი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს წამალთა ვარგისობის ვადის გახანგრძლივებაში. ზოგიერთი სამკურნალო ნივთიერება და წამლის ფორმა კარგი ნიადაგია მიკროორგანიზმების, მათ შორის პათოგენური მიკრობების ზრდა-განვითარებისთვის, ისინი ხვდებიან წამლებში მიღების შენახვისა და გამოყენების დროს. წამლის ფორმებში მიკრობების მოხვედრა დაკავშირებულია დამხმარე ნივთიერებებთან (სახამებელი, შაქარი და სხვ.).

მიკრობული დაჭუჭყიანების ასაცილებლად წამლები უნდა მოამზადოთ ასეპტიკურ პირობებში, საჭიროების შემთხვევაში კი გაასტერილოთ, ერთჯერადი დოზების პასტერიზაციაც ხორციელდება.

მიკროფლორის განვითარება შეიძლება შევაჩეროთ კონსერვანტებით, ნივთიერებებით, რომელთაც ახასიათებს ბაქტერიოციდული ან ბაქტერიო-სტატული მოქმედება. ანტიმიკრობულ კონსერვანტებად გამოყენებულია ეთილის სპირტი, ფენოლი, ბენზოესმჟავა, კრეზოლი, ბორმჟავა და სხვ. კონსერვანტების გამოყენების დროს უნდა გვახსოვდეს, რომ ისინი ტოქსიკური ნივთიერებანია, მოსალოდნელია მისი ქიმიური რეაქცია პრეპარატთან.

სამკურნალო საშუალებათა სტაბილიზაცია, წამლის ფორმების ვარგისობის ვადების გახანგრძლივება პრობლემური საკითხია.

ცნება ფარმაკოკინეტიკის შესახებ

ფარმაკოკინეტიკა კლინიკური ფარმაკოლოგიის ნაწილია. ამ ახალი, ინტენსიურად განვითარებადი განშტოებით ფარმაკოლოგია მტკიცედ არის დაკავშირებული ფარმაცევტულ ქიმიასთან. მათთვის საერთოა კვლევის ძირითადი ობიექტები და მეთოდები, აგრეთვე ამოცანები, რადგან ფარმაკო-კინეტიკური კვლევა წამლების ეფექტური და უვნებელი გამოყენების მეცნიერულ საფუძველს ქმნის.

ფარმაკოკინეტიკური კვლევის დაწყება XX საუკუნის 40-იან წლებში განაპირობა მედიცინაში სულფანილამიდებისა და ანტიბიოტიკების დამკვიდრებამ, როდესაც დადგინდა, რომ სისხლში ამ პრეპარატების კონცენტრაციასა და ქიმიოთერაპიულ ეფექტურობას შორის კანონზომიერი კავშირია. ამ პერიოდში ჯერ კიდევ არ იყო სათანადო მეთოდები ბიოლოგიურ სითხეებში ძლიერმოქმედი პრეპარატებისა და მათი მეტაბოლიტების განსაზღვრისთვის. მაღალი მგრძნობელობის მეთოდების დამუშავება-განვითარება დაიწყო 60-იანი წლებიდან, ხოლო ინტენსიური კვლევა – 70-იან წლებსა და შემდგომ პერიოდში, როდესაც ხელმისაწვდომი გახდა დიდი მგრძნობელობის მეთოდები.

ტერმინი „ფარმაკოკინეტიკა“ შემოიღო ფ. დოსტიმ 1953 წელს. 1973 წელს ფარმაკოკინეტიკა ასე განმარტეს: „ფარმაკოკინეტიკა წამლების შეწოვის, განაწილების, მეტაბოლიზმისა და ექსკრეციის კინეტიკის გამოკვლევაა ფარმაკო-

ლოგიურ, თერაპიულ და ტოქსიკოლოგიურ ეფექტურობასთან დაკავშირებით ცხოველებისა და ადამიანისთვის“.

ზოგ ავტორს მიაჩნია, რომ ფარმაკოკინეტიკა განიხილავს ორგანიზმსა და სამკურნალო ნივთიერებას შორის თვისებრივ და რაოდენობრივ ურთიერთქმედებას. ზოგი აღნიშნავს, რომ ფარმაკოკინეტიკა სწავლობს ორგანიზმის ზეგავლენას წამალზე.

მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის განსაზღვრით, ფარმაკოკინეტიკის ამოცანაა სამკურნალო ნივთიერებათა შეწოვის, განაწილების, მეტაბოლიზმისა და ორგანიზმიდან გამოყოფის კინეტიკის კვლევა.

პრეპარატების ფარმაკოკინეტიკური უფრო სრული დახასიათებისთვის აუცილებელია დაადგინონ შემდეგი პარამეტრები: შეწოვის სიჩქარის განაწილებასთან დამოკიდებულების მრუდი; მეტაბოლიზმისა და გამოყოფის სიჩქარეთა მრუდები; პრეპარატის ბიოლოგიური ნახევარარსებობის პერიოდი, სისხლში მაქსიმალური შემცველობის ცვლილების გრაფიკული გამოსახულება; სისხლის ცილებთან შეკავშირების ხარისხი და სხვ.

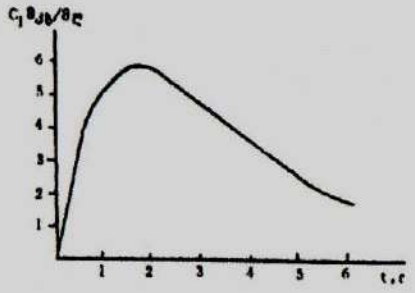
ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები გვაძლევს საფუძველს განვსაზღვროთ პრეპარატის ბიოლოგიური შეღწევადობა. ბიოშეღწევადობა განისაზღვრება სამკურნალო ნივთიერების წამლის ფორმიდან სისხლში გადასვლით, რასთანაც დაკავშირებულია ფარმაკოლოგიური ეფექტი.

ბიოლოგიური შეღწევადობა დამოკიდებულია სამკურნალო ნივთიერების ფიზიკურ-ქიმიურ თვისებებზე და წამლის ფორმაზე, წამლის შეყვანის გზებსა და მეთოდებზე, ორგანიზმის მდგომარეობაზე. შეღწევადობას სახლვრავენ სისხლში პრეპარატის კონცენტრაციის მიხედვით ან შარდში გამოყოფით.

პრეპარატებს და წამლის ფორმებს ახასიათებს თავისი ფარმაკოკინეტიკური კონსტანტები, ამასთან, როგორც აღვნიშნეთ, ეს კონსტანტები არსებითად იცვლება შინაგანი ორგანოების დაავადების, ასაკის, გენეტიკური თავისებურებებისა და სხვა ფაქტორების ზეგავლენით.

ფარმაკოკინეტიკური კონსტანტების (შეწოვის სიჩქარე, ნახევარშეწოვის პერიოდი, საწყისი კონცენტრაცია, ელიმინაციის კონსტანტა, ნახევარელიმინაციის პერიოდი, განაწილების მოცულობა, კლირენსი და სხვ.) გამოთვლა უშუალოდ დაკავშირებულია

სისხლსა ან პლაზმაში პრეპარატის კონცენტრაციის დინამიკის მრუდთან (სურ. 12).



სურ. 12. ადამიანის სისხლში ქინიდინის კონცენტრაციის დინამიკის მრუდი

შ ე წ ო ვ ი ს ს ი ჩ ქ ა რ ი ს კ ო ნ ს ტ ა ნ ტ ა – K_{01} გამოისახება $სთ^{-1}$, $წთ^{-1}$ სიდიდით. იგი ახასიათებს პრეპარატის შეყვანის ადგილიდან სისხლში მისი გადასვლის სიჩქარეს.

ნ ა ხ ე ვ ა რ შ ე წ ო ვ ი ს პ ე რ ი ო დ ი – $t_{1/2}\alpha$ იზომება საათობით ან წუთობით. ეს დროის ის სიდიდეა, რომლის განმავლობაში პრეპარატის დოზის ნახევარი გადადის სისხლში:

$$t_{1/2}\alpha = \frac{\ln 2}{k_{01}}.$$

მოჩვენებითი საწყისი კონცენტრაცია – C_0 იზომება მმოლ/ლ-ობით, მკგ/მლ, ნგ/მლ-ობით. პირობითი პარამეტრი იმ კონცენტრაციის ტოლია, რომელიც მიიღწეოდა პლაზმაში, პრეპარატის სისხლში შეყვანისა და მისი მყისვე განაწულებისას ორგანოებსა და ქსოვილებში. გამოანგარიშება ხდება გრაფიკულად, კონცენტრაციისა და დროის დამოკიდებულების ნახევარ-ლოგარითმული მრუდის ექსტრაპოლაციის გზით.

ე ლ ი მ ი ნ ა ც ი ი ს ს ი ჩ ქ ა რ ი ს კ ო ნ ს ტ ა ნ ტ ა – kel განზომილება $სთ^{-1}$, $წთ^{-1}$ ახასიათებს პრეპარატის გაუჩინარების (ელიმინაციის) სიჩქარეს ორგანიზმიდან ექსკრეციისა და ბიოტრანსფორმაციის გზით.

$$kel = 2{,}303 \lg a$$

α – კონცენტრაციისა და დროის ურთიერთდამოკიდებულების ამსახველი ნახევარლოგარითმული მრუდის დახრის კუთხეა.

ნ ა ხ ე ვ ა რ ე ლ ი მ ი ნ ა ც ი ი ს პ ე რ ი ო დ ი – $t_{1/2}$ ი ზ ო მ ე ბ ა ს ა ა თ ო ბ ი თ ან წ უ თ ო ბ ი თ. ეს ის დროა, რომლის განმავლობაში ორგანიზმში შეყვანილი და შეწოვილი პრეპარატის დოზის ნახევრის ელიმინაცია ხდება ორგანიზმიდან:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{kel}$$

გ ა ნ ა წ ი ლ ე ბ ი ს მ ო ც უ ლ ო ბ ა – V_d ან V იზომება ლიტრობით ან მლ-ობით. პირობითი პარამეტრია $V_d = \frac{D}{C_0}$, სადაც D წამლის დოზაა. ერთსაკნიანი მოდელისთვის V_d ტოლია სითხის პირობითი მოცულობისა, რომელშიც უნდა გაიხსნას ორგანიზმში მოხვედრილი პრეპარატის დოზა, რათა დამყარდეს V_0-ის ტოლი კონცენტრაცია. ხშირად განაწილების მოცულობას გამოთვლიან ამადმყოფის სხეულის წონის მიმართ /კგ/. ამ სიდიდეს ეწოდება ხვედრითი განაწილების მოცულობა $\Delta_d = V_{d/g}$, სადაც g წონაა კგ-ობით.

პ რ ე პ ა რ ა ტ ი ს ს ა ე რ თ ო კ ლ ი რ ე ნ ს ი, ანუ პლაზმის კლირენსი – Cl_i იზომება მლ/წთ-ობით ან ლ/სთ-ობით. ეს პარამეტრი ცვიჩვენებს სამკურნალო პრეპარატისგან ორგანიზმის „გაწმენდის" სიჩქარეს. იგი შეესაბამება განაწილების მოცულობის იმ ნაწილს, რომელიც იწმინდება პრეპარატისგან დროის ერთეულში:

$$Cl_i = Vd.kel \text{ მლ/წთ}$$

როგორც აღვნიშნეთ, ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები გამოითვლება სისხლსა ან პლაზმაში პრეპარატის კონცენტრაციის დინამიკის მრუდიდან, შემდგომ ეს პარამეტრები გვეხმარება სისხლში პრეპარატის კონცენტრაციის კორექციაში, ე.ი. სისხლში პრეპარატის კონცენტრაციის მიღწევაში.

ს ა მ კ ურ ნ ა ლ ო პ რ ე პ ა რ ა ტ ე ბ ი ს ბ ი ო ტ რ ა ნ ს ფ ო რ მ ა ც ი ა – (მეტაბოლიზმი) ფარმაკოკინეტიკის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ნაწილია.

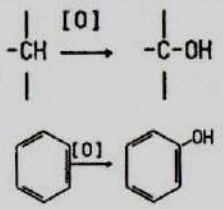
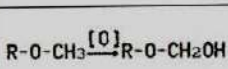
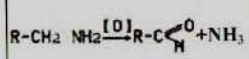
სამკურნალო საშუალებათა უმრავლესობა ადამიანის ორგანიზმში ბიოტრანსფორმაციას განიცდის. სხვადასხვა პრეპარატის მეტაბო-

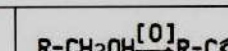
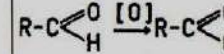
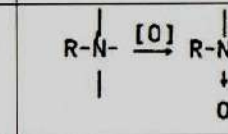
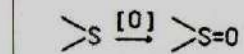
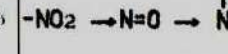
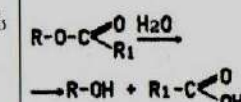
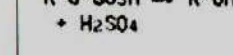
ლიზმის ხარისხი განსხვავებულია. ცვალებადობს ერთეული პროცენტებიდან თითქმის მთალიანად გარდაქმნამდე. ერთი პრეპარატიდან წარმოიქმნება ორი, სამი, ზოგისგან 10-ზე მეტი მეტაბოლიტი. მეტაბოლიტები უმთავრესად გამოიყოფა ორგანიზმიდან, თუმცა არცთუ იშვიათად შემდგომ მეტაბოლიზმს განიცდის.

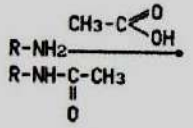
სამკურნალო ნივთიერებათა ბიოტრანსფორმაცია განპირობებულია ფერმენტების ზემოქმედებით; ცალკეულ შემთხვევაში მეტაბოლიზმი არაფერმენტულია, მაგალითად ჰიდროლიზის პროდუქტები წარმოიქმნება კუჭის წვენის მჟავას ზემოქმედებით.

ცხრილი 1

სამკურნალო პრეპარატების ბიოტრანსფორმაციის ძირითადი გზები (ლ. ხოლოდოვი, ვ. იაკოვლევი)

ფერმენტები	ბიოქიმიური პროცესები	ქიმიური ტრანსფორმაცია	პრეპარატთა მაგალითები
1	2	3	4
ჰიდროქსილაზები	ჰიდროქსილირება ალიფატური, ჰიდროქსილირება არომატული		ბარბიტურატები, ტრანკვილიზატორები, სიდნოკარბი, ქლორპროპამიდი და სხვ. ფენოთიაზინები, არომატული და ჰეტეროციკლური ნაერთები.
დემეთილაზები	დემეთილირება		ამინაზინი, თეობრომინი, ეფედრინი, ამიდოპირინი, მორფინი, კოდეინი, ბენზოდიაზეპინი
ამინოოქსიდაზები	დეზამინირება		ფენამინი, მექსამინი, და სხვ.

ალკოჰოლდეჰიდროგენაზები	ალდეჰიდების წარმოქმნა		ფენადონი და სხვ. პირველადი სპირტები
ალდეჰიდოქსიდაზები	კარბოქსილირება		ქლორალჰიდრატი, სტროფანტოზიდები
N-ოქსიდაზები	N-ჟანგვა		რიფამპიცინი, ფენკაროლი
S-ოქსიდაზები	S-ჟანგვა		ფენოთიაზინები
ალდეჰიდრედუქტაზები	ალდეჰიდების და კეტონების აღდგენა		ქლორალჰიდრატი, მეტადონი, გესტაგენები
ნიტრორედუქტაზები	ნიტროჯგუფებისა და N-ოქსიდების აღდგენა		მეტრონიდაზოლი, ნიტროფურანის პრეპარატები, ნიტრაზეპამი, ქლორდიაზეპოქსიდი
ესთერაზები	ჰიდროლიზი რთული ეთერების ჰიდროლიზი		ლევომიცეტინის სტეარატი, ნოვოკაინი, გლიკოზიდები, აზოტმჟავას ეთერები და სხვ.
სულფატაზები გლუკურონიდაზები	კონიუგატების ჰიდროლიზი		მეტაბოლიტები

	II ფაზა კონიუგაცია		
სულფოტრანს-ფერაზები	სულფირილება	$R-OH \rightarrow R-O-SO_3H$	სალიცილამიდი, მორფინი, ტეტურამი, ეთომოზინი, სულფანილამიდები, ერინიტი სტეროიდები, პროპრანოლოლის OH-მეტაბოლიტები
N-აცეტილ-ტრანსფერაზები	ძმარმჟავა ამიდების წარმოქმნა		სულფანილამიდები, იზონიაზიდი, ნოვოკაინი, ნოვოკაინამიდი, პასკ

მამეტაბოლიზებელი ფერმენტები ძირითადად ღვიძლშია ლოკალიზებული, თუმცა წამლების მეტაბოლიზმში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ნაწლავის, ფილტვების, თირკმლის, პლაცენტის, სისხლისა და სხვა ქსოვილთა ფერმენტები.

ბიოტრანსფორმაციის რეაქციები პირველი და მეორე რიგისაა. პირველი რიგის რეაქციები: დაჟანგვა, დემეთილირება, დეზამინირება, კარბოქსილირება, აღდგენა, ჰიდროლიზი და სხვ. მეორე რიგისაა კონიუგაციის რეაქციები: სულფირილება, აცეტილირება და სხვა მჟავებთან ეთერიფიკაცია, მეთილირება და სხვ.

სამკურნალო ნივთიერებათა მეტაბოლიზმის ძირითადი გზები იხ. ცხრილში 1.

ცხრილი 2

აქტიური და ტოქსიკური მეტაბოლიტები

პრეპარატი	აქტიური მეტაბოლიტი	ტოქსიკური მეტაბოლიტი
ამიდოპირინი	4-ამინოანტიპირინი	დიმეთილნიტროზამინი
აცეტილსალიცილმჟავა	სალიცილმჟავა	
ამინაზინი	N-დიმეთილამინაზინი	კომპლექსი ცილებთან
დიაზეპამი	N-დიმეთილდიაზეპამი	
ლიდოკაინი	4-ოქსილიდოკაინი	ქსილიდილი (იწვევს კრუნჩხვას)
მორფინი	ნორმორფინი	
ნოვოკაინამიდი	N-აცეტილნოვოკაინამიდი	კომპლექსი ცილებთან
ფენაცეტინი	პარაცეტამოლი	
ქინიდინი	3^1 – ოქსიქინიდინი	ნორმეპერიდინი
მეპერიდინი		ამინწარმოებული მეტაბოლიტი
მეტრონიდაზოლი		N-აცეტილსულფანილამიდი (კრისტალურია)
სულფანილამიდები		

პრეპარატები იწვევს ფერმენტების ინდუქციას ან ინჰიბირებას. ასეთი ზეგავლენა შესამჩნევია პრეპარატის მრავალჯერადი მიღების შემდეგ, ამ პროცესების შესწავლას პრინციპული მნიშვნელობა აქვს, რადგან ინდუქციის დროს საჭიროა მომდევნო დოზების გაზრდა, ხოლო ინჰიბირების დროს – პირიქით.

ბიოტრანსფორმაციის შედეგად წარმოქმნილი პროდუქტები უმთავრესად ფარმაკოლოგიურად ნაკლებაქტიურია, თუმცა ზოგიერთი მათგანი ტოქსიკურია.

ცხრილი 3

მეტაბოლიტური აცეტილირების სიჩქარე სხვადასხვა რასის ან პოპულაციისთვის (კოლოვის მიხედვით, 1982)

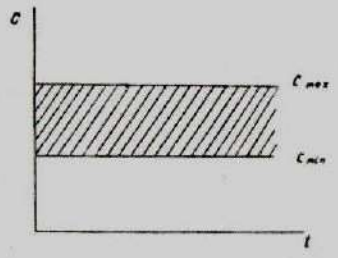
პოპულაცია, რასა	ნელი აცეტილატორების %	ჩქარი აცეტილატორების %		
		ჰეტეროზიგოტები	ჰომოზიგოტები	სულ
ევროპელები	58,6	39,5	5,5	45,0
ზანგები	54,6	38,6	6,8	45,4
ესკიმოსები	10,5	43,8	45,7	89,5
იაპონელები	12,0	45,3	42,7	88,0
ჩინელები	22,0	49,8	28,2	78,0
ინდუსები	59,0	35,6	5,4	41,0

სისხლში პრეპარატის კონცენტრაცია, მის ფარმაკოლოგიურ ეფექტურობას და ტოქსიკურობას შორის კანონზომიერი კავშირია.

პრეპარატების უმრავლესობისთვის სისხლში კონცენტრაციასა და ფარმაკოლოგიურ ეფექტს შორის დადგენილია უფრო მტკიცე კავშირი, ვიდრე დოზასა და ეფექტს შორის. მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მონაცემებით, ფარმაკოკინეტიკური გამოკვლევის გარეშე, დოზა-ეფექტის პრინციპზე დაკვირვებების საფუძველზე ფარმაკოთერაპია სასურველ ეფექტს გვაძლევს საშუალოდ 72%-ში, ე.ი. ავადმყოფთა 28% არ ექვემდებარება საერთოდ მიღებულ ფარმაკოლოგიურ დოზებს. ეს იმით არის გამოწვეული, რომ ავადმყოფებს ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები ინდივიდუალური აქვთ. ფარმაკოკინეტიკური გამოკვლევები საშუალებას გვაძლევს დავადგინოთ კავშირი დოზას, სისხლში პრეპარატის კონცენტრაციასა და ეფექტს შორის. ასეთი გამოკვლევები ფარმაკოთერაპიის ეფექტურობას ზრდის საშუალოდ 96%-მდე (სურ. 13).

მე-13 სურათი ცხადყოფს, რომ ფარმაკოლოგიური ეფექტი აღინიშნება სისხლში პრეპარატის კონცენტრაციის გაკრეჟულ ზღვრებში, რომელთაც ეფექტური კონცენტრაციის ზღვრებს უწოდებენ. თუ პრეპარატის კონცენტრაცია ეფექტურის $C_{min} - C_{max}$ ზღვრებშია, დადებითი ეფექტი უზრუნველყოფილია. მაქსიმალურზე მეტ კონცენტრაციას თან სდევს ინტოქსიკაცია, ხოლო მინიმალურზე მცირე კონცენტრაციის შემთხვევაში დადებითი ეფექტი არ არის.

მოგვყავს ზოგიერთი პრეპარატის ეფექტური კონცენტრაციის მონაცემები (ცხრ. 4).



სურ. 13. კონცენტრაციისა და ეფექტის გრაფიკული გამოსახულება

სამკურნალო პრეპარატების მნიშვნელოვანი ნაწილისთვის აღინიშნება ხაზობრივი კორელაცია სისხლში პრეპარატის კონცენტრაციის დონესა და ფარმაკოლოგიურ ეფექტურობას შორის, ე.ი. მათ შორის გარკვეული დამოკიდებულებაა: E=a. Cp+b, სადაც E ეფექტია, C_p – კონცენტრაცია პლაზმაში, a b – კოეფიციენტები.

ცხრილი 4

ზოგიერთი კარდიოლოგიური პრეპარატის ეფექტური კონცენტრაციები /Cef/ სისხლის პლაზმაში

პრეპარატი	Cef
ნოვოკაინამიდი	4-10 მკგ/მლ
ქინიდინი	3-7 მკგ/მლ
ეთმოზინი	1-3 მკგ/მლ
ანაპრილინი /ობზიდანი/	50-100 ნგ/მლ
აპრესინი	5 ნგ/მლ
დიგიტოქსინი	10-20 ნგ/მლ
დიგოქსინი	0,8-2 ნგ/მლ
ლიდოკაინი /ქსიკაინი/	2-7 მკგ/მლ

ფარმაკოკინეტიკის ამოცანა სწორედ იმაში მდგომარეობს, რომ კინეტიკური პარამეტრების საფუძველზე, გამომთვლელი ტექნიკის გამოყენებით განვსაზღვროთ დოზები, და მათი მიცემის დრო, რითაც უზრუნველვყოფთ მკურნალობის ოპტიმიზაციას და ავიცილებთ წამლისმიერ ინტოქსიკაციას.

ბიოლოგიურ სითხეებში სამკურნალო პრეპარატებისა და მათი მეტაბოლიტების ანალიზისთვის გამოყენებულია ოპტიკური, ქრომატოგრაფიული, ელექტრომეტრიული და იმუნოლოგიური მეთოდები. მეთოდის შერჩევა დამოკიდებულია საანალიზო ნივთიერებების სტრუქტურასა და თვისებებზე, აგრეთვე მეთოდის მგრძნობელობაზე, წარმადობასა და სპეციფიკურობაზე. მნიშვნელობა აქვს აგრეთვე საანალიზო სისხლის მოცულობას, ანალიზის ჩატარებისთვის საჭირო დროს და ღირებულებას.

ჩამოთვლილი კრიტერიუმებით უპირატესად გამოყენებულია: ქრომატო-მას-სპექტრომეტრები, რომელთა მგრძნობელობაა – 10^{-12}გ, გაზურ-სითხოვანი ქრომატოგრაფები მგრძნობელობით –10^{-10}გ, მაღალ-

ეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფები მგრძნობელობით – 10^{-6} – 10^{-7}გ, პოლაროგრაფია, რომლის მგრძნობელობაა 10^{-6} – 10^{-8} გ, იმუნოლოგიური და რადიოიმუნოლოგიური – მგრძნობელობით – 10^{-10} – 10^{-11}გ.

პრეპარატის სპეციფიკის მიხედვით გამოყენებულია აგრეთვე სპექტროფოტომეტრიული, ფლუორესცენციული, რადიოიზოტოპური და მიკრობიოლოგიური მეთოდები.

II. კერძო ფარმაცევტული ქიმია

არაორგანული სამკურნალო საშუალებანი

არაორგანული პრეპარატების სამედიცინო მნიშვნელობა

არაორგანული ნაერთები, როგორც სამკურნალო საშუალებანი, მედიცინაში გამოყენებულია უმთავრესად მარილების სახით. შედარებით იშვიათად იყენებენ ოქსიდებს, მარტივი ნივთიერებებიდან ჟანგბადს, იოდს, აზოტს და აღდგენილ რკინას, მჟავებიდან კი მხოლოდ ქლორწყალბადმჟავას.

არაორგანული სამკურნალო პრეპარატების რაოდენობა ამჟამად ბევრი არ არის, მაგრამ მათი სამედიცინო მნიშვნელობა საკმაოდ დიდია. ეს იმით არის განპირობებული, რომ ადამიანის ორგანიზმი შეიცავს თითქმის ყველა ქიმიურ ელემენტს, რომლებიც გარკვეულ როლს ასრულებენ ნორმალურ ბიოქიმიურ და ფიზიოლოგიურ პროცესებში, არაორგანული იონები ფერმენტთა აქტივატორებია ან ინჰიბიტორები, ხოლო ფერმენტები განაპირობებს ბიოქიმიურ პროცესებს.

რიგი დაავადება დაკავშირებულია ელექტროლიტური ბალანსის დარღვევასთან. ასეთი დაავადებებისაგან განკურნებისთვის უმთავრესად გამოიყენება არაორგანული მარილები – ელექტროლიტები.

ელექტროლიტთა (Na k Mg Ca) ცვლას განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს გულ-სისხლძარღვთა დაავადების დროს. იშემირებულ ქსოვილში ირღვევა ელექტროლიტთა ცვლა, უჯრედშიგა და უჯრედგარე კალიუმის შემცველობა. კალიუმი გამოდის იშემირებული ქსოვილიდან, ირღვევა მეტაბოლიზმი, გულის შეკუმშვის უნარი, ვითარდება არიტმია, ირღვევა სისხლის შედედების სისტემის

წონასწორობა. კალიუმი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ნერვული იმპულსების გადაცემაში.

სისხლის ოსმოსური წნევის შენარჩუნებისთვის აუცილებელია მასში ნატრიუმის ქლორიდის განსაზღვრული კონცენტრაცია (0,6%), ხოლო მჟავურფუძური წონასწორობის შენარჩუნებისთვის მნიშვნელოვან ფუნქციას ასრულებს ნატრიუმის ჰიდროკარბონატი. ნატრიუმის და კალიუმის იონები ფარმაკოლოგიურად ანტაგონისტები არიან.

მაგნიუმის ცვლა დიდ როლს ასრულებს უჯრედის შეღწევადობის პროცესის რეგულაციაში. მისი ნაკლებობა იწვევს მემბრანის გამტარობის ზრდას, რაც დაკავშირებულია უჯრედშიგა კალიუმის გამოსვლასთან. მაგნიუმის იონები ააქტიურებს სისხლის ფიბრინოლიზურ სისტემებს, რაც, თავის მხრივ, იწვევს სისხლის შედედების სხვა მაჩვენებლების შეცვლას.

კალციუმის მარილები ორგანიზმში ორგვარ როლს ასრულებს: ერთის მხრივ, მონაწილეობის ჩონჩხის აგებაში, ხოლო მეორეს მხრივ, კალიუმ-კალციუმის კოეფიციენტს (k/C_a=2) დიდი მნიშვნელობა აქვს ნერვული სისტემის ნორმალური ფუნქციისთვის. კალციუმი აძლიერებს გულის კუნთის ტონუსს. აელენს კოაგულაციურ, ანტიალერგიულ და ანთების საწინააღმდეგო ეფექტს. კალციუმისა და მაგნიუმის იონები ფარმაკოლოგიური ანტაგონისტებია.

მარილშემცველი ხსნარები: რინგერ-ლოკი, „დისოლი“, „ტრისოლი“, „აცესოლი“, „ლაქტასოლი“ და სხვ. ზემოაღნიშნულ ელექტროლიტთა კომბინირებული ხსნარებია. ისინი ჰემოდინამიკურად მოქმედებს, ხელს უშლიან სისხლის შესქელებას და მეტაბოლურ აციდოზს, აუმჯობესებენ სისხლის მიმოქცევას, აძლიერებენ დიურეზს, ხელს უწყობენ დეზინტოქსიკაციას. კალიუმის მარილები აგრეთვე გამოყენებულია შარდმდენებით, კორტიკოსტეროიდებით და საგულე გლიკოზიდებით გამოწვეული ჰიპოკალიემიის სამკურნალოდ.

თუთიის, ვერცხლისწყლის, ვერცხლის, სპილენძის, ბორის, იოდისა და წყალბადის ზეჟანგის პრეპარატები მედიცინაში ძირითადად გამოყენებულია, როგორც ანტიმიკრობული, ანტისეფსისური საშუალებანი, ხოლო პრეპარატები რადიოაქტიური იზოტოპებით – როგორც დიაგნოსტიკური საშუალებანი.

არაორგანული პრეპარატების ძიების ახალი მიმართულება ეხება რკინის, კობალტის, სელენის, პლატინისა და სილიციუმის ორგანული

კომპლექსების სინთეზს, აგრეთვე მიკროელემენტთა კომპლექსნაერთების ფარმაკოლოგიურ და ტოქსიკოლოგიურ შესწავლას. ეს მიმართულებანი პერსპექტიულია, მაგრამ ჯერ-ჯერობით ასეთი ნაერთები მედიცინაში იშვიათად არის გამოყენებული.

როგორც დასაწყისში აღვნიშნეთ, არაორგანული ნაერთებიდან მედიცინაში სამკურნალო საშუალებებად გამოყენებულია მარილები, ოქსიდები და მარტივი ნივთიერებანი.

მარილებისა და ოქსიდების მოლეკულებში ბმა იონურია, ე. ი. მათ ხსნარებში წარმოიქმნება შესაბამისი იონები. ამიტომ მარილთა თვისებრივი და რაოდენობრივი ანალიზის მეთოდები იონებისთვის დამახასიათებელ ქიმიურ რეაქციებზეა დამყარებული, მაგალითად:

$$NaCl \leftrightarrows Na^+ + Cl^-$$

$$MgSO_4 \leftrightarrows Mg^{2+} + SO_4^{2-}$$

ნატრიუმის ქლორიდის იდენტიფიკაციისთვის ორივე იონის დადასტურებაა საჭიროებული, ამავე დროს დიდი მნიშვნელობა აქვს წყალხსნარის რეაქციას – pH-ის სიდიდეს. რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეაში მიღებულია არგენტომეტრიული მეთოდი ქლორ-იონის მიხედვით: $NaCl + AgNO_3 \rightarrow AgCl + NaNO_3$ მაგნიუმის სულფატის შემთხვევაში თვისებრივად ისაზღვრება მაგნიუმის და სუფლატ-იონი, რაოდენობრივად კი მაგნიუმ-იონი კომპლექსონომეტრიულად.

მედიცინაში გამოყენებული ოქსიდების უმრავლესობა წყალში არ იხსნება, ამიტომ იონები არ წარმოიქმნება. იონურ მდგომარეობაში გადაყვანისთვის საჭიროა მათი გახსნა შესაბამისად მჟავასა ან ტუტეში, ე.ი. მარილად გარდაქმნა, რის შემდეგაც ვატარებთ რეაქციას შესაბამის იონზე, მაგალითად:

$$MgO + 2HCl \rightarrow MgCl_2 + H_2O$$

$$MgCl_2 \leftrightarrows Mg^{2+} + 2Cl^-$$

$$HgO + 2HCl \rightarrow HgCl_2 + H_2O$$

რაოდენობრივი განსაზღვრა ემყარება შესაბამისად მაგნიუმის ან ვერცხლისწყლის გატიტვრას.

მარტივ ნივთიერებათა მოლეკულებში ბმა ატომურია (O_2 I_2 Cl_2 N_2), ამიტომ, ამ შემთხვევაში იონური რეაქციები არ გამოდგება. მათი ანალიზის მეთოდები ემყარება ფიზიკურ და ქიმიურ თვისებებს, მაგალითად:

$$Cl_2 + 2KJ \rightarrow 2KCl + J_2$$

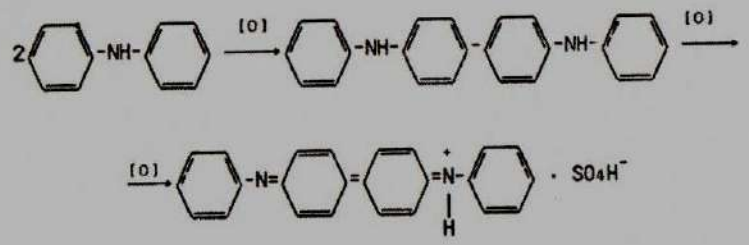
$$J_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaJ + Na_2S_4O_6$$

$$Fe + 2HCl \rightarrow FeCl_2 + H_2$$

თვისებრივი და რაოდენობრივი ანალიზი ტარდება რკინის იონის მიმართ. არაორგანული ნაერთების სიწმინდის ხარისხის განსაზღვრისთვის გამოყენებულია ქიმიური მეთოდები, უპირატესად ტიტრიმეტრული ხსნარებით – იონებზე რეაქციებით. აღნიშნული მეთოდი ოფიციალურად არის აღწერილი ფარმაკოპეაში – „გამოკვლევა სიწმინდეზე და მინარევთა დასაშვები ნორმები“, ამიტომ სახელმძღვანელოში მის მოტანას მიზანშეწონილად არ მივიჩნევთ. მხოლოდ დავძენთ, რომ ზემოაღნიშნული ფარმაკოპეის ზოგადი სტატიისა და ცალკეულ პრეპარატზე კერძო სტატიის ერთობლივი გამოყენებით არის შესაძლებელი მეთოდის შერჩევა და ობიექტში გარეშე მინარევების დასაშვები ნორმების დადგენა.

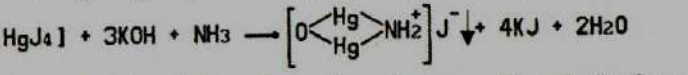
თუ სამკურნალო საშუალება შეიცავს ფარმაკოპეით დასაშვებ ნორმაზე მეტ გარეშე მინარევს, მისი გამოყენება მედიცინაში არ შეიძლება.

არაორგანული სამკურნალო საშუალებების ნორმატიულ ტექნიკურ დოკუმენტებს და ფარმაკოპეის სტატიებს თავისი სპეციფიკა აქვს ორგანულ სამკურნალო ნაერთებთან შედარებით. სპეციფიკა გამომდინარეობს არაორგანული ნაერთების მოლეკულების აგებულებიდან, მაშასადამე, ფიზიკურ-ქიმიური თვისებებიდან. კერძოდ ცნობილია, რომ არაორგანული სამკურნალო ნივთიერებების უმრავლესობა არ ლღვება, არ ღუღს, არ იწვის, არ ავლენს ოპტიკურ აქტივობას, არ ახასიათებს ულტრაიისფერი სპექტრის შთანთქმა, არ იხსნება სპირტსა და ორგანულ გამხსნელებში, არ უნდა შეიცავდეს ორგანულ მინარევებს და სხვ. აქედან გამომდინარე, ფარმაკოპეის სტატიაში მათთვის არ არის შესაბამისი კონსტანტები. რაოდენობითი განსაზღვრის მეთოდები ემყარება მოლეკულის შემადგენელი ერთ-ერთი იონის გატიტვრას შესაბამისი ინდიკატორის გამოყენებით. არაორგანული იონების განსაზღვრისთვის იყენებენ აგრეთვე სპექტრულ და ელექტრომეტრიულ მეთოდებს და იონცვლით ქრომატოგრაფიას.



დიფენილდიფენოქინონდიმინი

ამიაკის მინარევს ადგენენ ნესლერის რეაქტივით (კალიუმის ტეტრაიოდმერკურიატის ტუტიანი ხსნარი). მინარევის არსებობის შემთხვევაში მიიღება ყვითელი ან რუხი ნალექი ან შეფერვა:



ორგანული მინარევების დასადგენად საკვლევ წყალს შეამჟავებენ განზავებული გოგირდმჟავით, უმატებენ 0,01 მოლ კალიუმის პერმანგანატის ხსნარს და ადუღებენ. თუ გამოხდილ წყალში აღმდგენი ნივთიერებებია, პერმანგანატის ვარდისფერი შეფერვა გაქრება.

დისტილირებული წყალი არ უნდა შეიცავდეს ქლორიდებს, სულფატებს, კალციუმსა და მძიმე ლითონებს.

საინიექციო წყალს ამოწმებენ აგრეთვე პიროგენობაზე, ბიოლოგიური მეთოდით.

გამოხდილ წყალს ინახავენ კარგად თავდაცობილ, პირამდე საცხე მინის ჭურჭელში. საცობს უნდა ჰქონდეს ქლორკალციუმის მილი. ხანგრძლივი შენახვისას წყალი ყოველთვის ბინძურდება მინის გამოტუტვის პროდუქტებით, ამიტომ სფ მოთხოვნის შესაბამისად გამოხდილი წყლის შენახვის ვადაა 3 დღე-ღამე, ხოლო საინიექციო წყლისა – 1 დღე-ღამე ასეპტიკურ პირობებში.

აფთიაქში გამოხდილ წყალს ყოველდღიურად უტარებენ თვისებრივ ანალიზს ქლორიდების, სულფატების, კალციუმის მარილების შემცველობაზე. საინიექციო ხსნარების დასამზადებლად გამოსაყენებელ გამოხდილ წყალს კი დამატებით ამოწმებენ აღმდგენი ნივთიერებების, ამიაკისა და ნახშირორჟანგის შემცველობაზე.

ჟანგბადი – Oxygenium O_2

ჟანგბადი თავისუფალი სახით მიიღო კ. შეელემ 1769-1771 წლებში. 1774 წელს კი ჯ. პრისტლიმ დაამტკიცა, რომ ჟანგბადი ხელს უწყობს წვას და სუნთქვას. არსებობს ცნობები, რომ ჟანგბადი ჯერ კიდევ XVII საუკუნის დასაწყისში მიიღო კ. დრებელმა.

ჟანგბადი დედამიწის ქერქის ყველაზე გავრცელებული ელემენტია (47%). ადამიანის ორგანიზმი შეიცავს 61% ჟანგბადს. ჟანგბადი თავისუფალ მდგომარეობაშია ატმოსფეროს ჰაერში – 23%.

ბუნებრივი ჟანგბადი შედგება სამი სტაბილური იზოტოპისგან:

$$^{16}_{8}O \quad ^{17}_{8}O \quad ^{18}_{8}O$$

ჟანგბადს მედიცინაში იყენებენ ნახშირჟანგით, ქლორით, გოგირდწყალბადით ან სხვა მახრჩობელა აირებით მოწამვლის შემთხვევებში, აგრეთვე მაშინ, როცა ანთებითი პროცესის ან სასუნთქი გზების დაავადების გამო სისხლი არასაკმარისად იკვებება ჟანგბადით, ასფიქსიის დროს.

მრეწველობაში ჟანგბადს ღებულობენ თხევადი ჰაერის ფრაქციული დაყოფით. ლინდეს (1895) მიერ აგებულ სპეციალურ მანქანებში ჰაერს ძლიერი წნევით ათხევადებენ და შემდეგ ნაწილ-ნაწილ ააქროლებენ. რადგან ჩვეულებრივი წნევის დროს აზოტი – 195,67^{0}C-ზე დუღს, პირველად აზოტი აქროლდება, ხოლო შემდეგ ჟანგბადი – 183^{0}C-ზე. ამგვარად მიღებული ჟანგბადი შეიცავს 30% მინარევს, რომლისგანაც წმენდენ.

მრეწველობაში ჟანგბადის ღებულობენ აგრეთვე წყლის ელექტროლიზით. ელექტროლიტებად იყენებენ ტუტის წყალხსნარს. წყალბადის იონები მიემართება კათოდისკენ, იერთებს ელექტრონს, გარდაიქმნება ნეიტრალურ ატომებად და წარმოქმნის წყალბადის მოლეკულას, რომელიც გამოიყოფა კათოდზე. ჰიდროქსილის იონები განიმუხტება ანოდზე წყლისა და ჟანგბადის წარმოქმნით:

$$2H_2O \leftrightarrows 2H^+ + 2OH^-$$

$$2H^+ + 2e \rightarrow 2H$$

$$2H \rightarrow H_2$$

$$2OH^- - 2e \rightarrow H_2O + O$$

$$O + O \rightarrow O_2$$

სამედიცინო მიზნით გამოყენებამდე ჟანგბადი უნდა გაწმინდონ, რისთვისაც მას გაატარებენ ჯერ ტუტის ხსნარში, შემდეგ კი წყალში.

ჟანგბადის სტანდარტი აღწერილია სახელმწიფო ფარმაკოპეაში. ჟანგბადი – Oxygenium უფერო, უსუნო, უგემო გაზია, 1,106-ჯერ მძიმეა ჰაერზე, იხსნება 43 მოცულობა წყალსა და 3,6 მოცულობა სპირტში.

ჟანგბადის იგივეობას ადგენენ შემდეგნაირად:

1. ჟანგბადი ხელს უწყობს წვას, ამიტომ თუ ჟანგბადიან ჭურჭელში მბჟუტავ კვარს შევიტანთ, კვარი კაშკაშა ალით დაიწვება წვას. ცდა უნდა ტარდებოდეს ჟანგბადის ბალონისგან მოშორებით, რადგან შესაძლებელია გამოიწვიოს ხანძარი.

2. ჟანგბადს მისი მსგავსი აირის – აზოტის ქვეჟანგისგან (N_2O) განასხვავებენ შემდეგნაირად: თანაბარი მოცულობით შეურევენ აზოტის ჟანგსა და ჟანგბადს, აირების ნარევი აზოტის ორჟანგის წარმოქმნის გამო იფერება ნარინჯისფერ-წითლად:

$$2NO + O_2 \rightarrow 2NO_2$$

აზოტის ქვეჟანგი ამ რეაქციას არ იძლევა.

სამედიცინო ჟანგბადი ნეიტრალური უნდა იყოს, მჟავებისა და ფუძეების მინარევის არსებობას ადგენენ კოლორიმეტრულად. ინდიკატორ მეთილწითელის ხსნარი მინარევის შემცველობის შემთხვევაში იცვლის ფერს.

თუ ჟანგბადი მიღებულია ჰაერიდან, იგი შეიძლება შეიცავდეს აირებს: CO_2 NO, NO_2, CO.

ნახშირჟანგის მინარევს დაადგენენ ჟანგბადის გატარებით ვერცხლის ნიტრატის ამიაკიან ხსნარში. ხსნარის შემღვრევა მიუთითებს ნახშირჟანგით ვერცხლის აღდგენას

$$CO + 2[Ag(NH_3)_2]NO_3 + 2H_2O = 2Ag\downarrow + (NH_4)_2CO_3 + 2NH_4NO_3.$$

ნახშირორჟანგის მინარევს დაადგენენ ჟანგბადის გატარებით კირიან ან ბარიტიან წყალში. მინარევის არსებობისას ხსნარი შეიმღვრევა:

$$CO_2 + Ba(OH)_2 \rightarrow BaCO_3\downarrow + H_2O$$

$$CO_2 + Ca(OH)_2 \rightarrow CaCO_3\downarrow + H_2O$$

ოზონისა და სხვა მჟანგავი ნივთიერებების მინარევს დაადგენენ ჟანგბადის გატარებით კალიუმის იოდიდის ხსნარში, რომელსაც დამატებული აქვს სახამებელი და ყინულოვანი ძმარმჟავა. ცისფერი შეფერვა მიუთითებს მინარევის არსებობაზე:

$$2KJ + O_3 + H_2O \rightarrow J_2 + 2KOH + O_2$$

ჟანგბადის რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდები დამყარებულია იქვილად მჟანგავ ნივთიერებებთან ურთიერთქმედებაზე. ამ მიზნით ჟანგბადს ატარებენ შთანმთქმელ ხსნარში, რომელიც შეიცავს ამონიუმის ქლორიდს და ამიაკის ხსნარს. სპილენძი იჟანგება ჟანგბადით და წარმოქმნილი სპილენძის ჟანგი მაშინვე რეაგირებს შთანმთქმელი ხსნარის შემადგენელ კომპონენტებზე:

$$2Cu + O_2 \rightarrow 2CuO$$

$$CuO + 2NH_4OH + 2NH_4Cl \rightarrow [Cu(NH_3)_4]Cl_2 + 3H_2O$$

ჟანგბადის შემცველობა უნდა იყოს არანაკლებ 98,5%.

შესასუნთქად უნიშნავენ ჟანგბადისა და ჰაერის ნარევს 40%-60%-ს, იყენებენ აგრეთვე კარბოგენს – 95%, ჟანგბადისა და 5% ნახშირორჟანგის ნარევს.

ჟანგბადს აფთიაქში ინახავენ სპეციალურ კარადებში, ცისფრად შეღებილ ბალონებში (27-50 ლ), რომლებიც იტევენ 4,0-7,5 $მ^3$ აირს 100-150 ატმ წნევის ქვეშ. ბალონის ონკანს უნდა წაესვას ტალკი და არა ცხიმი, რადგან ჟანგბადის ნაკადთან ცხიმის ურთიერქმედებისას მოსალოდნელია აფეთქება. აფთიაქიდან ჟანგბადს გასცემენ კაუჩუკის ბალონებით, რომელთაც შესასუნთქად გაკეთებული აქვს რეზინის მილი და სატუჩე.

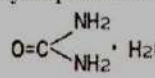
წყალბადის ზეჟანგის პრეპარატები

წყალბადის ზეჟანგის პრეპარატებიდან მედიცინაში გამოყენებულია წყალბადის ზეჟანგის 3%-იანი ხსნარით, მაგნიუმის ზეჟანგი და ჰიდროპერიტი.

ფიზიკური თვისებების მიხედვით არჩევენ თხიერ (3%-იანი ხსნარი) და მყარ (მაგნიუმის ზეჟანგი, ჰიდროპერიტი) წყალბადის ზეჟანგის პრეპარატებს.

ცხრილი 5

წყალბადის ზეჟანგის პრეპარატების ნომენკლატურა და თვისებები

დასახელება და ქიმიური შედგენილობა	თვისებები	ზეჟანგის შემცველობა
Solutio Hydrogenii peroxydi diluta წყალბადის ზეჟანგის ხსნარი H_2O_2	უფერო, უსუნო, გამჭვირვალე სითხეა, მჟავა რეაქციის	2,7-3,3%
Hydroperitum-ჰიდროპერიტი 	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, იხსნება წყალში, სპირტში, აცეტონში. ლღება 85°-ზე	33-35%
Magnesii peroxydum-მაგნიუმის ზეჟანგი $MgO_2 + MgO$	თეთრი მსუბუქი ფხვნილია, წყალში პრაქტიკულად უხსნადი, იხსნება განზავებულ მჟავაში	25% MgO_2

ბუნებაში წყალბადის ზეჟანგის უმნიშვნელო რაოდენობა წარმოიქმნება ტენიან ატმოსფეროში ელექტრული განმუხტვის დროს.

წყალბადის ზეჟანგი პირველად მიიღო ტენარმა 1818 წელს ბარიუმის ზეჟანგზე გოგირდმჟავას მოქმედებით:

$$BaO_2 + H_2SO_4 \rightarrow BaSO_4\downarrow + H_2O_2$$

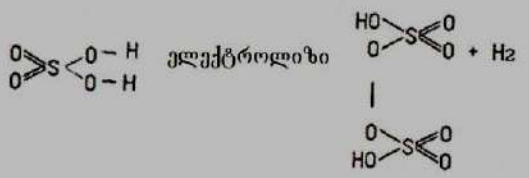
ამჟამად წყალბადის ზეჟანგის მსოფლიო წარმოების 80% ხორციელდება გოგირდმჟავას ხსნარის ელექტროქიმიური დაჟანგვით 5-8° ტემპერატურაზე. ელექტროლიზის დროს ხდება კათოდისკენ ოქსონის კათიონის, ხოლო ანოდისკენ ჰიდროსულფატის ანიონის გადანაცვლება:

$$H_2SO_4 + H_2O \leftrightarrows H_3O^+ + HSO_4^-$$

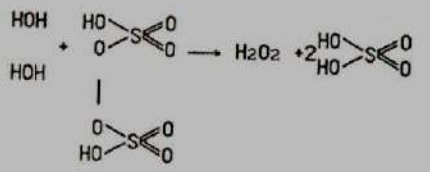
კათოდი	ანოდი
$2H_3O^+ + 2e \rightarrow 2H_2O$	$2HSO_4^- - 2e \rightarrow 2HSO_4$
$2H_3O^+ \rightarrow 2H_2O + H_2\uparrow$	$2HSO_4^- \rightarrow H_2S_2O_8$

ელექტროლიზის პროდუქტია ზეგოგირდმჟავა, რომელიც წარმოიქმნება წყალბადის ზეჟანგის მოლეკულაში წყალბადის ატომების

ჩანაცვლებით მჟავური ჯგუფებით. სქემატურად ეს პროცესი შემდეგნაირად გამოისახება:



წარმოქმნილი ზეგოგირდმჟავა არამდგრადია და მაღალ ტემპერატურაზე წყლის მოქმედებით იშლება:



მიღებულ წყალბადის ზეჟანგს გამოხდიან ვაკუუმში და ღებულობენ სათანადო კონცენტრაციის ხსნარს.

მაგნიუმის ზეჟანგი მიიღება მაგნიუმის ჟანგის და წყალბადის ზეჟანგის ურთიერთქმედებით:

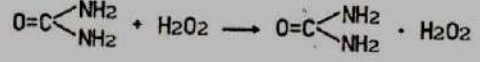
$$MgO + H_2O_2 \rightarrow MgO_2 + H_2O$$

რეაქციას ატარებენ 7-8° ტემპერატურაზე არანაკლებ 25% მაგნიუმის ზეჟანგისა და 75% მაგნიუმის ჟანგის წარმოქმნამდე. შემდეგ მიღებულ ნარევს რეცხავენ სპირტით და აშრობენ ვაკუუმში 45-50°-ზე.

პრეპარატის მიღება შეიძლება აგრეთვე მაგნიუმის ჟანგის დაჟანგვით 500°-ზე:

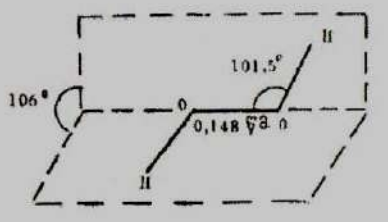
$$2MgO + O_2 \rightarrow 2MgO_2$$

ჰიდროპერიტი მიიღეს ხარკოვის სამეცნიერო-კვლევით ქიმიურ ფარმაცევტულ ინსტიტუტში წყალბადის ზეჟანგისა და შარდოვანას ეკვიმოლეკულურ ნარევზე 0,08%-იანი ლიმონმჟავას (კონსერვანტი) თანაობით:



წყალბადის ზეჟანგის მოლეკულას კუთხოვანი ფორმა აქვს. მოლეკულაში ჟანგბადის და წყალბადის ატომები დაკავშირებულია ბმებით.

შენახვისას H_2O_2 ნელა იშლება წყლისა და ჟანგბადის წარმოქმნით.



სურ. 15. წყალბადის ზეჟანგის მოლეკულის სტრუქტურა

წყალხსნარებში მისი დაშლის სიჩქარე პრაქტიკულად ნულის ტოლია (ჩვეულებრივ ტემპერატურაზე), მაგრამ ხაოიან ზედაპირთან შეხებისას, მძიმე მეტალების, ტუტის, მჟანგეელების და აღმდგენი ნივთიერებების თანაობისას წყალბადის ზეჟანგის დაშლის სიჩქარე მკვეთრად იზრდება და, თუ ხსნარის კონცენტრაცია მაღალია, შეიძლება გამოიწვიოს აფეთქება:

$$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2 + 45 \text{ კკალ}$$

წყალბადის ზეჟანგის დაშლას იწვევს აგრეთვე ბიოლოგიურ სითხეებში არსებული ფერმენტები: კატალაზა, პეროქსიდაზა. პრეპარატი იშლება სინათლეზე, მაღალ ტემპერატურაზე. წყალბადის ზეჟანგი ძალიან სუსტი მჟავაა, მის წყალხსნარს სუსტი მჟავე რეაქცია აქვს, ამიტომ მეტალთა ზეჟანგები შეიძლება განვიხილოთ, როგორც წყალბადის ზეჟანგის მარილები. წყალბადის ზეჟანგი აელენს როგორც მჟანგველ, ისე აღმდგენ თვისებებს.

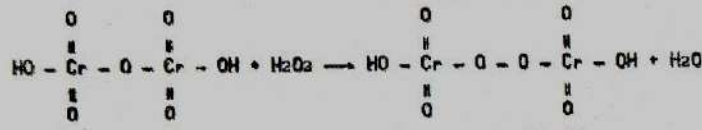
აღნიშნული თვისებებიდან გამომდინარე, წყალბადის ზეჟანგი შეუთავსებელია ზოგ პრეპარატთან: სპირტთან ხდება დაუანგვა ალდეჰიდამდე და შემდეგ მჟავამდე; იოდიდებთან და ბრომიდებთან – გამოიყოფა თავისუფალი იოდი და ბრომი; გლიცერინთან – მიმდინარეობს ჟანგა მჟაუნმჟავამდე და ღვინის მჟავამდე; აღმდგენ ნივთიერებებთან (ადრენალინი, ნოვოკაინი, რეზორცინი, ფენოლი) –

ხდება ურთიერთდაშლა; კოლოიდურ პრეპარატებთან – მიმდინარეობს კოაგულაცია; ტუტე ნივთიერებებთან – გამოიყოფა ჟანგბადი.

დაშლის პროცესების შენელების მიზნით ახდენენ წყალბადის ზეჟანგის ხსნარების სტაბილიზაციას ბორმჟავით, ლიმონმჟავით, შარდოვანით, ფენაცეტინით, ანტიფებრინით. სახელმწიფო ფარმაკოპეის მოთხოვნის შესაბამისად სტაბილიზაციას ახდენენ 0,05%-იანი ანტიფებრინით. სტაბილიზატორად შეიძლება გამოიყენონ 0,1-0,15% კონცენტრაციის ნიპაგინი, ჰიდროპერიტში ინჰიბიტორად გამოყენებულია შარდოვანა და ლიმონმჟავა.

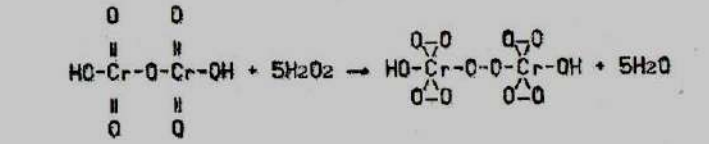
წყალბადის ზეჟანგისა და მისი პრეპარატების იგივეობის დასადგენად იყენებენ ფერადი ზეჟანგური ნაერთების წარმოქმნის რეაქციას: გოგირდმჟავითი შემჟავებულ წყალბადის ზეჟანგის ხსნარს უმატებენ დიეთილეთერს და კალიუმის ბიქრომატის რამდენიმე წვეთს. შენჯღრევის შემდეგ განშრევებული ეთერის ფენა იფერება ცისფრად:

$$K_2Cr_2O_7 + H_2SO_4 \rightarrow H_2Cr_2O_7 + K_2SO_4$$

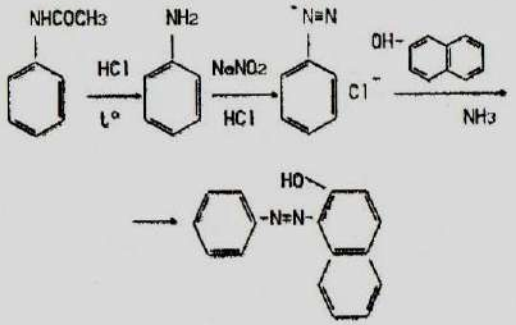


ორქრომმჟავა ზექრომმჟავა

თუ წყალბადის ზეჟანგის კონცენტრაცია მაღალია, წარმოიქმნება ზექრომჟავა შედგენილობით: $H_2Cr_2O_{12}$



ვინაიდან წყალბადის ზეჟანგის ხსნარს სტაბილიზატორად დამატებული აქვს ანტიფებრინი, ამიტომ ფარმაკოპეა მოითხოვს მისი იგივეობის დადგენას. ამისთვის, ხსნარის განსაზღვრულ მოცულობას აორთქლებენ, ნაშთს (ანტიფებრინს) უმატებენ ქლორწყალბადმჟავას და ადუღებენ, რის შემდეგაც ატარებენ რეაქციას პირველად არომატულ ამინებზე (აზოსაღებავის წარმოქმნა):



მაგნიუმის ზეჟანგში მაგნიუმის იონის არსებობას ადგენენ პრეპარატის მოქმედებით ნატრიუმის ჰიდროფოსფატთან ამონიუმის ქლორიდისა და ამიაკის თანაობისას:

$$Mg^{2+} + Na_2HPO_4 + NH_3 \rightarrow MgNH_4PO_4 \downarrow + 2Na^+$$

ჰიდროპერიტის ხსნარში შარდოვანას შემცველობას ადგენენ ბიურეტის რეაქციით. ეს არის ზოგადი რეაქცია შარდოვანაზე, ამიდებზე, იმიდებზე, ცილებზე, როლებიც სპილენძის მარილებთან ტუტე არეში ქმნიან ლურჯი ფერის კომპლექსნაერთს.

წყალბადის ზეჟანგს აქვს მჟავა რეაქცია, რაც განპირობებულია წყალხსნარში მისი იონიზაციით, აგრეთვე ზოგიერთი კონსერვანტით (მჟაუნმჟავა, ფოსფორმჟავა, ლიმონმჟავა და სხვ.). ამიტომ ფარმაკოპეა მოითხოვს მჟავიანობის განსაზღვრას. თუ პრეპარატი მიღებულია ბარიუმის ზეჟანგისგან, შეიძლება მასში იყოს ბარიუმის იონი, რომელიც განსაკუთრებული ტოქსიკურობით გამოირჩევა. ბარიუმ-იონის დადგენა შეიძლება გოგირდმჟავის დამატებით, გამოიყოფა ბარიუმის სულფატის თეთრი ნალექი.

მაგნიუმის ზეჟანგი არ უნდა შეიცავდეს ქლორიდების, სულფატების, კარბონატების, კალციუმისა და რკინის მარილების, მძიმე მეტალების, დარიშხანის მინარევებს სფ X-ით განსაზღვრულ ეტალონებზე მეტი რაოდენობით.

წ ყ ა ლ ბ ა დ ი ს ზ ე ჟ ა ნ გ ი ს რ ა ო დ ე ნ ო ბ რ ი ვ ი გ ა ნ ს ა ზ ღ ვ რ ი ს თ ვ ი ს ფარმაკოპეა გვთავაზობს: პერმანგანომეტრიულ და იოდომეტრიულ მეთოდებს. პერმანგანომეტრიული მეთოდი ემყარება რეაქციას:

$$2KMnO_4 + 5H_2O_2 + 3H_2SO_4 \rightarrow 2MnSO_4 + K_2SO_4 + 8H_2O + 5O_2$$

იოდომეტრიული –

$$2KJ + H_2O_2 + H_2SO_4 \rightarrow J_2 + K_2SO_4 + 2H_2O$$

$$J_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaJ + Na_2S_4O_6$$

წყალბადის ზეჟანგის 3%-იანი ხსნარის და მაგნიუმის ზეჟანგის რაოდენობრივ განსაზღვრას ახორციელებენ პერმანგანომეტრიულად. ჰიდროპერიტის ტაბლეტებში წყალბადის ზეჟანგს სახელვრავენ იოდომეტრულად.

წყალბადის ზეჟანგის რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის გამოყენებულია აგრეთვე: გაზომეტრია, კოლორიმეტრია, ულტრაიისფერი სპექტროფოტომეტრია და რეფრაქტომეტრია.

წყალბადის ზეჟანგის თვისებები განსაზღვრავს მისი შენახვის პირობებს. მას ინახავენ ნეიტრალური რეაქციის მქონე ნარინჯისფერ მინის ჭურჭელში. ჭურჭელი თავდაცობილი უნდა იყოს გაპარაფინებული ან მინის საცობით და ინახებოდეს გრილ, ბნელ ადგილას. ვინაიდან კონცენტრირებული ხსნარები უფრო არამდგრადია, პერიდროლს (27,5-31,0%-იან ხსნარს) ინახავენ შიგნიდან გაპარაფინებულ ჭურჭელში. ჭურჭელი მოთავსებული უნდა იყოს ნახერხიან ან სილიან ყუთებში.

მაგნიუმის ზეჟანგის შენახვა საჭიროა კარგად თავდახურულ ჭურჭელში, მშრალ, ბნელ ადგილას, ჰიდროპერიტსაც იმავე პირობებში ინახავენ, მაგრამ არა უმეტეს 20°-ტემპერატურაზე.

წყალბადის ზეჟანგი მედიცინაში გამოყენებულია გარეგან ანტისეპტიკურ საშუალებად. ანტისეპტიკური თვისება განპირობებულია სისხლის ფერმენტის – კატალაზას თანაობისას ჟანგბადის გამოყოფაზე, იყენებენ აგრეთვე სისხლდენის შესაჩერებლად.

ჰიდროპერიტს წყალბადის ზეჟანგის ხსნარის ანალოგიური მოქმედება ახასიათებს. ერთი ტაბლეტი (1,5 გ) შეესაბამება 15 მლ 3%-იანი წყალბადის ზეჟანგის ხსნარს. წყალში პრეპარატის გახსნით მიიღებენ სასურველი კონცენტრაციის წყალბადის ზეჟანგის ხსნარს.

მაგნიუმის ზეჟანგს იყენებენ კუჭ-ნაწლავის დაავადებების (დისპეფსია, ფაღარათი) დროს. პრეპარატის მოქმედება განპირობებულია როგორც მაგნიუმის ჟანგით, რომელიც ანეიტრალებს კუჭის მჟავე შიგთავსს, ასევე წყალბადის ზეჟანგით, რომელიც წარმოიქმნება

მაგნიუმის ზეჟანგისგან მკვეთრ არეში. მაგნიუმის ზეჟანგი შედის კბილის პასტების შემადგენლობაში, როგორც ანტიმიკრობული, ადსორბციული საშუალება.

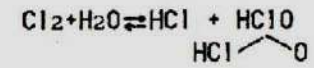
წყალბადის ზეჟანგის 3%-იანი ხსნარი მიეკუთვნება მალეფუჭებად, არამდგრად პროდუქტებს. ამიტომ, ჯანდაცვის მინისტრის ბრძანების თანახმად, იგი აფთიაქის პირობებში უნდა შეამოწმონ კვარტალში არანაკლებ ერთჯერ.

ჰალოგენები და მათი ნაერთები ტუტე მეტალებთან

ჰალოგენის სახელწოდებით ცნობილია ოთხი ქიმიური ელემენტი: ფთორი, ქლორი, ბრომი და იოდი. ფთორი და ქლორი აირებია, ბრომი – სითხე, იოდი კი – მყარი ნივთიერება. ოთხივე ჰალოგენს ნაერთების სახით შეიცავს ცხოველთა და ადამიანთა ორგანიზმების ქსოვილები: ფთორს – ძვლის სისტემა და კბილები, ქლორს, ქლორიდების სახით – თითქმის ყველა ქსოვილი, ბრომს – შინაგანი სეკრეციის ჯირკვლები, იოდს – ფარისებრი ჯირკვლები. ამ ელემენტთა ნაკლებობა ორგანიზმში იწვევს სხვადასხვა დაავადებას.

ჰალოგენები თავისუფალი სახით ძლიერი დამჟანგველებია. ყველა ჰალოგენი ძლიერი შხამია. მათი ეს ორივე თვისება მცირდება ატომური მასის ზრდასთან ერთად. ჰალოგენების ატომის მუხტის სიდიდესა და ფარმაკოლოგიურ-ტოქსიკლოგიურ მოქმედებას შორის გარკვეული კავშირია.

ჰალოგენების მოლეკულებს, რომლებშიც ბმა კოვალენტურია, ახასიათებს ძლიერი ჟანგვითი მოქმედება. მაგალითად,



ატომური ჟანგბადი ავლენს ძლიერ ბაქტერიოციდულ მოქმედებას. წარმოქმნილი მჟავა დამშლელ ზეგავლენას ახდენს ქსოვილებზე, რაც მოქმედების უარყოფითი მხარეა, მსგავსი თვისებები ახასიათებს იოდის ფარმაცევტულ პრეპარატებს.

ჰალოგენიდები, რომლებშიც ჰალოგენი დაჟანგულობის ხარისხი „–1“-ია, გამოირჩევა ფარმაკოლოგიური ეფექტურობით და შედარებით

ნაკლები ტოქსიკურობით. ჰალოგენის ატომის დადებითი მუხტის ზრდა იწვევს ტოქსიკური მოქმედების გაძლიერებას. ამიტომ ქლორატებს, ბრომატებსა და იოდატებს მედიცინაში არ იყენებენ. უფრო მეტიც, ჰალოგენიდებში მათი მინარევის შემცველობა მკაცრად არის რეგლამენტებული.

სამედიცინო მიზნით გამოყენებული ჰალოგენების ნაერთები შეიძლება დავყოთ ორ ჯგუფად: 1. ჰალოგენები, 2. ჰალოგენიდები.

პირველ ჯგუფს მიეკუთვნება აქტიური ქლორის შემცველი – ქლორიანი კირი, იოდი და მისი 5 და 10%-იანი სპირტიანი ხსნარები.

ქლორიანი კირი შეიცავს კალციუმის ჰიპოქლორიტს, რომელიც გამოყენებულია, როგორც სადეზინფექციო საშუალება. იოდის ხსნარებს კი ანტისეპტიკური მოქმედება ახასიათებს.

მეორე ჯგუფს მიეკუთვნება ჰალოგენების უჟანგბადო ნაერთები: ქლორწყალბადმჟავა, ნატრიუმის ქლორიდი, კალიუმის ქლორიდი, ნატრიუმის ბრომიდი, კალიუმის ბრომიდი, ნატრიუმის იოდიდი და კალიუმის იოდიდი.

ქლორწყალბადმჟავა გამოყენებულია კუჭის წვენის დაბალი მჟავიანობის დროს. ბრომიდები სედატიური საშუალებები, იოდიდებს იყენებენ იოდის ნაკლებობის დროს (ენდემური ჩიყვი), ნატრიუმის ქლორიდი გამოყენებულია სისხლის ოსმოსური წნევის მუდმივობის შესანარჩუნებლად, კალიუმის ქლორიდი კი – ჰიპოკალიემიის დროს.

ჰიპოქლორიტები

ჰიპოქლორიტები ქვექლოროვანმჟავას მარილებია, ისინი მიიღება ქლორის ურთიერთქმედებით მწვავე ტუტეებთან:



ჰიპოქლორიტების მიღების სამრეწველო მეთოდს საფუძვლად უდევს ნატრიუმის ან კალიუმის ქლორიდის ელექტროლიზი.

ჰიპოქლორიტების იგივეობის დადგენა, რაოდენობრივი განსაზღვრა და გამოყენება დამყარებულია ამ ნივთიერებების მჟანგველ თვისებებზე. ჰიპოქლორიტები ადვილად იშლება, განსაკუთრებით, ალმდგენი ნივთიერებების, სინათლის, ტემპერატურის, მჟავების, ნახშირორჟანგის და სხვა ნივთიერებების გავლენით. დაშლა შეიძლება მოხდეს სამი მიმართულებით:

ა) ქლორატული დაშლა: $3ClO^- \rightarrow ClO_3^- + 2Cl^-$

ბ) ჟანგბადური დაშლა: $2ClO^- \rightarrow 2Cl^- + O_2$

გ) ქლორული დაშლა (ქლორიდების თანაობისას):

$$ClO^- + Cl^- + H_2O \rightarrow 2OH^- + Cl_2$$

ჰიპოქლორიტების ხსნარები შეიცავს ქლორიდების მინარევს, ამიტომ უფრო ხშირია ქლორული დაშლა. გამოყოფილ ქლორს ჟანგვითი თვისება აქვს.

აქტიური ქლორის არაორგანული ნაერთებიდან მნიშვნელოვანია ქლორიანი კირი.

Calcaria clorata - ქლორიანი კირი $3Ca\begin{matrix}OCl\\Cl\end{matrix} \cdot Ca(OH)_2 \cdot nH_2O$

თეთრი ან მონაცისფრო ფხვნილია, ქლორის სუნი აქვს. წყალში ნაწილობრივ იხსნება. წყალხსნარს ტუტე რეაქცია აქვს. აქტიური ქლორის შემცველობა უნდა იყოს არანაკლებ 32%.

ქლორიანი კირი არაერთგვაროვანი ნივთიერებაა, ნარევია, მისი შედგენილობა დამოკიდებულია მიღების მეთოდებზე. ძირითადი კომპონენტებია კალციუმის ჰიპოქლორიტი და კალციუმის ჰიდროქსიდი.

ქლორიანი კირი მიიღება კალციუმის ჰიდროქსიდზე ქლორის მოქმედებით: $Ca(OH)_2 + Cl_2 \leftrightarrows CaOCl_2 + H_2O$

ქლორიანი კირის იგივეობის დადგენა შეიძლება შემდეგნაირად: წყალხსნარის ფილტრატი წითელი ლაკმუსის ქაღალდს ალურჯებს (ტუტე არე განპირობებულია კალციუმის ჰიდროქსიდის არსებობით), შემდეგ კი აუფერულებს მას აქტიური ქლორის მოქმედებით:

$$CaOCl_2 + H_2O \rightarrow CaCl_2 + Ca(OH)_2 + 2HClO$$

კალციუმის იონს დაადგენენ ამონიუმის ოქსალატის მოქმედებით. წინასწარ ქლორიან კირს დაშლიან ძმარმჟავასთან დულილით ქლორის მთლიანად მოშორებამდე:

$$CaOCl_2 + 2CH_3COOH \longrightarrow (CH_3COO)_2Ca + Cl_2 + H_2O$$

$$(CH_3COO)_2Ca + \begin{matrix}COONH_4\\COONH_4\end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix}COO\\COO\end{matrix}Ca\downarrow + 2CH_3COONH_4$$

ასეთი წინასწარი დამუშავება აუცილებელია იმიტომ, რომ ქლორმა შეიძლება დაჟანგოს ოქსალატ-იონი ნახშირორჟანგამდე, რის გამოც რეაქციის შედეგი უარყოფითი იქნება.

კალციუმის ოქსალატის თეთრი ნალექი ადვილად იხსნება ქლორწყალბადმჟავასა და აზოტმჟავაში.

პრეპარატის იგივეობის დადგენისთვის გამოყენებულია აგრეთვე მისი თვისება – დაიშალოს მჟავების მოქმედებით (ქლორული დაშლა):

$$CaOCl_2 + 2HCl \rightarrow Cl_2 + CaCl_2 + H_2O$$

იგივე რეაქცია უდევს საფუძვლად ქლორის რაოდენობრივ განსაზღვრას.

რაოდენობრივად განსაზღვრავენ იოდომეტრიული მეთოდით მარილმჟავას თანაობისას:

$$CaOCl_2 + 2HCl + 2KJ \rightarrow J_2 + CaCl_2 + 2KCl + H_2O$$

გამოყოფილ იოდს ტიტრავენ ნატრიუმის თიოსულფატით:

$$J_2 + Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaJ + Na_2S_4O_6$$

ქლორიან კირს ინახავენ მჭიდრო თავდახურულ ხის კასრებში, მშრალ, ბნელ და გრილ ადგილას. სათავსოში უნდა იყოს ვენტილაცია, რადგან ჰაერში დაგროვილი წყლის ორთქლი და ნახშირორჟანგი გამოიწვევს დაშლას:

$$2CaOCl_2 + 2H_2O \longrightarrow Ca(OH)_2 + \underset{2HCl \nearrow}{2HClO} + CaCl_2$$

$$\searrow O_2$$

$$CaOCl_2 + CO_2 \longrightarrow CaCO_3 + Cl_2$$

ქლორიან კირს იყენებენ სადეზინფექციოდ მშრალი სახით ან 0,2-5%-იანი ხსნარების სახით.

იოდის პრეპარატები

იოდის მიღების წყაროა ჭაბურღილის წყალი და ზღვის წყალმცენარეები (წყალმცენარეთა ნაცარი შეიცავს 0,5% იოდს). იოდატების მინარევის სახით 0,3%-მდე. იოდს შეიცავს აგრეთვე ჩილური გვარჯილა.

პირველი მსოფლიო ომის წლებში ზღვის წყალმცენარეებიდან იოდის მიღების მეთოდის დამუშავებაზე მუშაობდნენ მეცნიერები: ლ.

პისარუევსკი, ნ. ავერკიევი, ვ. ტიშჩენკო და სხვ. მათ მიიღეს კიდეც იოდი წყალმცენარეებიდან, მაგრამ ნედლეულის სიმცირე იოდზე დიდ მოთხოვნას ვერ აკმაყოფილებდა. ძალიან ძვირი ჯდებოდა იოდის იმპორტი ჩილედან, სადაც აწარმოებდნენ იოდის 74%-ს.

სსრ კავშირში იოდის პრობლემა გადაწყდა 1924-1926 წლებში. სრულიად საკავშირო ქიმიურ-ფარმაცევტული სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტის კოლექტივმა პროფ. ო. მაგიდსონის ხელმძღვანელობით აღმოაჩინა იოდის მიღების ახალი წყარო – ნავთობის ბუდობის მიდამოების მიწისქვეშა წყალი.

ბაქოსთან ახლოს მდებარე ტბაში. იოდის მცირე კონცენტრაციის (20-40 მგ/ლ იოდი) მიუხედავად, მარაგი აღმოჩნდა – 1250 ტ-ზე მეტი. 1931 წელს აღნიშნულ რაიონში ააშენეს პირველი იოდის ქარხანა, 1932 წლისათვის წელიწადში 58 ტ იოდს ღებულობდნენ.

საქართველოს ნავთობის რაიონების მიწისქვეშა წყლიდან იოდის გამოყოფისა და მიღების ტექნოლოგიაზე მუშაობდნენ ქართველი ქიმიკოსები: დ. ერისთავი, პ. გოგორიშვილი და სხვ.

ო. მაგიდსონმა დაამუშავა ნავთობის ბუდობის მიდამოების წყლიდან იოდის მიღების ორიგინალური ტექნოლოგია. პროცესი შედგება სხვადასხვა სტადიისგან: მიწისქვეშა წყლის გაწმენდა ნავთობისა და ნავთობშემავების მინარევებისგან, იოდიდ-იონების დაჟანგვა თავისუფალ იოდამდე ნატრიუმის ნიტრიტის გამოყენებით გოგირდმჟავას თანაობისას:

$$2NaJ + 2NaNO_2 + 2H_2SO_4 \rightarrow J_2 + 2NO + 2Na_2SO_4 + 2H_2O$$

გამოყოფილი იოდის ადსორბციას ახდენენ გააქტიურებული ნახშირით. ეს წარმოების მნიშვნელოვანი ეტაპია: რადგან ხდება იოდის კონცენტრირება (200-300-ჯერ). შემდეგ ახორციელებენ იოდის დესორბციას ნატრიუმის ჰიდროქსიდით ან ნატრიუმის სულფიტით:

$$3J_2 + 6NaOH \rightarrow 5NaJ + NaJO_3 + 3H_2O$$

$$J_2 + Na_2SO_3 + H_2O \rightarrow 2HJ + Na_2SO_4$$

მომდევნო ეტაპია იოდიდების დაჟანგვა თავისუფალ იოდამდე სხვადასხვა დამჟანგველის საშუალებით. უფრო ხშირად იყენებენ ქლორს:

$$2NaJ + Cl_2 \rightarrow J_2 + 2NaCl$$

დაჟანგვის პროცესი შეიძლება განხორციელდეს ელექტროლიზით.

საბოლოო ეტაპია იოდის გაწმენდა მინარევებისაგან. ამისათვის ახდენენ იოდ-ნედლეულის სუბლიმაციას ფოლადის, სპილენძის ან თიხის რეტორტებში.

სახელმწიფო ფარმაკოპეაში აღწერილია იოდის 5 და 10%-იანი სპირტიანი ხსნარები.

ცხრილი 6

იოდისა და მისი სამკურნალო ფორმების თვისებები

სახელწოდება	აღწერა
Jodum – იოდი	მონაცრისფრო-შავი, ლითონისფერი ბრწყინვალების და დამახასიათებელი სუნის ფირფიტები ან კრისტალების შენაზარდები
Solutio lodi spirituosa 5%-იანი იოდის 5%-იანი სპირტიანი ხსნარი	მოწითალო-მურა ფერის დამახასიათებელი სუნის სითხე
Solutio lodi spirituosa 10%-იანი იოდის 10%-იანი სპირტიანი ხსნარი	მურა-წითელი ფერის, დამახასიათებელი სუნის სითხე

იოდი აქროლადია ჩვეულებრივ ტემპერატურაზე. გაცხელებით კი ქროლდება და იისფერი ორთქლი წარმოიქმნება. მისი ლღობის ტემპერატურაა 113-114°. იოდი მცირედ იხსნება წყალში, იხსნება ორგანულ გამხსნელებში. იოდიდების წყალხსნარებში იოდი იხსნება და კომპლექსური მარილი წარმოიქმნება:

$$KJ + J_2 \leftrightarrows K[J_3]$$

შესაძლებელია სხვა შედგენილობის პოლიიოდიდების წარმოქმნაც.

იოდი სხვადასხვა გამხსნელში გახსნისას განსხვავებული შეფერილობის ხსნარებს ქმნის. ამ თვისებით შესაძლებელია მისი იდენტიფიკაცია. მაგალითად, ჟანგბადშემცველ გამხსნელში იოდის გახსნისას (წყალი, ეთერი, ეთანოლი) ხსნარი მურა შეფერილობისაა, უჟანგბადო გამხსნელში გახსნისას, მაგალითად, ქლოროფორმში, კი – იისფერი.

იოდისა და მისი სამკურნალო ფორმების იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია სპეციფიკური რეაქცია: იოდისა და სახამებლის ბუბკოს ურთიერთქმედებით მიიღება ლურჯი ფერის პროდუქტი. ადუღებისას შეფერვა ქრება, ხოლო გაცივებისას ისევ წარმოიქმნება. რენტგენოსტრუქტურული ანალიზით და სხვა ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით დადგინდა, რომ ლურჯი ფერის სახამებლის იოდიდი ჩართული ნაერთია. იგი წარმოიქმნება იოდის ატომების ჩართვით სახამებლის მოლეკულის კრისტალური მესრის ღრუში.

იოდის მიღებისას დანაცრებული წყალმცენარეებისგან ან ნავთობის ბუდობის წყლიდან, შესაძლოა წარმოიქმნას ძლიერ ტოქსიკური იოდის ციანიდი:

$$J_2 + 2C + N_2 \rightarrow 2JCN$$

ამ მინარევის დასადგენად პრეპარატს აუფერულებენ გოგირდოვანი მჟავის ხსნარით, შემდეგ კი ციანიდ იონს დაადგენენ ბერლინის ლაჟვარდის წარმოქმნით:

$$J_2 + H_2O + H_2SO_3 \rightarrow 2HJ + H_2SO_4$$

$$HCN + NaOH \rightarrow NaCN + H_2O$$

$$2NaCN + FeSO_4 \rightarrow Fe(CN)_2 + Na_2SO_4$$

$$Fe(CN)_2 + 4NaCN \rightarrow Na_4[Fe(CN)_6]$$

$$Na_4[Fe(CN)_6] + FeCl_3 \rightarrow FeNa[Fe(CN)_6] + 3NaCl$$

ქლორიდების მინარევსაც იოდის ხსნარის გოგირდოვანი მჟავით გაუფერულების შემდეგ ადგენენ. ამისათვის ვერცხლის ნიტრატის ხსნარით, ამიაკის თანაობისას, დალექავენ იოდიდ-იონს და წარმოქმნილ ვერცხლის იოდიდს, რომელიც უხსნადია ამიაკში, გამოყოფენ ხსნარიდან გაფილტვრით. ვერცხლის ქლორიდის მინარევი გაიხსნება ვერცხლის ამიაკატის წარმოქმნით და მოხვდება ფილტრატში, რომელსაც შეამჟავებენ აზოტმჟავით და დაუმატებენ ვერცხლის ნიტრატს. წარმოიქმნება ვერცხლის ქლორიდის ნალექი ან ოპალესცენცია:

$$HJ + AgNO_3 \rightarrow AgJ\downarrow + HNO_3$$

$$Cl^- + AgNO_3 \rightarrow AgCl\downarrow + NO_3^-$$

$$AgCl + 2NH_4OH \rightarrow [Ag(NH_3)_2]Cl + 2H_2O$$

$$[Ag(NH_3)_2]Cl + 2HNO_3 \rightarrow 2AgCl\downarrow + 2NH_4NO_3$$

იოდის რაოდენობრივ განსაზღვრას ატარებენ ნატრიუმის თიოსულფატით, ინდიკატორ სახამებლის გამოყენებით. იოდის ზუსტ წონაკს გახსნიან კალიუმის იოდიდის წყალხსნარში. ვინაიდან პროცესი მიმდინარეობს კალიუმის იოდიდის თანაობისას, იოდი ჯერ ქმნის კალიუმის იოდიდთან კომპლექსნაერთს, რომელიც შემდეგ რეაგირებს ნატრიუმის თიოსულფატთან:

$$J_2 + KJ \rightarrow K[J_3]$$

$$K[J_3] + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow KJ + 2NaJ + Na_2S_4O_6$$

ნატრიუმის თიოსულფატის იოდით დაჟანგვის რეაქციას ფარმაცევტულ ანალიზში ფართოდ იყენებენ, ამიტომ მიღებულია რეაქციის ტოლობის ჩაწერა გამარტივებულად:

$$J_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaJ + Na_2S_4O_6$$

იოდის 10%-იან ხსნარს ამზადებენ 95°-იან სპირტზე, 5%-იან ხსნარს კი – განზავებულ სპირტზე და თან უმატებენ კალიუმის იოდიდს 2%-ის რაოდენობით. იოდის 5%-იანი სპირტიანი ხსნარი შედარებით მდგრადია, რაც აიხსნება კალიუმის იოდიდის მასტაბილიზებელი თვისებით. იოდის 10%-იანი სპირტიანი ხსნარი კი არამდგრადია, მასში ხდება სპირტის დაჟანგვა იოდით ჯერ ალდეჰიდამდე, შემდეგ კი მჟავამდე:

$$C_2H_5OH + J_2 \rightarrow CH_3-C\overset{O}{\underset{H}{<}} + 2HJ$$

$$C_2H_5OH + HJ \rightarrow C_2H_5J + H_2O$$

$$CH_3-C\overset{O}{\underset{H}{<}} + J_2 + H_2O \longrightarrow CH_3COOH + 2HJ$$

ამიტომ იოდის 10%-იანი ხსნარი უნდა მოამზადონ ერთი თვის ვადით და გასცენ მხოლოდ სპეციალური მოთხოვნის საფუძველზე.

იოდი მედიცინაში გამოყენებულია ანტისეპტიკურ საშუალებად. იოდის 5 და 10%-იან სპირტიან ხსნარებს ხმარობენ ჭრილობის დასამუშავებლად. საოპერაციო არის მოსამზადებლად. იოდის ხსნარი კალიუმის იოდიდის წყალხსნარში გამოყენებულია მედიცინაში ლუგოლის ხსნარის სახელწოდებით (Solutio Lugoli). მას იყენებენ ძირითადად ხახისა და ხორხის ლორწოვან გარსებზე წასასმელად.

იოდი შეუთავსებელია ზოგიერთ ნივთიერებასთან ნატრიუმის თიოსულფატთან – წარმოიქმნება ნატრიუმის ტეტრათიონატი, ფორმალდეჰიდთან – ხდება დაჟანგვა ჭიანჭველმჟავამდე, ვერცხლისწყლის, ვერცხლისა და ტყვიის მარილებთან – წარმოიქმნება იოდიდების ძნელადხსნადი ნალექი, ასკორბინმჟავასათან – ხდება დაჟანგვა, პენიცილინთან – მიმდინარეობს ანტიბიოტიკის ინაქტივაცია.

იოდის ორთქლმა შეიძლება იმოქმედოს ბევრ მედიკამენტზე და გამოიწვიოს მათი გაუვარგისება.

იოდის პრეპარატებს ინახავენ ნარინჯისფერ, მილესილსაცობიან ქილებში, გრილ და ბნელ ადგილას. იოდის ხსნარები მალეფუჭებადია. ისინი ჯანდაცვის მინისტრის ბრძანების თანახმად, აფთიაქში უნდა შეამოწმონ კვარტალში არანაკლებ ერთჯერ.

ქლორწყალბადმჟავა – Acidum hydrochloridum HCl

ქლორწყალბადმჟავა ქლორწყალბადის წყალხსნარია. ქლორწყალბადს მრეწველობაში ღებულობენ წყალბადისა და ქლორისაგან, უშუალო სინთეზით. წყალბადსა და ქლორს კი წინასწარ მიიღებენ ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარის ელექტროლიზით.

ნატრიუმის ქლორიდი წყალხსნარში დისოცირდება იონებად:

$$NaCl \leftrightarrows Na^+ + Cl^-$$

ელექტრული დენის გატარებით კათოდზე და ანოდზე მიმდინარეობს შემდეგი პროცესები:

კათოდზე	ანოდზე
$2Na^+ + 2e \rightarrow 2Na$	$2Cl^- - 2e \rightarrow 2Cl$
$2Na + 2H_2O \rightarrow 2NaOH + H_2$	$2Cl \rightarrow Cl_2$

ელექტროლიზის შეჯამებული სქემა:

$$2NaCl + 2H_2O \rightarrow Cl_2 + 2NaOH + H_2$$

მიღებულ წყალბადს და ქლორს გაატარებენ საკონტაქტო აპარატში.

$$H_2 + Cl_2 \rightarrow 2HCl$$

წარმოქმნილი აირის წყალში გახსნით მიიღება საკმაოდ სუფთა ქლორწყალბადმჟავა, რომელიც შეიცავს 35-36% ქლორწყალბდს.

სახელმწიფო ფარმაკოპეაში აღწერილია ქლორწყალბადმჟავას ორი პრეპარატი.

ცხრილი 7

ქლორწყალბადმჟავას ხსნარების თვისებები

სახელწოდება	აღწერა	სიმკვრივე, გ/მლ	კონცენტრაცია, %%
Acidum hydrochloridum-ქლორწყალბადმჟავა /მარილმჟავა/	უფერო, გამჭვირვალე თავისებური სუნის, მბოლავი სითხე.	1,122-1,124	24,8-25,2
Acidum hydrochloridum dilutum – განზავებული ქლორწყალბადმჟავა	უფერო, გამჭვირვალე, მჟავა რეაქციის სითხეა.	1,038-1,039	8,2-8,4

ერევა წყალს და სპირტს ყველა შეფარდებით. ისინი განსხვავდებიან სიმკვრივით და კონცენტრაციით.

იგივეობის დადგენა შეიძლება ქლორ-იონზე რეაქციით. ვერცხლის ნიტრატის ხსნარის დამატებით წარმოიქმნება წყალსა და აზოტმჟავაში უხსნადი, ხოლო ამიაკის ხსნარში ხსნადი ვერცხლის ქლორიდის თეთრი ფერის ნალექი:

$$HCl + AgNO_3 \rightarrow AgCl\downarrow + HNO_3$$

$$AgCl + 2NH_4OH \rightarrow [Ag(NH_3)_2]Cl + 2H_2O$$

ქლორიდ-იონზე რეაქცია შეიძლება ჩატარდეს სხვანაირადაც: ქლორწყალბადმჟავის გაცხელებით მანგანუმის დიოქსიდთან წარმოიქმნება თავისუფალი ქლორი:

$$4HCl + MnO_2 \rightarrow Cl_2 + MnCl_2 + 2H_2O$$

ქლორწყალბადმჟავა არ უნდა შეიცავდეს თავისუფალ ქლორს, აზოტისა და აზოტოვან მჟავებს, გოგირდმჟავას, სულფატებს, რკინისა და მძიმე ლითონთა მარილებს, არსენიკუმს.

ქლორწყალბადმჟავას კონცენტრაციის განსაზღვრის მიზნით სახელმწიფო ფარმაკოპეა გვთავაზობს ნეიტრალიზაციის მეთოდს.

ტიტრავენ ნატრიუმის ჰიდროქსიდით ინდიკატორ მეთილ-ნარინჯის თანაობისას:

$$HCl + NaOH \rightarrow NaCl + H_2O$$

ქლორწყალბადმჟავას შემცველობა შეიძლება განვსაზღვროთ არგენტომეტრიულადაც, ქლორიდ-იონის მიხედვით.

ქლორწყალბადმჟავა ძლიერი მჟავაა და შეუძლია გამოაძევოს სხვა მჟავები მარილებიდან. იგი შეუთავსებელია ზოგიერთ პრეპარატთან: გლიკოზიდებთან – ახდენს მათ ჰიდროლიზს; ანტიბიოტიკებთან – იწვევს ინაქტივაციას; შედის რეაქციაში ჰიდროქსიდებთან, ოქსიდებთან, კარბონატებთან, ბორატებთან და სხვ.

კუჭის წვენის დაბალი მჟავიანობის დროს მედიცინაში გამოყენებულია მხოლოდ განზავებული მარილმჟავა. უნიშნავენ 2-4-ჯერ დღეში, ჭამის წინ 10-15 წვეთს 1/4-1/2 ჭიქა წყალზე.

ქლორწყალბადმჟავას უნდა ინახავდნენ მილესილსაცობიან მინის ჭურჭელში ოთახის ტემპერატურაზე. იგი „ბ“ სიის სამკურნალო ნივთიერებაა.

ქლორიდები, ბრომიდები, იოდიდები

ნატრიუმისა და კალიუმის ქლორიდები, ბრომიდები და იოდიდები აღწერილია სახელმწიფო ფარმაკოპეაში. მათი ფიზიკური თვისებები, მიღებისა და ანალიზის მეთოდები ერთმანეთის მსგავსია.

ნატრიუმის ქლორიდი მიიღება ტბებისა და ზღვების წყლის აორთქლებით. ამ დროს მასში რჩება ბევრი მინარევი, რომლებსაც აშორებენ თანმიმდევრობით. ჯერ ახდენენ სულფატებისა და ფოსფატების დალექვას ბარიუმის ქლორიდით:

$$Na_2SO_4 + BaCl_2 \rightarrow BaSO_4\downarrow + 2NaCl$$

$$Na_2HPO_4 + BaCl_2 \rightarrow BaHPO_4\downarrow + 2NaCl$$

დეკანტაციის წესით ნალექისგან გამოყოფენ ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარს, რომელსაც გააცხელებენ და დაამუშავებენ ჭარბი ნატრიუმის კარბონატით, რათა დაილექოს მაგნიუმის, კალციუმის და ბარიუმის მარილები:

$$MgCl_2 + Na_2CO_3 \rightarrow MgCO_3\downarrow + 2NaCl$$

$$CaCl_2 + Na_2CO_3 \rightarrow CaCO_3\downarrow + 2NaCl$$

$$BaCl_2 + Na_2CO_3 \rightarrow BaCO_3\downarrow + 2NaCl$$

ნალექებს დააცილებენ დეკანტაციით და ხსნარს ანეიტრალებენ ქლორწყალბადმჟავით:

$$Na_2CO_3 + 2HCl \rightarrow 2NaCl + CO_2 + H_2O$$

შემდეგ ხსნარს აორთქლებენ. კრისტალებს ფილტრავენ და აშრობენ 200°-მდე გახურებით.

კალიუმის ქლორიდს ღებულობენ მინერალების: სილვინიტის – KCl·NaCl ან კარნალიტის $KCl \cdot MgCl_2 \cdot 6H_2O$ – გადაკრისტალებით. ბრომიდების მიღების ყველაზე გავრცელებული მეთოდია რკინის (II) და (III) ბრომიდზე – Fe_3Br_8 კარბონატის მოქმედება.

რკინის ბრომიდს ღებულობენ რკინის ბურბუშელის დამუშავებით ბრომით:

$$3Fe + 4Br_2 \rightarrow Fe_3Br_8$$

რკინის (II) და (III) ბრომიდს აქვს შედგენილობა: $FeBr_2 \cdot 2FeBr_3$.

რკინის ბრომიდის ხსნარს აცხელებენ ადუღებამდე და უმატებენ ნატრიუმის კარბონატის ხსნარს (ტუტე რეაქციამდე):

$$Fe_3Br_8 + 4Na_2CO_3 + 4H_2O \rightarrow 8NaBr + 2Fe(OH)_3\downarrow + Fe(OH)_2\downarrow + 4CO_2\uparrow$$

ამავე სქემის მიხედვით ახდენენ ნატრიუმის და კალიუმის იოდიდების მიღებას:

$$3Fe + 4J_2 \rightarrow Fe_3J_8$$

$$Fe_3J_8 + 4Na_2CO_3 + 4H_2O \rightarrow 8NaJ + 2Fe(OH)_3\downarrow + Fe(OH)_2\downarrow + 4CO_2\uparrow$$

რკინის ჰიდროქსიდების გამოყოფის შემდეგ ფილტრატს შეამჟავებენ შესაბამისად ბრომწყალბადმჟავით ან იოდწყალბადმჟავით და შეასქელებენ კრისტალიზაციისთვის. ჯერ გამოკრისტალდება დიჰიდრატები, რომელთაც აშრობენ 110-130°-ზე უწყლო მარილის წარმოქმნამდე.

ცხრილი 8

ქლორიდების, ბრომიდებისა და იოდიდების თვისებები

სახელწოდება	ფორმულა	აღწერა	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია
Natrii chloridum-ნატრიუმის ქლორიდი	NaCl	თეთრი კრისტალები ან თეთრი ფხვნილი, უსუნო, მლაშე გემოს	ადვილად იხსნება წყალში, წყალხსნარს ნეიტრალური რეაქცია აქვს. მცირედ იხსნება ეთანოლში, იხსნება გლიცერინში
Kalii chloridum-კალიუმის ქლორიდი	KCl	უფერო კრისტალებია ან თეთრი კრისტალური ფხვნილი, უსუნო, მლაშე გემოსი	ადვილად იხსნება წყალში, წყალხსნარს ნეიტრალური რეაქცია აქვს, პრაქტიკულად უხსნადია ეთანოლში
Natrii bromidum-ნატრიუმის ბრომიდი	NaBr	თეთრი კრისტალური ფხვნილია უსუნო, მლაშე გემოსი, ჰიგროსკოპული	ადვილად იხსნება წყალში, იხსნება ეთანოლში
Kalii bromidum-კალიუმის ბრომიდი	KBr	უფერო ან თეთრი კრისტალებია ან წვრილკრისტალური ფხვნილია, უსუნო, მლაშე გემოსი	ადვილად იხსნება წყალში, მცირედ იხსნება ეთანოლსა და გლიცერინში
Natrii iodidum-ნატრიუმის იოდიდი	NaJ	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, მლაშე გემოსი, ჰიგროსკოპულია	ძალიან ადვილად იხსნება წყალში, ადვილად იხსნება ეთანოლსა და გლიცერინში
Kalii iodidum-კალიუმის იოდიდი	KJ	უფერო ან თეთრი კრისტალებია ან წვრილკრისტალური ფხვნილია, უსუნო, მომ-წარო-მლაშე გემოსი	ძალიან ადვილად იხსნება წყალში, იხსნება ეთანოლში, ადვილად იხსნება გლიცერინში

ბრომიდებს ღებულობენ აგრეთვე ბრომის ურთიერთქმედებით ნატრიუმის ჰიდროქსიდთან ან ნატრიუმის კარბონატთან აღმდგენების (ნატრიუმის ფორმიატი) თანაობისას.

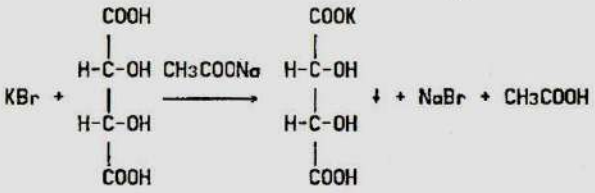
$$Na_2CO_3 + 2HCOONa + 2Br_2 \rightarrow 4NaBr + 3CO_2 + H_2O$$

იგივეობის დასადგენად მიმართავენ თვისებით რეაქციებს შესაბამის კათიონებსა და ანიონებზე. ეს რეაქციები აღწერილია ფარმაკოპეის ზოგად სტატიაში.

ნატრიუმის იონი უფერო ალს აფერადებს ყვითლად; ქმნის მომწვანო-მოყვითალო კრისტალურ ნალექს თუთია-ურანილაცეტატთან ძმარმჟავიან არეში:

$$NaCl + Zn[(UO_2)_3(CH_3COO)_8] + CH_3COOH + 9H_2O \rightarrow$$
$$\rightarrow NaZn[(UO_2)_3(CH_3COO)_9]\cdot 9H_2O\downarrow + HCl$$

კალიუმის იონი უფერო ალს აფერადებს იისფრად. ღვინის მჟავასთან ქმნის თეთრი ფერის კრისტალურ ნალექს:



ცხრილი 9

ვერცხლის ჰალოგენიდების თვისებები

ჰალოგენიდები	ნალექის ფერი	ხსნადობის ნამრავლი	ხსნადობა ამიაკის ხსნარში
AgCl	თეთრი	$1{,}7 \cdot 10^{-10}$	ხსნადი
AgBr	ღია ყვითელი	$5{,}3 \cdot 10^{-13}$	მცირედ ხსნადი
AgJ	ყვითელი	$8{,}5 \cdot 10^{-17}$	უხსნადი

კალიუმის ჰიდროტარტრატის ნალექი იხსნება მინერალურ მჟავებში და მწვავე ტუტეთა ხსნარებში.

კალიუმის მარილები ძმარმჟავიან არეში ნატრიუმის ჰექსანიტროკობალტთან (III) ქმნის ყვითელი ფერის კრისტალურ ნალექს:

$$2KBr + Na_3[Co(NO_2)_6] \rightarrow K_2Na[Co(NO_2)]_6\downarrow + 2NaBr$$

ჰალოგენიდ-იონები შეიძლება იდენტიფიცირებულ იქნას აზოტმჟავიან არეში ვერცხლის ნიტრატით დალექვის რეაქციით. გამოილექება ვერცხლის ძნელად ხსნადი მარილები, რომლებიც განსხვავდებიან ერთმანეთისგან შეფერილობით და ამიაკის ხსნარში ხსნადობით.

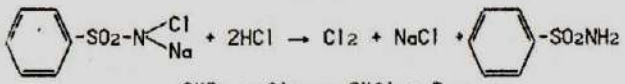
ბრომიდებისა და ქლორიდების იდენტიფიკაციის რეაქციები ანალოგიური სქემის მიხედვით მიმდინარეობს, მაგალითად, ნატრიუმის ბრომიდისთვის:

$$NaBr + AgNO_3 \rightarrow AgBr\downarrow + NaNO_3$$

$$AgBr + 2NH_4OH \rightarrow [Ag(NH_3)_2]Br + 2H_2O$$

ვერცხლის იოდიდი ამიაკის ხსნართან კომპლექსურ მარილს არ წარმოქმნის.

ბრომიდებისა და იოდიდების იდენტიფიკაცია შესაძლებელია ჰალოგენიდების დაჟანგვის რეაქციებით თავისუფალ ჰალოგენამდე. ამ დროს გამოყენებულია სხვადასხვა დამჟანგველი, წარმოქმნილ ჰალოგენს გამოწვლილავენ ქლოროფორმით და აკვირდებიან ქლოროფორმის შეფერვას. ბრომიდ-იონის დადგენისათვის მჟანგავად გამოყენებულია ქლორამინი მჟავა არეში:



$$2KBr + Cl_2 \rightarrow 2KCl + Br_2$$

ქლოროფორმის ფენა იფერება ყვითლად.

იოდიდ-იონს ჟანგავენ ნატრიუმის ნიტრიტის ხსნარით მჟავა არეში

$$2NaNO_2 + 2NaJ + 2H_2SO_4 \rightarrow J_2 + 2NO + 2Na_2SO_4 + 2H_2O$$

გამოყოფილი იოდი ქლოროფორმის ფენას იისფერს ხდის.

კეთილხარისხოვნების დადგენის მიზნით სახელმწიფო ფარმაკოპეა მოითხოვს მინარევების – ბრომატის, იოდატის, ციანიდის, თიოსულფატის, სულფიტისა და ნიტრატ-იონების დასაშვები ზღვრების შემოწმებას.

ბრომატების მინარევს ადგენენ ობიექტზე გოგირდმჟავას დამატებით:

$$5KBr + KBrO_3 + 3H_2SO_4 \rightarrow 3Br_2 + 3K_2SO_4 + 3H_2O$$

ბრომატების არსებობის შემთხვევაში წარმოიქმნება ყვითელი შეფერადება. ანალოგიურად საზღვრავენ იოდატების მინარევებს.

თიოსულფატისა და სულფიტის იონების მინარევებს ადგენენ იოდის ხსნართან რეაქციით სახამებლის თანაობისას:

$$J_2 + Na_2SO_3 + H_2O \rightarrow Na_2SO_4 + HJ$$

$$J_2 + Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaJ + Na_2S_4O_6$$

ლურჯი შეფერვა უნდა წარმოიქმნას არაუმეტეს ერთი წვეთი 0,1 მოლ იოდის ხსნარის დამატებით, რაც ადასტურებს აღნიშნული იონების მინარევის არარსებობას.

ნიტრატ-იონების შემცველობას ადგენენ თუთიის ან რკინის ნაქლიბთან რეაქციით ტუტე არეში:

$$Zn + 2NaOH \rightarrow Na_2ZnO_2 + H_2$$

$$4H_2 + NaNO_3 \rightarrow NH_3 + NaOH + 2H_2O$$

გამოყოფილი ამიაკი ნიტრატების მინარევის არსებობის შემთხვევაში სველ წითელ ლაკმუსის ქაღალდს ალურჯებს.

ჰალოგენიდებს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ არგენტომეტრიული მეთოდით. ქლორიდებსა და ბრომიდებს ტიტრავენ ნეიტრალურ არეში, ინდიკატორი – კალიუმის ქრომატი (მორის მეთოდი):

$$NaCl + AgNO_3 \rightarrow AgCl\downarrow + NaNO_3$$

$$NaBr + AgNO_3 \rightarrow AgBr\downarrow + NaNO_3$$

იოდიდებს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ ფაიანსის მეთოდით – ძმარმჟავიან არეში. ტიტრანტად იყენებენ 0,1 მოლ ვერცხლის ნიტრატის ხსნარს (ინდიკატორი-ეოზინატ ნატრიუმი). იოდიდ-იონების დალექვის შემდეგ წარმოქმნილი ვერცხლის იოდიდის კოლოიდური ნაწილაკები ჭარბი ვერცხლის იონის დამატებისას იმუხტება დადებითად:

$$[AgJ \cdot J^-] \xrightarrow{Ag^+} [AgJ \cdot Ag^+] \cdot J^-$$

დადებითად დამუხტულ კოლოიდს იზიდავს ინდიკატორის უარყოფითად დამუხტული ანიონი. ეკვივალენტურ წერტილში კოლოიდური ნაწილაკების ზედაპირის შეფერილობა მკვეთრად იცვლება ყვითლიდან ვარდისფრამდე.

ჰალოგენიდების რაოდენობრივი განსაზღვრა შეიძლება აგრეთვე იონცვლითი ქრომატოგრაფიული მეთოდით.

ჰალოგენიდებს მედიცინაში იყენებენ სხვადასხვა მიზნით: ნატრიუმის ქლორიდს იყენებენ როგორც პლაზმის შემცვლელ სითხეს. გამოყენებულია აგრეთვე ნატრიუმქლორიდის ჰიპერტონიული ხსნარები (3,5 და 10%-იანი) და იზოტონური ხსნარი.

კალიუმის ქლორიდს იყენებენ, როგორც კალიუმის იონების წყაროს – ჰიპოკალიემიის დროს.

ნატრიუმისა და კალიუმის ბრომიდები გამოყენებულია, როგორც სედაციური საშუალებები (5,10 და 20%-იანი ხსნარების 10 მლ-იან ამპულებში).

იოდიდებს იყენებენ იოდის უკმარისობის (ენდემიური ჩიყვი) და ზოგიერთი ანთებითი პროცესის დროს.

ნატრიუმის და კალიუმის ბრომიდები და იოდიდები შეუთავსებელია ალკალოიდების და სხვა აზოტშემცველი ორგანული ფუძეების მარილებთან (ხსნარებში) – წარმოიქმნება წყალში ძნელად ხსნადი ნაერთები; მჟავათა და მჟანგავთა ხსნარებთან (კალიუმის პერმანგანატი) ხდება გარდაქმნა, ბრომის ან იოდის გამოყოფა, ვერცხლისა და ტყვიის მარილებთან მიმდინარეობს რეაქცია და ვერცხლის და ტყვიის ბრომიდი ან იოდიდი წარმოიქმნება.

ბრომიდები ფარმაკოლოგიურად შეუთავსებელია მორფინის ჰიდროქლორიდთან და სხვა ანალგეტიკებთან – ქვეითდება ანალგეზიური მოქმედება.

ჯანდაცვის მინისტრის ბრძანების შესაბამისად ფიზიოლოგიური ხსნარის აფთიაქშიგა კონტროლი ხორციელდება ორგანოლეპტიკურად მექანიკური მინარევების არსებობაზე, თვისებრივი და რაოდენობრივი ანალიზი ტარდება სტერილიზაციამდე. აფთიაქში მომზადებული ფიზიოლოგიური ხსნარის კონტროლი სტერილურობასა და პიროგენობაზე ხორციელდება სანეპიდსადგურების მიერ კვარტალში ერთჯერ, ხოლო ბაქტერიოლოგიური კონტროლი – კვარტალში ორჯერ.

ქლორიდებს ინახავენ მშრალ ადგილას მჭიდროდ თავდახურულ ქილებში. ბრომიდებისა და იოდიდების პრეპარატებს, გარდა ამისა, ინახავენ ბნელ ადგილას, ნარინჯისფერ ქილებში. ბრომიდებისა და იოდიდების კალიუმის მარილები ნაკლებ ჰიგროსკოპიულია, ხოლო ნატრიუმის მარილები ძლიერ ჰიგროსკოპიული.

ჰალოგენიდები „ბ“ სიის პრეპარატებია.

ნატრიუმის ჰიდროკარბონატი, ლითიუმის კარბონატი
$NaHCO_3$; Li_2CO_3

ნახშირმჟავა ქმნის ორი რიგის მარილებს: კარბონატებსა და ჰიდროკარბონატებს. სამედიცინო პრაქტიკაში იყენებენ ნახშირმჟავას ნატრიუმის, კალიუმისა და ლითიუმის მარილებს.

ნატრიუმის ჰიდროკარბონატი მიიღო 1801 წელს ვ. როზემ. მას ღებულობენ გასუფთავებული კრისტალური ნატრიუმის კარბონატის ნახშირორჟანგით გაჯერებით:

$$Na_2CO_3 \cdot 10H_2O + CO_2 \rightarrow 2NaHCO_3 + 9H_2O$$

საბოლოოდ გასუფთავების მიზნით ნატრიუმის ჰიდროკარბონატს გადააკრისტალებენ ნახშირორჟანგით გაჯერებული თბილი წყლიდან (60°).

ლითიუმის კარბონატი მიიღება ლითიუმქლორიდისა და ნატრიუმკარბონატის ხსნარების შერევით:

$$2LiCl + Na_2CO_3 \rightarrow 2NaCl + Li_2CO_3$$

ლითიუმკარბონატი წყალში მცირედ იხსნება და ხსნარში გამოიყოფა. ნალექს აგროვებენ, რეცხავენ და აშრობენ.

ცხრილი 10

ნატრიუმის ჰიდროკარბონატის და ლითიუმის კარბონატის თვისებები

სახელწოდება	ფორმულა	აღწერა	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია
Natrii hydrocarbonas- ნატრიუმის ჰიდროკარბონატი	$NaHCO_3$	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, მომლაშო, ტუტე გემოსი	წყალში იხსნება, წყალხსნარს სუსტი ტუტე რეაქცია აქვს /pH-8,37/ პრაქტიკულად უხსნადია სპირტში
Lithii carbonas- ლითიუმის კარბონატი	Li_2CO_3	თეთრი, კრისტალური, უსუნო ფხვნილია	მცირედ იხსნება წყალში, წყალხსნარს ტუტე რეაქცია აქვს, სპირტში არ იხსნება. იხსნება განზავებულ მჟავებში.

ხშირად საჭირო ხდება განვასხვავოთ ერთმანეთისაგან ნატრიუმის კარბონატი და ჰიდროკარბონატი. ეს შედარებით ადვილია პრეპარატთა წყალხსნარებზე ინდიკატორ ფენოლფთალეინის დამატებით. კარბონატის 0,1 მოლ ხსნარი შეიფერება წითლად, ჰიდროკარბონატის 0,1 მოლ ხსნარი კი უფერო დარჩება ან სუსტი ვარდისფერი გახდება.

ნახშირმჟავას როგორც ნეიტრალური, ასევე მჟავა მარილები წყალხსნარებში ჰიდროლიზდება, რის შედეგადაც წყალხსნარს ტუტე რეაქცია აქვს. ამასთანავე, ჰიდროკარბონატის წყალხსნარს გაცილებით უფრო სუსტი ტუტე რეაქცია ახასიათებს, ვიდრე კარბონატის წყალხსნარს:

$$Na_2CO_3 + H_2O \rightleftarrows NaOH + NaHCO_3$$

$$NaHCO_3 \rightleftarrows NaOH + CO_2$$

ჰიდროკარბონატისა და კარბონატის ერთმანეთისაგან განსხვავების მიზნით ფარმაკოპეაში მოცემულია რეაქცია მაგნიუმის სულფატის ნაჯერ ხსნართან. რეაქციის შედეგად მიიღება მაგნიუმის ფუძე კაბრონატის თეთრი ნალექი. ჰიდროკარბონატ-იონი აღნიშნულ ნალექს ქმნის ნარევის ადუღებისას, კარბონატ-იონი კი – ნორმალურ ტემპერატურაზე:

$$Na_2CO_3 + MgSO_4 \rightarrow MgCO_3\downarrow + Na_2SO_4$$

$$2NaHCO_3 + MgSO_4 \rightarrow Mg(HCO_3)_2 + Na_2SO_4;\ Mg(HCO_3)_2 \rightarrow MgCO_3 + H_2O + CO_2.$$

ჰიდროკარბონატ-იონის არსებობა მტკიცდება აგრეთვე განზავებული ქლორწყალბადმჟავასთან რეაქციით. ამ დროს გამოიყოფა ნახშირორჟანგის ბუშტუკები:

$$Li_2CO_3 + 2HCl \rightarrow 2LiCl + H_2O + CO_2$$

ანალოგიურად ლითიუმის კარბონატში აღგენენ კარბონატ-იონს:

$$NaHCO_3 + HCl \rightarrow NaCl + H_2O + CO_2$$

ლითიუმის იონი უფერო ალს აფერადებს კარმინწითლად, ნატრიუმის იონი კი ყვითლად. გარდა ამისა, ნატრიუმის იონი ძმარმჟავას არეში თუთია ურანილ-აცეტატთან მოქმედებით იძლევა მომწვანო-მოყვითალო ფერის კრისტალურ ნალექს:

$$Na^+ + Zn[(UO_2)_3(CH_3COO)_8] + CH_3COOH + 9H_2O \rightarrow$$

$$\rightarrow NaZn[(UO_2)_3(CH_3COO)_9] \cdot 9H_2O\downarrow + H^+$$

აღნიშნული რეაქციები გამოყენებულია ნატრიუმის ჰიდროკარბონატისა და ლითიუმის კარბონატის იდენტიფიკაციისთვის.

პრეპარატებს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ ნეიტრალიზაციის მეთოდით, ტიტრანტად იყენებენ ქლორწყალბადმჟავას 0,1 მოლ ხსნარს (ინდიკატორი მეთილნარინჯი).

პრეპარატები არ უნდა შეიცავდეს რკინის, კალციუმის, მძიმე ლითონების, ქლორიდების, სულფატების, არსენიკუმის მინარევებს სახელმწიფო ფარმაკოპეით დასაშვებ ნორმაზე მეტი რაოდენობით.

ნატრიუმის ჰიდროკარბონატს მედიცინაში იყენებენ, როგორც ანტაციდურ საშუალებას (მჟავას გამანეიტრალებელი) კუჭის წვენის მაღალი მჟავიანობის დროს, აგრეთვე გარეგანი ხმარებისათვის ლორწოვანი გარსების ანთებითი პროცესის დროს, გამოსაყვლებად, ინჰალაციისათვის (0,5 – 2%-იანი ხსნარები).

ლითიუმის კარბონატს იყენებენ მანიაკური ფსიქოზის დროს.

ნატრიუმის ჰიდროკარბონატი შეუთავსებელია ალკალოიდებისა და სხვა აზოტშემცველი ფუძეების მარილებთან – ძნელად ხსნადი ფუძეები წარმოიქმნება. პრეპარატები შეუთავსებელია მჟავებთან და მჟავა ხასიათის ნაერთებთან – მიმდინარეობს დაშლა და CO_2 წარმოიქმნება, გლიკოზიდებთან ხდება მათი ჰიდროლიზი.

ნატრიუმის ჰიდროკარბონატის ხსნარების მომზადებისას და შენახვისას გასათვალისწინებელია, რომ 70°-ზე იგი გარდაიქმნება ორმაგ მარილად – $Na_2CO_3 \cdot NaHCO_3$-ად, 100°-ზე კი მნიშვნელოვანი რაოდენობა გარდაიქმნება კარბონატად.

პრეპარატებს ინახავენ კარგად თავდახურულ ქილებში მშრალ ადგილზე. ნატრიუმის ჰიდროკარბონატი მდგრადია მშრალ ჰაერზე, ტენიან ჰაერზე კი თანდათან ნატრიუმის კარბონატად გარდაიქმნება.

ნატრიუმის თიოსულფატი
Natrii thiosulfas $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$

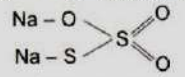
ნატრიუმის თიოსულფატი მიიღება ნატრიუმის სულფიტის ხსნარის და გოგირდის ნარევის დუღილით:

$$Na_2SO_3 + S \rightarrow Na_2S_2O_3$$

იგი უფერო, უსუნო გამჭვირვალე მომლაშო-მწარე გემოს კრისტალებია. ოთახის ტემპერატურაზე მდგრადია, ლღვება 50°-ზე თავისივე საკრისტალიზაციო წყალში. იხსნება 1 ნაწილ წყალში.

ეთანოლში არ იხსნება. წყლიან ხსნარს ნეიტრალური ან ოდნავ ტუტე რეაქცია აქვს.

ნატრიუმის თიოსულფატის სტრუქტურული ფორმულა:



გვიჩვენებს, რომ მასში ერთი გოგირდი ექვსვალენტიანია, ხოლო მეორე ორვალენტიანი, ამიტომ იგი იჩენს აღმდგენ თვისებებს:

$$2Na_2S_2O_3 + I_2 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

იდენტიფიკაციისათვის გამოიყენება რეაქციები ნატრიუმის და თიოსულფატის იონებზე: უფერო ალს ყვითლად აფერადებს, ხოლო მჟავის დამატებით გამოყოფს გოგირდს და გოგირდის ანჰიდრიდს:

$$Na_2S_2O_3 + 2HCl \rightarrow 2NaCl + S + SO_2 + H_2O$$

ნატრიუმის თიოსულფატის ხსნარი ვერცხლის ნიტრატის ჭარბ რაოდენობასთან ჯერ თეთრ ნალექს წარმოქმნის, რომელიც თანდათან ყვითლდება და ბოლოს შავ ფერში გადადის:

$$Na_2S_2O_3 + 2AgNO_3 \rightarrow Ag_2S_2O_3\downarrow + 2NaNO_3;$$

$$Ag_2S_2O_3 + H_2O \rightarrow Ag_2S\downarrow + H_2SO_4.$$

ნატრიუმის თიოსულფატის ხსნარი შენახვისას იმღვრევა, ნახშირორჟანგის მოქმედებით თავისუფალი გოგირდი გამოიყოფა. ნატრიუმის თიოსულფატი არ უნდა შეიცავდეს მინარევის სახით: კალციუმის მარილებს, კარბონატებს, სულფატებს, რკინისა და მძიმე მეტალთა მარილებს, დარიშხანს.

ნატირუმის თიოსულფატს რაოდენობრივ საზღვრავენ იოდომეტრულად:

$$2Na_2S_2O_3 + I_2 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

ინახება მჭიდროდ თავდახურულ ჭურჭელში, ნახშირორჟანგისგან მოფრთხილებით. იხმარება მუნის საწინააღმდეგოდ დემიანოვიჩის წესით, გარეგანად. ფართოდ არის გამოყენებული რეაქტივად ქიმიური ანალიზის პრაქტიკაში.

ნატრიუმის ნიტრიტი, Natrii nitris $NaNO_2$

ნატრიუმის ნიტრიტი მიიღება ნატრიუმის ნიტრატისა და ტყვიის ურთიერთმოქმედებით, ალდგენით:

$$NaNO_3 + Pb \rightarrow NaNO_2 + PbO$$

ნარევიდან წყლით გამოწვლილავენ ნატრიუმის ნიტრიტს და დააკრისტალებენ.

ნატრიუმის ნიტრიტი წარმოადგენს თეთრ ან მოყვითალო ელფერის ჰიგროსკოპიულ კრისტალებს. იხსნება 1,5 ნაწილ წყალში, ძნელად იხსნება ეთანოლში. ხსნარი ტუტე რეაქციას ამჟღავნებს. იდენტიფიკაციას ახდენენ ნატრიუმის და ნიტრიტ იონების დამახასიათებელი თვისებებით:

კრისტალების შეტანით უფერო ალში, ალი ყვითლად იფერება; ხსნარზე გოგირდმჟავას მოქმედებით გამოიყოფა მოყვითალო ფერის აირი და ვრცელდება დამახასიათებელი სუნი.

$$2NaNO_2 + H_2SO_4 \rightarrow Na_2SO_4 + NO_2\uparrow + NO\uparrow + H_2O$$

ნატრიუმის ნიტრიტის ხსნარს უმატებენ ქლორწყალბადმჟავას და ანტიპირინის რამოდენიმე კრისტალს, ნარევი მწვანედ შეიფერა.

რაოდენობითი განსაზღვრა შესაძლებელია ფოტოკოლორიმეტრული მეთოდით, დიფენილამინთან რეაქციის საფუძველზე.

მედიცინაში გამოიყენება გულის ანგინის დროს, როგორც კორონალური სისხლძარღვების გამაფართოებელი საშუალება.

როგორც ნატრიუმის მარილი ჰიგროსკოპიულია, ხოლო ნიტრიტი მგრძნობიარეა სინათლისადმი; აქედან გამომდინარე ინახება პერმეტულად თავდახურულ ნარინჯისფერ ქილებში, სინათლისგან მოფრთხილებით, მშრალ და ბნელ ადგილას.

ნატრიუმის ფტორიდი – Natrii ftoridum NaF

ბუნებაში ფტორის ნაერთები გვხვდება მინერალების სახით: ყილიომიტი, ფლუორიტი, კრიოლიტი.

მედიცინაში გამოიყენება ნატრიუმის ფტორიდი, რომელსაც დებულობენ ფლუორიტის შელღობით სილასთან და ნატრიუმის კარბონატთან:

$$CaF_2 + SiO_2 + Na_2CO_3 \rightarrow 2NaF + CaSiO_3 + CO_2$$

ნატრიუმის ფტორიდს გამოწვლილავენ თბილი წყლით 50-55°-ზე.

ნატრიუმის ფტორიდი თეთრი ფხვნილია, უსუნო, წყალში იხსნება, არ ინახება ეთანოლში, წყალხსნარს ნეიტრალური რეაქცია აქვს.

იდენტიფიკაცია ხდება ნატრიუმ-იონის და ფტორ-იონის დადასტურებით. ნატრიუმ-იონს ადასტურებენ უფერო ალის ყვითლად შეფერადებით. ფტორიდ იონს ადგენენ კალციუმის ქლორიდთან რეაქციით, წარმოიქმნება კალციუმის ფტორიდის თეთრი ნალექი:

$$2NaF + CaCl_2 \rightarrow CaF_2\downarrow + 2NaCl$$

ფტორიდ იონი აგრეთვე აუფერულებს რკინის თიოციანატის წითელ შეფერადებას:

$$[Fe(NCS)_2]^{3-} + 6F^- \rightarrow 6NCS^- + [FeF_6]^{3-}$$

ნატრიუმის ფტორიდი რაოდენობრივად განისაზღვრება გრავიმეტრიული მეთოდით, ტყვიის ქლორიდთან ურთიერთქმედების შედეგად წარმოქმნილი ნალექის მიხედვით:

$$NaF + PbCl_2 \rightarrow PbFCl\downarrow + NaCl$$

ტაბლეტებში ნატრიუმის ფტორიდს რაოდენობრივად საზღვრავენ პოტენციომეტრიული ტიტვრის მეთოდით ფტორიდული და ვერცხლის ქლორიდიანი ელექტროდებით. ნატრიუმის ფტორიდის რაოდენობას გამოიანგარიშებენ საკალიბრო გრაფიკით.

ინახება სინათლისა და სინამისაგან მოფრთხილებით, გამოიყენება ორგანიზმში ფტორის დეფიციტის დროს სტომატოლოგიაში. ხელს უწყობს კბილის ემალის გამაგრებას, იწენს ბაქტერიოციდულ მოქმედებას.

ბარიუმის სულფატი რენტგენოსკოპიისთვის
Barii sulfas pro roentgeno – $BaSO_4$

ბარიუმი ბუნებაში გავრცელებულია მინერალების – ბარიტისა $BaSO_4$ და ვიტერიტის – $BaCO_3$-სახით.

მედიცინაში ბარიუმის სულფატს იყენებენ რენტგენოსკოპიისთვის.

ბარიუმის სულფატს ღებულობენ შემდეგნაირად: მინერალს გარდაქმნიან ხსნად მარილად – ბარიუმის ქლორიდად, შემდეგ კი მისი

ხსნარიდან დალექავენ ბარიუმის სულფატს. ბარიუმის ქლორიდის მისაღებად იყენებენ როგორც ბარიტს, ისე ვიტერიტს.

ბარიტს წინასწარ გამოწვავენ ნახშირთან ერთად და დაამუშავებენ ქლორწყალბადმჟავათი:

$$BaSO_4 + 2C \rightarrow BaS + 2CO_2\uparrow$$

$$BaS + 2HCl \rightarrow BaCl_2 + H_2S\uparrow$$

ვიტერიტისგან ბარიუმის ქლორიდს ღებულობენ ქლორწყალბადმჟავით დამუშავების შედეგად:

$$BaCO_3 + 2HCl \rightarrow BaCl_2 + CO_2\uparrow + H_2O$$

მიღებული ბარიუმის ქლორიდის ხსნარზე მოქმედებენ ნატრიუმის ან მაგნიუმის სულფატით:

$$BaCl_2 + Na_2SO_4 \rightarrow BaSO_4\downarrow + 2NaCl$$

ბარიუმის სულფატი უნდა იყოს მაღალდისპერსიული. დისპერსიულობის ხარისხის ამაღლების მიზნით აუცილებელია ავიღოთ საწყისი ნივთიერებების განზავებული, შემთბარი ხსნარები და ბარიუმის ქლორიდის ხსნარი ნელ-ნელა ჩავასხათ ნატრიუმის ან მაგნიუმის სულფატის ხსნარში. დისპერსიულობის ხარისხის გაზრდას აღწევენ აგრეთვე დამცველი კოლოიდების თანაობით (სელის თესლის ლორწოვანი გამონახარში და სხვ.). პროცესი უნდა მიმდინარეობდეს ნეიტრალურ არეში, ვინაიდან pH-ის სიდიდის გაზრდისას მკვეთრად ნელდება ნალექის წარმოქმნა. მიღებულ ბარიუმის სულფატის ნალექს რეცხავენ წყლით საწყისი პროდუქტების – ბარიუმის ქლორიდისა და სულფატიონების სრულ მოცილებამდე.

ბარიუმის სულფატი წვრილი, ფხვიერი, უსუნო, უგემო, არ იხსნება წყალში, განზავებულ მჟავებსა და ტუტეებში, ორგანულ გამხსნელებში.

იდენტიფიკაციას ახდენენ ბარიუმისა და სულფატ-იონის მიხედვით, ამისათვის ბარიუმის სულფატს გადაიყვანენ კარბონატში ნატრიუმის კარბონატის ხსნართან დულილით:

$$BaSO_4 + Na_2CO_3 \rightarrow BaCO_3\downarrow + Na_2SO_4$$

ნალექს ფილტრავენ და ფილტრატში განსაზღვრავენ სულფატიონს. კარბონატის ხსნართან დულილის შედეგად მიღებულ ნალექს დაამუშავებენ ქლორწყალბადმჟავით:

$$BaCO_3 + 2HCl \rightarrow BaCl_2 + CO_2\uparrow + H_2O$$

ხსნარს ფილტრავენ, რათა მოსცილდეს რეაქციაში ჩაურთველი ბარიუმის კარბონატი, ფილტრატს კი უმატებენ განზავებულ გოგირდმჟავას, რათა დაადგინონ ბარიუმის იონის არსებობა:

$$BaCl_2 + H_2SO_4 \rightarrow BaSO_4\downarrow + 2HCl$$

კეთილხარისხოვნების დადგენის დროს განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა მასში სულფიდების, ბარიუმის ხსნადი მარილებისა და წყალში უხსნადი, მაგრამ მჟავებში ხსნადი ბარიუმის კარბონატის მინარევების შემცველობას. ბარიუმის ხსნადი მარილები იწვევს მძიმე მოწამვლას.

ბარიუმის სულფატი არ უნდა შეიცავდეს რკინის, მძიმე ლითონების, დარიშხანის, ფოსფატების მინარევებს ფარმაკოპეით დასაშვებ ნორმებზე მეტი რაოდენობით. ფარმაკოპეა მოითხოვს დისპერსიულობის ხარისხის განსაზღვრას. ამისთვის განსაზღვრული მოცულობის საზომ ცილინდრში მოათავსებენ 5 გ ფხვნილის და 50 მლ წყლის ნარევს და ამოწმებენ დალექვის სისწრაფეს.

თუ პრეპარატი გულდასმით არის გამოკვლეული სიწმინდესა და კეთილხარისხოვნებაზე ფარმაკოპეის შესაბამისად, მას რაოდენობრივად არ საზღვრავენ, თუმცა ცალკეულ შემთხვევაში რაოდენობრივი შემცველობა შეიძლება განსაზღვრონ იონცვლითი ქრომატოგრაფიული მეთოდით: ობიექტს ახურებენ 70-80°-ზე იონცვლით სორბენტთან. ბარიუმის იონი ადსორბირდება, ხოლო გამოყოფილი გოგირდმჟავის ეკვივალენტურ რაოდენობას ტიტრავენ ნატრიუმის ტუტით.

აფთიაქი ბარიუმის სულფატს რენტგენოსკოპიისთვის დებულობს ქარხნიდან ორმაგად შეფუთულ 100 გ-იან პაკეტებში, რომელსაც შემოხვეული აქვს პერგამენტის ქაღალდი, გარედან კი – ჩვეულებრივი ქაღალდი, რომელზეც აღნიშნულია გამოშვების თარიღი, ქარხნის სახელწოდება და შემოწმების შედეგები. არ შეიძლება პაკეტების შენახვა კარბონატების გვერდით.

იყენებენ კუჭის ან ნაწლავების რენტგენოსკოპიული გამოკვლევის დროს წყლიანი სუსპენზიის სახით. სუსპენზიას ამზადებენ უშუალოდ გამოყენების წინ.

კალციუმის და მაგნიუმის ნაერთები

კალციუმი და მაგნიუმი ფართოდ არის გავრცელებული ბუნებაში სხვადასხვა ნაერთის სახით. კალციუმს შეიცავს კირქვა, ცარცი და მარმარილო, რომლებიც კალციუმის კარბონატის ბუნებრივი სახეცვლილებებია. კალციუმი გვხვდება აგრეთვე თაბაშირისა – $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ და ფოსფორიტის – $Ca_3(PO_4)_2$ სახით. საქართველოში კალციუმის ქლორიდის წყაროებია (ლუგელა და ოქუმის წყარო).

მაგნიუმი, ისევე როგორც კალციუმი, გვხვდება უფრო ხშირად კარბონატების სახით, მინერალების: დოლომიტი – $MgCO_3 \cdot CaCO_3$ და მაგნეზიტი $MgCO_3$. მაგნიუმის მარილებს შეიცავს აგრეთვე ნიადაგი, ბუნებრივი წყალი, განსაკუთრებით – ზღვის წყალი.

მაგნიუმი და კალციუმი დიდ როლს ასრულებს ორგანიზმის ცხოველქმედების პროცესში. კალციუმს შეიცავს კბილები, ძვლები, ნერვული ქსოვილები, კუნთები, სისხლი. კალციუმის იონები აძლიერებს ჩონჩხისა და გულის კუნთების შეკუმშვის ძალას, აუცილებელია ძვლის ქსოვილის ჩამოყალიბებისა და სისხლის მიმოქცევის პროცესისთვის. კალციუმის იონების კონცენტრაციის შემცირება სისხლში იწვევს კუნთების აღზნებადობას, კრუნჩხვებს, კალციუმის მარილების ხსნარები ამცირებს ალერგიული მდგომარეობით გამოწვეულ ქავილს, ამიტომ ანტიალერგიულ საშუალებად არის მიჩნეული.

მაგნიუმს შეიცავს ქლოროფილი, იგი მონაწილეობს ფოტოსინთეზის პროცესში. ფიზიოლოგიური მოქმედებით მაგნიუმი კალციუმის ანტაგონისტია. მაგნიუმის მარილები იწვევს ნარკოზსა და დამბლას, კალციუმის მარილები ხსნის ამ მოვლენებს.

კალციუმის ნაერთებიდან მედიცინაში გამოყენებულია კალციუმის ქლორიდი და გამომწვარი კალციუმის სულფატი, ხოლო მაგნიუმის ნაერთებიდან – მაგნიუმის ჟანგი, მაგნიუმის ფუძე კარბონატი და მაგნიუმის სულფატი.

კალციუმის ქლორიდის მიღება შეიძლება კალციუმის კარბონატის ქლორწყალბადმჟავით დამუშავებით:

$$CaCO_3 + 2HCl \rightarrow CaCl_2 + CO_2\uparrow + H_2O$$

წარმოქმნილი ნახშირორჟანგი აქროლდება და დარჩენილი ხსნარიდან გამოკრისტალდება $CaCl_2 \cdot 6H_2O$.

ბუნებრივი კალციუმის კარბონატი შეიცავს მაგნიუმისა და რკინის მინარევებს, რომლებიც ქლორწყალბადმჟავით დამუშავებისას გარდაიქმნებიან მაგნიუმისა და რკინის მარილად $MgCl_2$ $FeCl_2$. ამ მარილისგან გაწმენდის მიზნით კალციუმის ქლორიდის ხსნარს გააჯერებენ აიროვანი ქლორით. ამ დროს ორვალენტიანი რკინის ქლორიდი იჟანგება სამვალენტიანამდე, შემდეგ რეაქციის არეში უმატებენ კალციუმის ჰიდროქსიდს:

$$2FeCl_3 + 3Ca(OH)_2 \rightarrow 2Fe(OH)_3\downarrow + 3CaCl_2$$
$$MgCl_2 + Ca(OH)_2 \rightarrow Mg(OH)_2\downarrow + CaCl_2$$

ხსნარს ფილტრავენ და ფილტრატიდან დააკრისტალებენ კალციუმის ქლორიდს.

გამომშვარ თაბაშირს ღებულობენ ბუნებრივი თაბაშირის – $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ გახურებით 130-150°-ზე. ამ დროს იგი კარგავს კრისტალიზაციური წყლის ნაწილს და გადადის ნახევარჰიდრატში – $CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$. ასეთი თაბაშირი გამოყენებულია მედიცინაში თაბაშირის სახვევისთვის. წყლის მცირე რაოდენობით დამატებისას იგი ისევ იერთებს წყალს, გადადის დიჰიდრატში და სწრაფად მყარდება.

ცხრილი 11

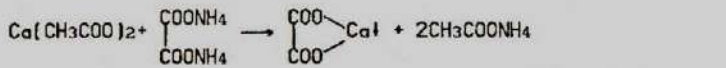
კალციუმის ნაერთების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ფორმულა	თვისებები	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია
Calcii chloridum- კალციუმის ქლორიდი	$CaCl_2 \cdot 6H_2O$	უფერო კრისტალებია, უსუნო, მომწარო-მლაშე გემოსი, ძლიერ ჰიგროსკოპული, ჰაერზე თხევადდება	წყალში ადვილად იხსნება, ხსნარს სუსტი მჟავა რეაქცია აქვს, იხსნება ეთანოლში

Calcii sulfas ustus Gypsum ustum- გამომშვარი კალციუმის სულფატი, ანუ გამომშვარი თაბაშირი	$CaSO_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O$	წვრილი, ამორფული, თეთრი ან მონაცრისფრო ფხვნილია	წყალში მცირედ იხსნება, ხსნარს ნეიტრალური რეაქცია ახასიათებს

განხილული ნაერთების იდენტიფიკაციისთვის ატარებენ რეაქციებს კალციუმის, ქლორისა და სულფატ-იონებზე.

კალციუმის იონზე ამონიუმის ოქსალატის დამატებით გამოიყოფა კალციუმის ოქსალატის თეთრი ფერის ნალექი, რომელიც იხსნება მინერალურ მჟავებში. რეაქციას ატარებენ ნეიტრალურ არეში ან ძმარმჟავას თანაობისას:



კალციუმის ქლორიდის ხსნარს უმატებენ ვერცხლის ნიტრატს. თეთრი ხაჭოსებრი ნალექის წარმოქმნა ცხადყოფს ქლორის იონის შემცველობას:

$$CaCl_2 + 2AgNO_3 \rightarrow 2AgCl\downarrow + Ca(NO_3)_2$$

გამომშვარი თაბაშირის ხსნარი ბარიუმქლორიდის ხსნართან იძლევა ბარიუმსულფატის თეთრი ფერის ნალექს:

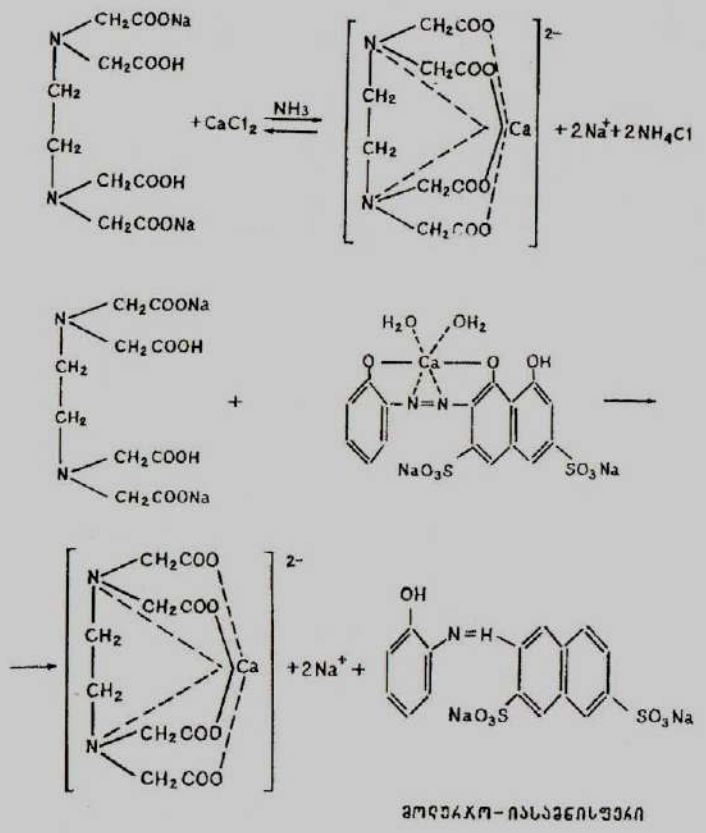
$$CaSO_4 + BaCl_2 \rightarrow BaSO_4\downarrow + CaCl_2$$

კალციუმის ქლორიდი არ უნდა შეიცავდეს სულფატების, მძიმე მეტალების, რკინის, ბარიუმის, ალუმინის, ფოსფატების, მაგნიუმის მარილების, თუთიის, დარიშხნის მინარევებს ეტალონზე მეტი რაოდენობით.

გამომშვარი თაბაშირის კეთილხარისხოვნება კი განისაზღვრება მისი წყლიანი ფაფის 5-10 წუთის განმავლობაში გამკვრივების უნარით.

კალციუმის ქლორიდს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ კომპლექსონომეტრიული მეთოდით. პრეპარატის ხსნარს ტიტრავენ ტრილონ ბ-ს ხსნარით ამიაკიანი ბუფერის თანაობისას (ინდიკატორი – ქრომოგენ ლურჯი ან ქრომოგენ შავი). კალციუმის იონი უფრო მტკიცედ უკავშირდება ტრილონ ბ-ს, ვიდრე ინდიკატორს. პრეპარატის

ხსნარზე ინდიკატორის დამატებისას იქმნება არამტკიცე კომპლექსური ნაერთი, რომელიც ეკვივალენტურ წერტილში იშლება ტრილონ ბ-ს გაელენით და წარმოიქმნება მტკიცე შიგაკომპლექსური ნაერთი. ამ დროს ხსნარი თავისუფალი ინდიკატორის შეფერვას (ლურჯი-იასამნისფერი) ღებულობს.



ეთილენდიამინტეტრაძმარმჟავას კალციუმის კომპლექსონატი

კალციუმის ქლორიდის რაოდენობრივი განსაზღვრა შეიძლება არგენტომეტრიული მეთოდით:

$$CaCl_2 + 2AgNO_3 \rightarrow 2AgCl\downarrow + Ca(NO_3)_2$$

რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ლიტერატურაში აღწერილია აგრეთვე ფოტომეტრიული, ფლუორომეტრიული და წონითი (ოქსალატური) მეთოდები. კალციუმის მარილები გამოყენებულია მედიცი-

ნაში: 1. კუჭ-ნაწლავიდან, ცხვირიდან, საშვილოსნოდან სისხლდენის შემჩერებელ საშუალებად, 2. ქირურგიაში სისხლის მიმოქცევის გასაძლიერებლად. 3. ალერგიული დაავადების დროს (ბრონქული ასთმა, ჭინჭრის ციება). 4. მაგნიუმის მარილებით მოწამვლისას.

პრეპარატი გამოდის ამპულებში (5-10 მლ) 10%-იანი ხსნარის სახით. გამოყენებულია ვენაში ინიექციების გზით (კუნთებში ან კანქვეშ შეყვანისას იწვევს ნეკროზს).

კალციუმის ქლორიდი შეუთავსებელია კარბონატებთან, სალიცილატებთან, სულფატებთან, ფოსფატებთან – გამოიყოფა ნალექი; ტყვიის, ვერცხლის მარილებთან წარმოიქმნება უხსნადი ქლორიდები; ბარბიტალ-ნატრიუმთან ბარბიტალის კალციუმის მარილის მცირედ ხსნადი ნალექი წარმოიქმნება. კალციუმის ქლორიდი ფარმაკოლოგიურად შეუთავსებელია: სულფანილამიდურ პრეპარატებთან ქვეითდება სისხლის მიმოქცევა; მაგნიუმის სულფატთან (ინიექციებში).

გამომწვარი თაბაშირი გამოყენებულია ქირურგიაში თაბაშირის სახვევის დასამზადებლად, აგრეთვე ორთოპედიულ სტომატოლოგიაში.

კალციუმის ქლორიდის ფხვნილის შენახვისას აუცილებელია გათვალისწინებული იქნას მისი ძლიერი ჰიგროსკოპულობა, ამიტომ პრეპარატს ინახავენ კარგად თავდახურულ, მოპარაფინებულ ქილებში.

გამომწვარი თაბაშირი ინახება ტენისაგან იზოლირებულად ქილებში, ან კასრებში.

მაგნიუმის ჟანგი – MgO მაგნიუმის შუძე კარბონატი – $3MgCO_3 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 3H_2O$, **მაგნიუმის სულფატი –** $MgSO_4 \cdot 7H_2O$.

აღნიშნული მაგნიუმის ნაერთების მისაღებად იყენებენ მინერალებს (მაგნეზიტს, დოლომიტს) აგრეთვე მაგნიუმის შემცველ ბუნებრივ წყალს.

მაგნიუმის ჟანგის მისაღებად ბუნებრივ მინერალურ წყალს დაამუშავებენ კალციუმის ჰიდროქსიდით, ამ დროს გამოიყოფა მაგნიუმის ჰიდროქსიდი, რომელსაც თერმული დამუშავებით გარდაქმნიან მაგნიუმის ჟანგად (500°-ზე):

$$MgCl_2 + Ca(OH)_2 \rightarrow CaCl_2 + Mg(OH)_2\downarrow$$
$$Mg(OH)_2 \rightarrow MgO + H_2O$$

მაგნიუმის ჰიდროქსიდს კარბონიზაციის (ნახშირორჟანგით გაჯერება) შედეგად გარდაიქმნიან მაგნიუმის ჰიდროკარბონატად:

$$Mg(OH)_2 + 2CO_2 \rightarrow Mg(HCO_3)_2$$

მაგნიუმის ჰიდროკარბონატის გახურებით მიიღება მაგნიუმის ფუძეკარბონატი:

$$4Mg(HCO_3)_2 \rightarrow 3MgCO_3 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 3H_2O + 5CO_2$$

მაგნიუმის ფუძე კარბონატის თერმული დამუშავებით 900-1000°-ზე მაგნიუმის ჟანგი მიიღება:

$$3MgCO_3 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 3H_2O \xrightarrow{t} 4MgO + 3CO_2 + 4H_2O$$

მაგნიუმის ფუძე კარბონატს ღებულობენ აგრეთვე მაგნიუმის სულფატის და ნატრიუმის კარბონატის ხსნარების ურთიერთქმედებით 70-80°-ზე. ფუძე მარილს გადააკრისტალებენ ხსნარიდან.

მაგნიუმის სულფატს ღებულობენ მაგნეზიტის გაცხელებით ჭარბ გოგირდმჟავასთან (ჭარბი მჟავა აუცილებელია მაგნიუმის ფუძე მარილის წარმოქმნის ასაცილებლად):

$$MgCO_3 + H_2SO_4 \rightarrow MgSO_4 + H_2O + CO_2$$

ცხრილი 12

მაგნიუმის ნაერთების შედგენილობა და თვისებები

ნომენკლატურა	ფორმულა	თვისებები	ხსნადობა, წყალ-ხსნარის რეაქცია
Magnesii Oxydum- მაგნიუმის ჟანგი, მაგნიუმის ოქსიდი	MgO	თეთრი, წვრილი, მსუბუქი, უსუნო ფხვნილია	არ იხსნება წყალში, ეთანოლში, იხსნება განზავებულ მჟავებში
Magnesii subcarbonas- მაგნიუმის ფუძეკარბონატი	$MgCO_3 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 3H_2O$	თეთრი, მსუბუქი, უსუნო, უგემო ფხვნილია	არ იხსნება წყალში, ეთანოლში, იხსნება განზავებულ მჟავებში
Magnesii sulfas- მაგნიუმის სულფატი	$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	უფერო პრიზმული კრისტალებია, ადვილად გამოქარწყლდება	იხსნება წყალში და ნეიტრალური რეაქციის ხსნარი წარმოიქმნება /pH-6,2-8,0/ არ იხსნება ეთანოლში

მაგნიუმის ჟანგისა და მაგნიუმის ფუძე კარბონატის იგივეობის დასადგენად მათ წინასწარ ხსნიან განზავებულ მჟავებში:

$$MgO + 2HCl \rightarrow MgCl_2 + H_2O$$

$$3MgCO_3 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 3H_2O + 8HCl \rightarrow 4MgCl_2 + 3CO_2 + 8H_2O$$

რეაქცია, რომელიც მიმდინარეობს მაგნიუმის ფუძე კარბონატის მინერალურ მჟავებში გახსნისას, ამავე დროს ამტკიცებს კარბონატიონის შემცველობას.

მაგნიუმის იონის დადგენის მიზნით მაგნიუმის მარილის ხსნარს უმატებენ ნატრიუმის ჰიდროფოსფატისა და ამიაკის ხსნარებს, გამოიყოფა მაგნიუმ-ამონიუმფოსფატის თეთრი კრისტალური ნალექი, რომელიც იხსნება მინერალურ მჟავებში:

$$MgCl_2 + Na_2HPO_4 + NH_3 \xrightarrow{NH_4Cl} MgNH_4PO_4\downarrow + 2NaCl$$

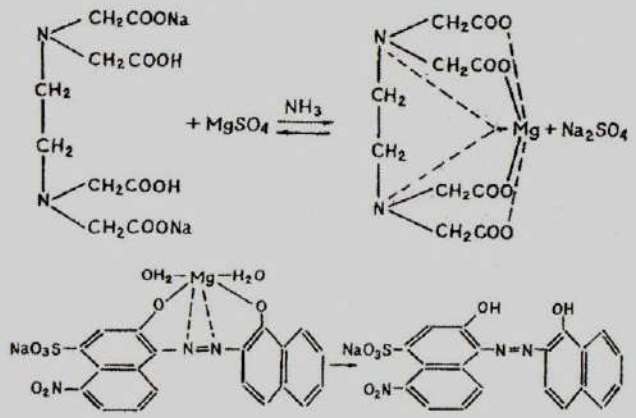
რეაქციის მიმდინარეობისას აუცილებელია ამონიუმის ქლორიდის დამატება, რათა ტუტე არეში მაგნიუმის ჰიდროქსიდის ამორფული ნალექი არ წარმოიქმნას, ამასთანავე ჭარბი ამონიუმის ქლორიდი აფერხებს მაგნიუმ-ამონიუმ-ფოსფატის ნალექის წარმოქმნას.

მაგნიუმის სულფატში სულფატ-იონს ადგენენ ბარიუმის ქლორიდის ხსნარის დამატებით, წარმოიქმნება ბარიუმის სულფატის თეთრი ფერის ნალექი:

$$MgSO_4 + BaCl_2 \rightarrow BaSO_4\downarrow + MgCl_2$$

მაგნიუმის პრეპარატები არ უნდა შეიცავდეს ქლორიდების, კალციუმის, რკინის, მძიმე ლითონების, დარიშხანის მინარევებს ფარმაკოპეით განსაზღვრულ ნორმაზე მეტი რაოდენობით. საინექციოდ გამოსაყენებელი მაგნიუმის სულფატი არ უნდა შეიცავდეს მანგანუმის მარილების მინარევს. ამ მინარევს ადგენენ პერმანგანატ-იონამდე დაჟანგვით და შემდგომ კოლორიმეტრიით.

მაგნიუმის პრეპარატებს ისევე, როგორც კალციუმისას, რაოდენობრივად განსაზღვრავენ კომპლექსონომეტრიული მეთოდით. ტიტრანტია ტრილონ-ბ, ამიაკიანი ბუფერის თანაობისას (ინდიკატორი ქრომოგენ შავი).



მოწითალო-იისფერი შეფერვა ლურჯი

მაგნიუმის ჟანგს და მაგნიუმის ფუძე კარბონატს მედიცინაში იყენებენ პერორალურად კუჭის წვენის მომატებული მჟავიანობის დროს.

მაგნიუმის სულფატი (ინგლისური მარილი) დიდი დოზით (10-30 გ) საფაღარათო საშუალებაა.

პარენტერული შეყვანისას 20-25%-იანი ხსნარების სახით პრეპარატი დამამშვიდებლად მოქმედებს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე, ამიტომ იყენებენ, როგორც სედაციურ, სპაზმოლიზურ საშუალებას.

მაგნიუმის სულფატი შეუთავსებელია კალციუმის მარილებთან – წარმოიქმნება წყალში უხსნადი თაბაშირი; მწვავე ტუტეებთან – წარმოიქმნება ჰიდროქსიდის ნალექი; კარბონატებთან – დაილექება მაგნიუმის ფუძე კარბონატი. საინიექციო ხსნარებში მაგნიუმის სულფატი შეუთავსებელია დიბაზოლთან; ბარბიტალ ნატრიუმთან – გამოიყოფა ნალექი.

ინახავენ კარგად თავდახურულ ჭურჭელში.

მაგნიუმის ჟანგი ურთიერთმქმედებს ჰაერში არსებულ ნახშირორჟანგთან, ტენთან და წარმოიქმნება მაგნიუმის კაბრონატი და მაგნიუმის ჰიდროქსიდი:

$$MgO + CO_2 \rightarrow MgCO_3$$
$$MgO + H_2O \rightarrow Mg(OH)_2$$

მაგნიუმის კარბონატი შენახვისას თანდათანობით გარდაიქმნება მჟავე მარილად:

$$MgO + H_2O + 2CO_2 \rightarrow Mg(HCO_3)_2$$

მაგნიუმის სულფატი არამჭიდროდ თავდახურულ ჭურჭელში შენახვისას თანდათან კარგავს კრისტალიზაციურ წყალს.

ბორის ნაერთები

პერიოდული სისტემის მესამე ჯგუფის ელემენტებიდან მედიცინაში გამოყენებულია ბორის ნაერთები.

ბორი პირველად მიიღეს ფრანგმა მკვლევარებმა გეი-ლუსაკმა და ლუი ტენარმა 1808 წელს. ეს ელემენტი ფართოდაა გავრცელებული ბუნებაში მინერალების სახით. ბორის შემცველი მნიშვნელოვანი მინერალებია: ბორის მჟავა (სასოლინი) – H_3BO_3; ბორაქსი – $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$; კერნიტი – $Na_2B_4O_7 \cdot 4H_2O$; ბოროკალციტი – $CaB_4O_7 \cdot 4H_2O$; აშარიტი – $B_2O_3 \cdot 2MgO \cdot H_2O$ და სხვ.

ბორის ნაერთებიდან მედიცინაში გამოყენებულია ბორის მჟავა და ნატრიუმის ტეტრაბორატი როგორც ანტისეპტიკური საშუალებები: **H_3BO_3, $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$**.

ამ ნაერთების მიღების ძირითადი წყაროა ბუნებრივი მინერალები, რომლებიც ან თვითონ შეიცავენ ბორის მჟავას (სასოლინი) და ნატრიუმის ტეტრაბორატს (ბორაქსი, კერნიტი) ან იშლებიან, რის შედეგადაც ეს ნივთიერებები წარმოიქმნება.

ბორის მჟავას მრეწველობაში ღებულობენ აშარიტის მადანზე გოგირდმჟავის მოქმედებით – 100-110°-ზე:

$$B_2O_3 \cdot 2MgO \cdot H_2O + 2H_2SO_4 \rightarrow 2MgSO_4 + 2H_3BO_3$$

მიღებული ნარევიდან ბორის მჟავას გამოყოფენ ან მისი აქროლებით 400-500°-ზე ან მაგნიუმის სულფატის გამომარილებით.

ბორის მჟავას, ჩვეულებრივ ღებულობენ ბორაქსის ან ბოროკალციტის დაშლით ცხელი ქლორწყალბადმჟავის ხსნარით:

$$Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O + 2HCl \rightarrow 4H_3BO_3 + 2NaCl + 5H_2O$$
$$CaB_4O_7 \cdot 4H_2O + 2HCl + H_2O \rightarrow 4H_3BO_3 + CaCl_2$$

ფილტრატს აცივებენ და ბორის მჟავას გადააკრისტალებენ.

ნატრიუმის ტეტრაბორატს ღებულობენ ბორის მჟავასა ან მინერალ ბოროკალციტზე ნატრიუმის კარბონატის ხსნარის მოქმედებით:

$$4H_3BO_3 + Na_2CO_3 \rightarrow Na_2B_4O_7 + CO_2\uparrow + 6H_2O$$

$$CaB_4O_7 + Na_2CO_3 \rightarrow Na_2B_4O_7 + CaCO_3\downarrow$$

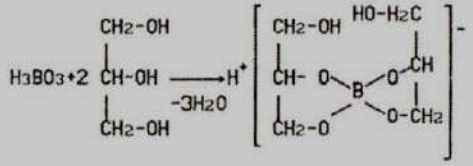
ბორის მჟავას კრისტალების გახურებისას იგი თანდათან კარგავს წყალს და წარმოქმნის ჯერ მეტაბორმჟავას, 100°-ზე მეტად გახურებით კი – ტეტრაბორმჟავას, რომელიც შემდგომი გახურებით კარგავს წყალს და ბორის ჟანგი წარმოიქმნება:

$$H_3BO_3 \xrightarrow[-H_2O]{100^\circ} HBO_2$$

$$4HBO_2 \xrightarrow[-H_2O]{180^\circ} H_2B_4O_7 \xrightarrow{-H_2O} B_2O_3$$

ბორის მჟავა ნახშირმჟავასა და გოგირდწყალბადმჟავაზე სუსტი მჟავაა. მწვავე ბუტეებით მისი განეიტრალების დროს წარმოიქმნება ტეტრაბორმჟავას მარილები – ტეტრაბორატები, ოშვიათად მეტაბორმჟავას მარილები – მეტაბორიტები.

ბორის მჟავა და ბორატები ქმნის მდგრად კომპლექსებს პოლიოქსინაერთებთან, ამის შედეგად ბორის მჟავას მჟავური თვისებები ძლიერდება. ამის მაგალითია გლიცერინთან ერთფუძიანი კომპლექსური მჟავის წარმოქმნა:



მჟავური თვისებების გაძლიერების გამო წარმოქმნილი გლიცერობორმჟავა შეიძლება დაუყოვნებლივ გაიტიტროს ტუტით. კომპლექსნაერთების წარმოქმნის რეაქციები გამოყენებულია ბორის მჟავის რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის.

ბორის ნაერთების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური ფორმულა	თვისებები	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია
Acidum boricum-ბორის მჟავა	H_3BO_3	უფერო, მბრწყინავი კრისტალებია ან წვრილი კრისტალური ფხვნილია, შეხებით ცხიმიანის შთაბეჭდილებას ტოვებს, უსუნოა	ძნელად იხსნება წყალში, ადვილად – ცხელ წყალში. წყალხსნარს სუსტი მჟავა რეაქცია ახასიათებს, იხსნება ეთანოლში, გლიცერინში
Natrii tetraboras-ნატრიუმის ტეტრაბორატი	$Na_2B_4O_7{\cdot}10H_2O$	უფერო, გამჭვირვალე კრისტალები ან თეთრი კრისტალური ფხვნილია. ადვილად გამოჭარწყლდება	იხსნება წყალში, ადვილად იხსნება ცხელ წყალში. წყალხსნარს ტუტე რეაქცია ახასიათებს. იხსნება გლიცერინში. არ იხსნება ეთანოლში.

ნატრიუმის ტეტრაბორატის წყალხსნარს ტუტე რეაქცია აქვს (ჰიდროლიზის გამო):

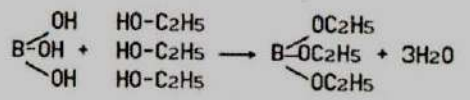
$$Na_2B_4O_7 + 7H_2O \rightleftarrows 4H_3BO_3 + 2NaOH$$

ძლიერი მჟავების მოქმედებით მიმდინარეობს ნეიტრალიზაცია:

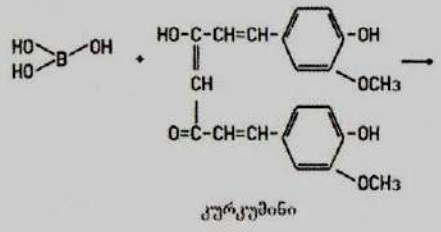
$$Na_2B_4O_7 + 2HCl + 5H_2O \rightarrow 4H_3BO_3 + 2NaCl$$

ეს რეაქცია გამოყენებულია ნატრიუმის ტეტრაბორატის იდენტიფიკაციისა და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის.

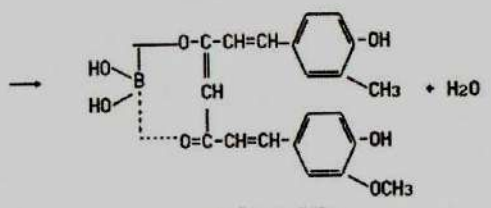
ბორის შემცველი ნაერთების იგივეობის დასადგენი ზოგადი რეაქციაა ბოროეთილის ეთერის წარმოქმნა, რომელიც მწვანედ შემორკალული ალით იწვის. ბოროეთილის ეთერს წარმოქმნის ბორის მჟავის სპირტიანი ხსნარი, შემჟავებული ქლორწყალბადმჟავით:



ბორის ნაერთების იდენტიფიკაციას ახდენენ აგრეთვე კურკუმის ქაღალდით, რომელიც ქლორწყალბადმჟავით შემჟავებული ბორის მჟავის 1:50 ხსნარით დასველების და შემდგომ გაშრობისას ვარდისფრად ან მურა-წითლად იფერება. თუ შემდეგ შევასველებთ ამიაკის ხსნარით, ქაღალდი მიიღებს მომწვანო-შავ ფერს. დადგენილია, რომ კურკუმში შემავალი აცეტილაცეტონის ნაწარმი – კურკუმინი (დიფერულოილმეთანი) ენოლური ფორმით ურთიერთქმედებს ბორის მჟავასთან და წარმოქმნის ეთერის ტიპის შეფერილ შიგაკომპლექსურ ნაერთს:



კურკუმინი



როზოციანინი

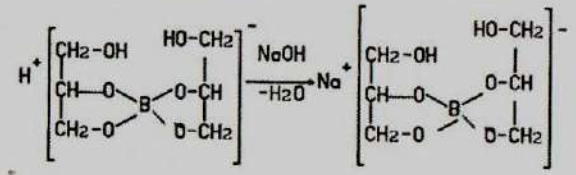
ამ რეაქციების გარდა, ნატრიუმის ტეტრაბორატი იძლევა ნატრიუმის იონის დამახასიათებელ რეაქციებს.

პრეპარატებში არ უნდა იყოს რკინის, მძიმე მეტალების, სულფატების, დარიშხნის მინარევები სახელმწიფო ფარმაკოპეით დაშვებულ ნორმებზე მეტი რაოდენობით.

ბორის მჟავის რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის გამოიყენება ბორის მჟავის გლიცერინიანი ხსნარის მჟავური თვისებები და ნატრიუმის ტეტრაბორატის წყალხსნარების ტუტე თვისებები. ბორის მჟავა რომ პირდაპირ ტუტით გაიტიტროს, წარმოიქმნება ნატრიუმის მეტაბორატი, რომელიც წყალხსნარებში ძლიერ ჰიდროლიზდება:

$$H_3BO_3 + NaOH \rightarrow NaBO_2 + 2H_2O$$
$$NaBO_2 + 2H_2O \leftarrow H_3BO_3 + NaOH$$

ჰიდროლიზის შედეგად ხსნარს ტუტე რეაქცია ექნება უფრო ადრე, ვიდრე გაიტიტრება ბორის მჟავა, რაც რაოდენობრივ განსაზღვრაში მოგვცემს ცდომილებას. ამიტომ სახელმწიფო ფარმაკოპეა მოითხოვს ბორის მჟავას გლიცერინიანი ხსნარის გატიტვრას. ვინაიდან დიგლიცერინბორმჟავა ძლიერი ელექტროლიტია, იგი შეიძლება საკმაო სიზუსტით გაიტიტროს ტუტით (ინდ. ფენოლფტალეინი).



ნატრიუმის ტეტრაბორატის რაოდენობრივი განსაზღვრა ხდება ნეიტრალიზაციით (ინდ. მეთილნარინჯი):

$$Na_2Br_4O_7 \cdot 10H_2O + 2HCl \rightarrow 4H_3BO_3 + 2NaCl + 5H_2O$$

ბორის მჟავა და ნატრიუმის ტეტრაბორატი ანტისეპტიკური თვისებებით ხასიათდებიან. მათ იყენებენ გარეგანი ხმარებისთვის 1-4%-იანი წყალხსნარების სახით, აგრეთვე საცხების, მისაფრქვევი პუდრის სახით. ბორის მჟავას ადრე იყენებდნენ საკვები პროდუქტების კონსერვაციისთვის, რაც ამჟამად აკრძალულია ბორის მჟავის ტოქსიკური თვისებების გამო.

ბორის მჟავას შენახვა განსაკუთრებულ პირობებს არ მოითხოვს, ნატრიუმის ტეტრაბორატი კი უნდა ინახებოდეს კარგად თავდახურულ ჭილებში, რათა არ გამოქარწყლდეს.

ალუმინის ჰიდროქსიდი – Aluminii hydroxydum

$Al(OH)_3$ ან $A_2O_3 \cdot nH_2O$

ალუმინის ჰიდროქსიდს ღებულობენ ალუმინის სულფატის და ამიაკის ხსნარის ურთიერთქმედებით.

$$Al_2(SO_4)_3 + 6NH_3 + H_2O \rightarrow 2Al(OH)_3 \downarrow + 3(NH_4)_2SO_4$$

დალექავენ 60°-ზე და აშრობენ 40°-ზე.

ცნობილია 4 კრისტალური მოდიფიკაცია და ამორფული (გელისებრი).

თანამედროვე შეხედულებით ალუმინის ჰიდროქსიდის წარმოქმნა მიმდინარეობს სქემით:

$$Al(H_2O)_6^{3+} + H_2O \rightarrow [Al(H_2O)_5OH]^{2+} + H_2O^+$$

$$2[Al(H_2O)_4(OH)_2]^+ + nH_2O \rightarrow Al_2O_3 \cdot nH_2O + 2H_3O^+$$

ალუმინის ჰიდროქსიდის სრული დალექვა ხდება pH=5 დროს.

ალუმინის ჰიდროქსიდი თეთრი ფერის ამორფული ფხვნილია. წყალსა და ეთანოლში პრაქტიკულად უხსნადია. გაცხელებით იხსნება განზავებულ მჟავეებსა და ტუტის ხსნარში.

$$Al(OH)_3 + 3HCl \rightarrow AlCl_3 + 3H_2O$$

$$Al(OH)_3 - NaOH \rightarrow Na[Al(OH)_4]$$

როგორც ჩანს, ალუმინის ჰიდროქსიდი ამფოტერული ნაერთია. ალუმინის იონი შეიძლება აღმოვაჩინოთ პიროლიზის რეაქციით. ამისათვის ალუმინის ჰიდროქსიდის ფვხნილს ასველებენ კობალტის ნიტრატის ხსნარით და ნარევს ავარვარებენ ფაიფურის ბრძმედში. ნალღობი ლურჯად იფერება ალუმინატკობალტის ტენარის ლურჯას წარმოქმნის გამო – $(Co(AlO_2)_2$.

ალუმინის იონის იდენტიფიკაციისათვის იყენებენ აგრეთვე ალიზარინს. ამ დროს წარმოიქმნება ალიზარინის ალუმინატის წითელი შეფერადება. სიწმინდის რეაქციები უნდა ჩატარდეს ქლორიდებზე, სულფატებზე, მძიმე მეტალებზე, ამონიუმის მარილებზე, დარიშხანზე.

ფარმაკოპეა მოითხოვს გამოკვლევას გამანეიტრალებელ უნარზე, რომლის არსი იმაში მდგომარეობს, რომ რამდენ მლ 0,05 მოლ ქლორწყალბადმჟავას გაანეიტრალებს 1გ ალუმინის ჰიდროქსიდი. რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის ფარმაკოპეაში მოწოდებულია კომპლექსონომეტრიული მეთოდი. ლიტერატურაში აღწერილია აგრეთვე გრავიმეტრიული მეთოდი. ამისათვის ალუმინის ჰიდროქსიდს ავარვარებენ:

$$2Al(OH)_3 \xrightarrow{t^0} Al_2O_3 + 3H_2O$$

ინახება მჭიდროდ თავდახურულ ჭურჭელში. გამოიყენება როგორც ანტაციდური საშუალება.

ბისმუთის, თუთიის, ვერცხლისა და სპილენძის ნაერთები

ბისმუთის, თუთიის, ვერცხლისა და სპილენძის შენაერთები მიეკუთვნება მძიმე ლითონთა ნაერთებს. მათ მსგავსი ფარმაკოლოგიური მოქმედება აქვთ.

მძიმე ლითონებს ახასიათებს ე.წ. ოლიგოდინამიკური (ბერძნ. Oligos – მცირე, Dinamus – ძალა) მოქმედება, ე.ი. მეტად უმნიშვნელო რაოდენობა რომ ბაქტერიის კულტურაში შევიტანოთ, ლითონის ნატეხის ირგვლივ ბაქტერიები არ გამრავლდებიან, წარმოიქმნება სტერილური ზონა. მძიმე ლითონთა ოლიგოდინამიკურმა მოქმედებამ პრაქტიკული გამოყენება ჰპოვა ჰიგიენაში სასმელი წყლის გაწმენდის (გაუსნებოვნების) მიზნით, რასაც აღწევენ მოცერცხლილი სილის ფილტრებში წყლის გატარებით. ე.წ. ვერცხლიან წყალს იყენებენ ზოგიერთი წამლის სტაბილიზაციისთვის, განსაკუთრებით თვალის წვეთების ეარგისობის ვადის გახანგრძლივებისთვის და ა.შ.

მძიმე ლითონების იონები პროტოპლაზმური შხამებია. მათი ნაერთები ადგილობრივ ქსოვილებზე მოქმედებისას უერთდება ცილებს და ალბუმინატები წარმოიქმნება. მძიმე ლითონებთან წარმოქმნილი ალბუმინატები ილექება ხსნარში. ამის მიხედვით მძიმე ლითონთა ნაერთების მოქმედებაც განსხვავებულია: მთრიმლავი, გამღიზიანებელი ან მომწველი. ასეთი მოქმედების გამო მძიმე ლითონების პრეპარატები მედიცინაში გამოყენებულია, როგორც ანტისეპტიკური და მთრიმლავი საშუალებები. ძლიერი ბაქტერიოციდული თვისებებით გამოირჩევა ვერცხლის ნიტრატი, აგრეთვე სპილენძის სულფატი. გარდა მძიმე ლითონის კათიონისა, ბაქტერიციდულ ეფექტს ამჟღავნებენ ჩამოთვლილ მარილთა ჰიდროლიზის პროდუქტებიც.

ბისმუთის ნაერთები

ბუნებაში მცირედაა გავრცელებული. მისი ბუნებრივი ნაერთებია ბისმუთის ჟანგმიწა – Bi_2O_3 და ბისმუთის კრიალა Bi_2S_3. ბისმუთის არაორგანული ნაერთებიდან მედიცინაში გამოყენებულია ბისმუთის ფუძენიტრატი.

Bismuthi subnitras 

ბისმუთის ფუძენიტრატს ღებულობენ მინარევებისგან განთავისუფლებული ლითონური ბისმუთის დაჟანგვით კონცენტრებული აზოტმჟავით:

$$Bi + 4HNO_3 \rightarrow Bi(NO_3)_3 + 2H_2O + NO$$

ბისმუთის ნიტრატის ხსნარი მდუღარე წყალში განიცდის ჰიდროლიზს და ბისმუთის ფუძენიტრატის უხსნადი მარილი წარმოიქმნება:

$$Bi(NO_3)_3 + 3H_2O \rightarrow O{=}Bi{-}O{-}Bi\begin{matrix}OH\\NO_3\end{matrix}\downarrow$$

ნალექს რეცხავენ წყლით, ფილტრავენ და აშორებენ 30°-ზე. ბისმუთის ფუძენიტრატის ქიმიური შედგენილობა არ არის მუდმივი. მოყვანილი ფორმულა ყველაზე მეტად შეესაბამება ფარმაკოპეის სტანდარტს, თუმცა მასში შეიძლება მოხვდეს ბისმუთის ნიტრატის ჰიდროლიზის შედეგად წარმოქმნილი სხვა ფუძე მარილთა მინარევები: ანჰიდრიდული – $Bi\begin{matrix}O\\NO_3\end{matrix}$ ჰიდრატირებული

ბისმუთილის ჰიდროქსიდისა და ბისმუთილის ნიტრატის ნარევი $Bi\begin{matrix}O\\NO_3\end{matrix}$ და სხვ. ამასთანავე პრეპარატი ახდენს მცირე რაოდენობის ბისმუთის ნიტრატის – $Bi(NO_3)_3$ და ბისმუთის ჰიდროქსიდის – $Bi(OH)_3$ ადსორბირებას.

პრეპარატი თეთრი, ამორფული ან წვრილკრისტალური ფხვნილია, პრაქტიკულად უხსნადია წყალსა და სპირტში, თუმცა წყლით შესველების შემდეგ ლურჯი ლაკმუსის ქაღალდს აწითლებს. რადგან მიმდინარეობს ჰიდროლიზი და აზოტმჟავა და ბისმუთის ჰიდროქსიდი წარმოიქმნება:

$$O{=}Bi{-}O{-}Bi\begin{matrix}OH\\NO_3\end{matrix} + H_2O \rightarrow HNO_3 + 2Bi\begin{matrix}O\\OH\end{matrix}$$

ბისმუთის ფუძენიტრატი იხსნება მჟავებში. ამ დროს საშუალო მარილიდან პრეპარატის მიღების შებრუნებული პროცესი მიმდინარეობს:

$$O{=}Bi{-}O{-}Bi\begin{matrix}OH\\NO_3\end{matrix} + 5HNO_3 \rightarrow 2Bi(NO_3)_3 + 3H_2O$$

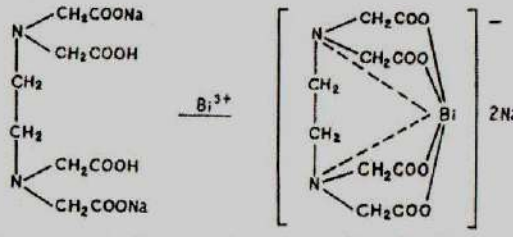
იგივეობის დადგენის მიზნით ფხვნილს გაახურებენ, ამ დროს ნიტრატი იშლება და მურა ყვითელი ორთქლი (აზოტის ორჟანგი) და ყვითელი ნაშთი (ბისმუთის ჟანგი) წარმოიქმნება:

$$4O{=}Bi{-}O{-}Bi\begin{matrix}OH\\NO_3\end{matrix} \xrightarrow{t} 4Bi_2O_3 + 2H_2O + 4NO_2 + O_2$$

მინერალურ მჟავაში პრეპარატის ხსნარზე ნატრიუმის სულფიდის დამატებისას გამოიყოფა ბისმუთის სულფიდის მოყავისფრო – შავი ნალექი:

$$2Bi(NO_3)_3 + 3Na_2S \rightarrow Bi_2S_3\downarrow + 6NaNO_3$$

ბისმუთის ფუძე ნიტრატი არ უნდა შეიცავდეს ტყვიის, ბარიუმის, კარბონატების, ვერცხლის, ქლორიდების, სულფატების, დარიშხანის მინარევებს ფარმაკოპეით დასაშვებ ნორმაზე მეტი ოდენობით.



რაოდენობრივად განსაზღვრავენ კომპლექსონომეტრიული მეთოდით. ბისმუთის ფუძენიტრატის აზოტმჟავიან ცხელ ხსნარს ტიტრავენ ტრილონ ბ ტიტრიანი ხსნარით (ინდიკატორი პიროკატექინ იისფერი).

ვინაიდან პრეპარატის შედგენილობა არ არის მუდმივი, რაოდენობრივ შემცველობას გაიანგარიშებენ ბისმუთის ოქსიდის მიხედვით, რომელიც უნდა იყოს 79-82%-ის რაოდენობით.

ბისმუთის ფუძენიტრატი გამოყენებულია, როგორც მთრიმლავი და ანტისეპტიკური საშუალება კუჭ-ნაწლავის დაავადებების დროს, აგრეთვე გარეგანი ხმარებისთვის.

საცხში ბისმუთის ფუძე ნიტრატი შეუთავსებელია ტანინთან, რეზორცინთან, ნატრიუმის სალიცილატთან – გამოიყოფა ლითონური ბისმუთი. ამიტომ ასეთი საცხი განსაკუთრებული ტექნოლოგიური პროცესის შედეგად უნდა მოამზადონ.

ინახავენ კარგად თავდახურულ ჭურჭელში სინათლისგან დაცულ ადგილზე. ტენისა და სინათლის მოქმედებით იგი ჰიდროლიზდება და აზოტმჟავა და აზოტის ჟანგეულები წარმოიქმნება.

თუთიის ნაერთები

თუთია ფართოდაა გავრცელებული ბუნებაში მინერალური სფალერიტის – (ZnS) სახით. მიაჩნიათ, რომ თუთიის შემცველი სხვა მინერალები სფალერიტის დაჟანგვის პროდუქტებია: ცინკიტი – ZnO,

გოსლარიტი – $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$; სმიტსონიტი (თუთიის შპატი) – $ZnCO_3$ და სხვ.

სახელმწიფო ფარმაკოპეაში მოცემულია თუთიის ორი არაორგანული ნაერთი: თუთიის ჟანგი – ZnO, თუთიის სულფატი – $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$.

მათი მიღების ძირითადი წყაროა მინარევებისგან გასუფთავებული მეტალური თუთია.

თუთიის სულფატი მიიღება თუთიაზე განზავებული გოგირდმჟავის მოქმედებით.

$$Zn + H_2SO_4 \rightarrow ZnSO_4 + H_2\uparrow$$

თუთიის სუფლატის ხსნარი ნატრიუმის კარბონატთან გაცხლებით წარმოქმნის თუთიის კაბრონატის ნალექს. მას რეცხავენ სულფატ-იონების მოშორების მიზნით, აშრობენ და გამოწვავენ 300°-ზე თუთიის ოქსიდის მიღებამდე:

$$5ZnSO_4 + 5Na_2CO_3 + 3H_2O \rightarrow 2ZnCO_3 \cdot 3Zn(OH)_2\downarrow + 5Na_2SO_4 + 3CO_2$$

$$2ZnCO_3 \cdot 3Zn(OH)_2 \xrightarrow{300^\circ} 5ZnO + 2CO_2 + 3H_2O$$

ცხრილი 14

თუთიის ნაერთების თვისებები

ნომენკლატურა	ფორმულა	აღწერა	ხსნადობა, წყალ-ხსნარის რეაქცია
Zinci oxydum- თუთიის ოქსიდი	ZnO	თეთრი ან მოყვითალო ამორფული ფხვნილია	არ იხსნება წყალსა და სპირტში, იხსნება მჟავათა და ტუტეთა ხსნარებში, ამიაკის ხსნარში
Zinci sulfas- თუთიის სულფატი	$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	უფერო გამჭვირვალე კრისტალები ან წვრილ-კრისტალური ფხვნილია, ჰაერზე გამოქარწყლდება, 280°-ზე კი მთლიანად კარგავს საკრისტალიზაციო წყალს	ადვილად იხსნება წყალში, წყალ-ხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს. სპირტში არ იხსნება

თუთიის ოქსიდი ამფოტერული თვისებისაა. განზავებულ მინერალურ მჟავებში გახსნისას თუთიის ჟანგი ქმნის მარილებს, ჭარბი რაოდენობის მწვავე ტუტის ხსნართან კი – ცინკატებს:

$$Na_2ZnO_2 \xleftarrow{NaOH} Zn(OH)_2 \xleftarrow{NaOH} ZnO \xrightarrow{H_2SO_4} ZnSO_4$$

თუთიის ოქსიდი იხსნება აგრეთვე ამიაკის ხსნარში კომპლექსნაერთის წარმოქმნით:

$$Zn(OH)_2 + 4NH_4OH \rightarrow [Zn(NH_3)_4](OH)_2 + 4H_2O$$

იგიეენობის რეაქციების ჩატარებამდე თუთიის ოქსიდი გადაჰყავთ მარილში განზავებული გოგირდმჟავის მოქმედებით. ორივე ნაერთი იძლევა თუთიის იონისთვის დამახასიათებელ რეაქციებს. თუთიის-იონის არსებობას დაადგენენ თუთიის სულფიდის თეთრი ნალექის წარმოქმნით, რომელიც არ იხსნება ძმარმჟავაში და ადვილად იხსნება განზავებულ ქლორწყალბადმჟავაში:

$$ZnSO_4 + Na_2S \rightarrow ZnS\downarrow + Na_2SO_4$$

ეს რეაქცია განასხვავებს თუთიას სხვა მძიმე მეტალებისგან, რომლებიც ქმნიან შავი ფერის სულფიდებს.

თუთიის მარილთა ხსნარები იძლევა თეთრი ფერის ლაბისებრ ნალექს კალიუმის ჰექსაციანოფერატის (II) ხსნართან:

$$ZnSO_4 + K_4[Fe(CN)_6] \rightarrow K_2Zn[Fe(CN)_6]\downarrow + K_2SO_4$$

ნალექი არ იხსნება მჟავებში, იხსნება ტუტეებში. თუთიის სულფატი იძლევა სულფატ-იონის დამახასიათებელ რეაქციას.

თუთიის ოქსიდი გახურებისას ყვითლდება, გაცივებისას კი დებულობს პირვანდელ შეფერვას. ეს სპეციფიკური თვისება, განპირობებული თუთიის ჟანგის კრისტალების ცალმხრივი დეფორმაციით, საშუალებას იძლევა განვასხვავოთ იგი სხვა ოქსიდებისა და მარილებისგან.

არ უნდა შეიცავდეს ქლორიდების, ნიტრატების, რკინის, მძიმე ლითონების, დარიშხანის მინარევებს ფარმაკოპეით დაშვებული ნორმაზე მეტი რაოდენობით.

თუთიის ნაერთებს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ კომპლექსონომეტრიული მეთოდით, კალციუმის და მაგნიუმის იონების რაოდენობრივი განსაზღვრის ანალოგიურად. ტიტრანტად გამოყენებულია

ტრილონ ბ, ამიაკური ბუფერის თანაობისას (ინდიკატორი – ქრომოგენ შავი).

ინახავენ კარგად თავდახურულ ჭურჭელში, რადგან თუთიის ოქსიდი ჰაერიდან შთანთქავს ნახშირორჟანგს და გარდაიქმნება კარბონატად:

$$ZnO + CO_2 \rightarrow ZnCO_3$$

თუთიის სულფატი ჰაერზე კარგავს საკრისტალიზაციო წყალს. თუთიის სულფატის ხსნარები შენახვისას იშლერეგა ფუძე მარილის წარმოქმნის გამო:

თუთიის ოქსიდი გამოყენებულია გარეგანი ხმარებისათვის, როგორც მთრიმლავი, სადეზინფექციო საშუალება კანის დაავადებების დროს, ხმარობენ მოსაფრქვევი ჰუდრის, პასტის, საცხის, სუსპენზიის სახით.

თუთიის სულფატი მცირე კონცენტრაციით (0,1-0,25%) გამოყენებულია მთრიმლავ და ანტისეპტიკურ საშუალებად ოფთალმოლოგიურ, ოტორინოლარინგოლოგიურ და უროლოგიურ პრაქტიკაში.

ვერცხლის ნიტრატი

ვერცხლი ცნობილი იყო ჩვენს წელთაღრიცხვამდე 3000 წლით ადრე ეგვიპტეში, ჩინეთში, ირანში.

ვერცხლის არაორგანული ნაერთებიდან მედიცინაში გამოყენებულია ვერცხლის ნიტრატი.

ვერცხლის ნიტრატი – Argenti nitras – $AgNO_3$ მიიღება მეტალურ ვერცხლზე ჭარბი აზოტმჟავის მოქმედებით. ამ დროს ვერცხლი იჟანგება და მარილი წარმოიქმნება:

$$3Ag + 4HNO_3 \rightarrow 3AgNO_3 + 2H_2O + NO\uparrow$$

მიღებულ ვერცხლის ნიტრატს მინარევებისგან გაწმენდის მიზნით დალექავენ ქლორწყალბადმჟავით ვერცხლის ქლორიდის სახით:

$$AgNO_3 + HCl \rightarrow AgCl\downarrow + HNO_3$$

ვერცხლის ქლორიდს გარეცხავენ და თუთიის ფხვნილით აღადგენენ ლითონურ ვერცხლამდე:

$$2AgCl + Zn + H_2SO_4 \rightarrow 2Ag + ZnSO_4 + 2HCl$$

შემდეგ ისევ მიიღებენ ვერცხლის ნიტრატს უკვე გასუფთავებული ლითონური ვერცხლის და აზოტმჟავას ურთიერთქმედებით. ახორციელებენ მიღებული ხსნარის კონცენტრირებას, წარმოქმნილ რისტალებს რეცხავენ წყლით და აშრობენ სიბნელეში.

სინათლის მოქმედებით, განსაკუთრებით ორგანული ნივთიერებების თანაობისას, ვერცხლის ნიტრატიდან აღდგება ლითონური ვერცხლი, რის შედეგადაც კრისტალები გამუქდება:

$$AgNO_3 \rightarrow Ag\downarrow + NO\uparrow + O_2$$

გამოირჩევა კრისტალების დამახასიათებელი ფორმით. რისტალები გამჭვირვალეა, ფირფიტების ან თეთრი ცილინდრული ჩხირების ფორმის, უსუნო, ადვილად იხსნება წყალში, წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს, ეთანოლში ძნელად იხსნება.

ვერცხლის ნიტრატის იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია ლითონურ ვერცხლამდე აღდგენისა და კომპლექსნაერთების წარმოქმნის თვისებები: ვერცხლის ნიტრატის ამიაკური ხსნარის გაცხელებით ფორმალდეჰიდთან ვერცხლი აღდგება:

$$AgOH + 2NH_3 \rightarrow [Ag(NH_3)_2]OH$$

$$AgNO_3 + NH_4OH \rightarrow AgOH + NH_4NO_3$$

$$2\left[Ag(NH_3)_2\right]OH + HC\overset{O}{\underset{H}{<}} \longrightarrow 2Ag + HCOONH_4 + 3NH_3 + H_2O$$

ვერცხლის იონის დადგენა შეიძლება იმავე რეაქციით, რომელიც გამოყენებულია ქლორის იონის დადგენისთვის:

$$AgNO_3 + HCl \rightarrow AgCl\downarrow + HNO_3$$

ვერცხლის ქლორიდის ნალექი იხსნება ამიაკის ხსნარში და კომპლექსნაერთი წარმოიქმნება:

$$AgCl + 2NH_4OH \rightarrow \left[Ag(NH_3)_2\right]Cl + 2H_2O$$

ნიტრატ-იონს აღგენენ დიფენილამინთან რეაქციით ან რკინის სულფატის დაჟანგვით:

$$2FeSO_4 + 2HNO_3 + H_2SO_4 \rightarrow Fe_2(SO_4)_3 + 2H_2O + 2NO_2\uparrow$$

ვერცხლის ნიტრატი არ უნდა შეიცავდეს ბისმუთის, ტყვიისა და სპილენძის მინარევებს.

ვერცხლის ნიტრატის რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეა გვთავაზობს როდანომეტრიულ მეთოდს.

$$AgNO_3 + NH_4CNS \rightarrow AgCNS + NH_4NO_3$$

ტიტრანტის – ამონიუმის როდანიდის ჭარბი რაოდენობა ურთიერთქმედებს ინდიკატორთან (რკინაამონიუმის შაბი), ეკვივალენტურ წერტილში ხსნარი შეფერადდება მოწითალო-ვარდისფრად:

$$3NH_4CNS + FeNH_4(SO_4)_2 \rightarrow Fe(CNS)_3 + 2(NH_4)_2SO_4$$

ვერცხლის ნიტრატი გამოყენებულია მედიცინაში გარეგანი ხმარებისთვის, როგორც ანტისეპტიკური, ძლიერი ბაქტერიოციდული საშუალება. უნიშნავენ 1-2%-იანი წყალხსნარების სახით თვალისა და კანის დაავადებების სამკურნალოდ (აუცილებელია კონცენტრაციის საგულდაგულო კონტროლი).

ვერცხლის ნიტრატი შეუთავსებელია ქლორიდებთან, ბრომიდებთან, იოდიდებთან, არსენატებთან, ბორატებთან, კარბონატებთან – გამოიყოფა ნალექი; კოდეინთან – გამოიყოფა ვერცხლის ჟანგის ნალექი; ადრენალინთან – ჟანგავს მას და შეფერილი პროდუქტები წარმოიქმნება; ანტიბიოტიკებთან – ახდენს მათ ინაქტივაციას; აღმდგენ ნივთიერებებთან ხსნარებსა და საცხებში ხდება ურთიერთდაშლა და ლითონური ვერცხლი წარმოიქმნება. როგორც ჩანს ვერცხლის ნიტრატს რთული წამლის ფორმა არ შეიძლება შეიცავდეს.

ინახავენ ა კარადაში მილესილსაცობიან ფერად ქილაში, ბნელ ადგილზე, რათა აიცილონ ლითონური ვერცხლის აღდგენა.

სპილენძის სულფატი

სპილენძი ცნობილია უძველესი დროიდან. იგი ბუნებაში გვხვდება როგორც თვითნაბადი, ასევე მინერალების სახით.

სპილენძის არაორგანული ფარმაკოპეული პრეპარატია სპილენძის სულფატი.

სპილენძის სულფატი – Cupri sulfas – $CuSO_4 \cdot 5H_2O$

ღებულობენ ლითონური სპილენძზე განზავებული გოგირდმჟავის მოქმედებით მჟანგავის თანაობისას:

$$2Cu + 2H_2SO_4 + O_2 \rightarrow 2CuSO_4 + 2H_2O$$

მჟანგავად შეიძლება არა ჰაერის ჟანგბადის, არამედ სუფთა აზოტმჟავის გამოყენება:

$$3Cu + 3H_2SO_4 + 2HNO_3 \rightarrow 3CuSO_4 + 2NO + 4H_2O$$

მიღებულ ხსნარს ააორთქლებენ მშრალ ნაშთამდე წყლისა და აზოტის ჟანგეულის მოცილების მიზნით.

სპილენძის სულფატი ლურჯი კრისტალებია ან ლურჯი, კრისტალური, უსუნო ფხვნილია, რომელსაც ლითონის გემო აქვს. ჰაერზე ნელა გამოქარწყლდება, რაც იწვევს კრისტალების შეფერვის ინტენსივობის შემცირებას. კრისტალიზაციური წყლის სრული დაკარგვა იწვევს პრეპარატის გაუფერულებას. სპილენძის სულფატი ადვილად იხსნება წყალში და წარმოქმნის მჟავა რეაქციის ხსნარებს. იგი პრაქტიკულად უხსნადია სპირტში.

იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია სპილენძის თვისება – ნელა აღდგეს ნაერთებიდან. ფარმაკოპეაში აღმდგენად მოწოდებულია რკინის ფირფიტა ან ლურსმანი, რომელიც სპილენძის სულფატის ხსნართან შეხებისას იფარება მეტალური სპილენძის წითელი ფენით:

$$CuSO_4 + Fe \rightarrow FeSO_4 + Cu$$

სპილენძის სულფატის იგივეობის დასადგენად გამოყენებულია აგრეთვე სპილენძის უნარი წარმოქმნას კომპლექსნაერთი ამიაკის ხსნართან. ამიაკის მოქმედებით სპილენძის სულფატის ხსნარიდან ჯერ გამოიყოფა ცისფერი ნალექი:

$$2CuSO_4 + 2NH_4OH \rightarrow Cu(OH)_2SO_4\downarrow + (NH_4)_2SO_4$$

ნალექი ნელა იხსნება ჭარბ რეაქტივში და მუქი ლურჯი კომპლექსნაერთი წარმოიქმნება:

$$Cu_2(OH)_2SO_4 + (NH_4)_2SO_4 + 6NH_3 \rightarrow 2[Cu(NH_3)_4]SO_4 + 2H_2O$$

იძლევა აგრეთვე დამახასიათებელ რეაქციას სულფატიონზე:

$$CuSO_4 + BaCl_2 \rightarrow BaSO_4\downarrow + CuCl_2$$

პრეპარატში არ უნდა იყოს ქლორიდების, რკინის, მძიმე მეტალების მინარევები ფარმაკოპეით დაშვებულ ნორმაზე მეტი რაოდენობით.

სპილენძის სულფატს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ იოდომეტრული მეთოდით:

$$2CuSO_4 + 4KJ \rightarrow 2CuJ_2\downarrow + 2K_2SO_4$$
$$2CuJ_2 \rightarrow 2CuJ + J_2$$

$$2CuSO_4 + 4KJ \rightarrow 2CuJ + J_2 + 2K_2SO_4$$

გამოყოფილ იოდს ტიტრავენ ნატრიუმის თიოსულფატით:

$$J_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaJ + Na_2S_4O_6$$

რაოდენობრივი განსაზღვრა შესაძლებელია აგრეთვე კომპლექსონომეტრიული მეთოდით.

სპილენძის სულფატს იყენებენ გარეგანი ხმარებისთვის, როგორც ანტისეპტიკურ, მთრიმლავ და მომწველ საშუალებას ხსნარების სახით ოფთალმოლოგიურ და უროლოგიურ პრაქტიკაში.

სპილენძის სულფატი შეუთავსებელია კარბონატებთან, ფოსფატებთან, ტეტრაბორატებთან – წარმოიქმნება უხსნადი ნაერთები; იოდიდებთან გამოიყოფა თავისუფალი იოდი.

ინახავენ ბ კარადაში, კარგად თავდახურულ ჭურჭელში, რათა არ დაიკარგოს საკრისტალიზაციო წყალი, რაც გამოიწვევს წამლის ფორმებში კონცენტრაციის გაზრდას.

რკინის ნაერთები

რკინა ბუნებაში გავრცელებულია უმთავრესად მინერალების სახით: მაგნიტური რკინაქვა (მაგნეტიტი) – Fe_3O_4; წითელი რკინაქვა (ჰემატიტი) – Fe_2O_3; რკინის შპატი (სიდერიტი) – $FeCO_3$; რკინის კოლჩედანი (პირიტი) – FeS და სხვ. ი შვიათად გვხვდება თვითნაბადი რკინა – ფერიტი.

რკინა და მისი პრეპარატები აძლიერებს სისხლმბადი ორგანოების მოქმედების უნარს, ამიტომ მედიცინაში იყენებენ სხვადასხვა მიზეზით გამოწვეული ანემიის დროს.

მედიცინაში გამოყენებულია: აღდგენილი რკინა, რკინის (II) სულფატი და ფეროცერონი.

აღდგენილი რკინა მიიღება რკინის (II) სულფატის ხსნარის ელექტრო-ქიმიური აღდგენით ან რკინის (III) ოქსიდის აღდგენით. რკინის ოქსიდის წყალბადით აღდგენის პროცესი მიმდინარეობს ორ სტადიად: 300°-ზე მიიღება რკინის (II III) ოქსიდი, 700°-ზე კი – წარმოიქმნება აღდგენილი რკინა:

$$3Fe_2O_3 + H_2 \xrightarrow{300^\circ} 2Fe_3O_4 + H_2O$$

$$Fe_3O_4 + 4H_2 \xrightarrow{700^\circ} 3Fe + 4H_2O$$

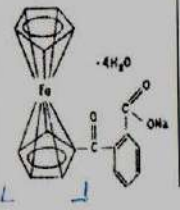
რკინის (II) სულფატი მიიღება აღდგენილ რკინაზე ცხელი, განზავებული გოგირდმჟავის მოქმედებით:

$$Fe + H_2SO4 + FeSO_4 + H_2$$

ხსნარს ააორთქლებენ და მიღებულ კრისტალებს აშრობენ 30°-ზე.

ცხრილი 17

რკინის და მისი ნაერთების აგებულება, თვისებები

ნომენკლატურა	ფორმულა	აღწერა	ხსნადობა, წყალ-ხსნარის რეაქცია
Ferrum reductum- აღდგენილი რკინა	Fe	წვრილი ნაცრისფერი ან მუქი ნაცრისფერი მბრწყინავი ფხვნილია, მაგნიტით მიიზიდება.	არ იხსნება წყალსა და ორგანულ გამხსნელებში იხსნება განზავებულ მჟავებში
Ferri (II) sulfas- რკინის (II) სულფატი	$FeSO_4 \cdot 7H_2O$	ღია ცისფერ-მომწვანო ან ღია გამჭვირვალე კრისტალებია, ან მწვანე კრისტალური ფხვნილია. ჰაერზე გამოქარწყლდება	წყალში ნელა იხსნება, ცხელ წყალში უკეთ. წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს. არ იხსნება ეთანოლში.
Ferroceronum- ფეროცერონი, ორთოკარბოქსიბენზოილფეროცენის ნატრიუმის მარილი		მუქი ნარინჯისფერი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, მწარე გემოსი	იხსნება წყალში, წყალხსნარს სუსტი ტუტე რეაქცია აქვს, ძნელად იხსნება სპირტში

აღდგენილი რკინის იდენტიფიკაციისა და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის მას წინასწარ გარდაქმნიან რკინის (II) მარილად განზავებული მჟავას მოქმედებით:

$$Fe + 2HCl \rightarrow FeCl_2 + H_2 \uparrow$$

რკინის არაორგანულ ნაერთებში რკინის (II) კათიონის დადგენა შესაძლებელია კალიუმის ჰექსაციანოფერატთან (III) რეაქციით, რომლის შედეგად მიიღება მწვანე-მოლურჯო ნალექი:

$$3Fe^{2+} + 2[Fe(CN)_6]^{3+} \rightarrow Fe_3[Fe(CN)_6]_2\downarrow + 2K^+$$

რკინის (II) სულფატში სულფატ-იონის არსებობას დაადგენენ ბარიუმის ქლორიდის ხსნართან თეთრი ფერის ნალექის წარმოქმნით:

$$FeSO_4 + BaCl_2 \rightarrow BaSO_4\downarrow + FeCl_2$$

ფეროცერონი იძლევა სამვალენტიანი რკინის დამახასიათებელ რეაქციას კალიუმის ჰექსაციანოფერატთან (III). რეაქციის ჩატარებამდე აუცილებელია გახურება კონცენტრირებული აზოტმჟავას ხსნართან:

$$Fe^{3+} + K_4[Fe(CN)_6] \rightarrow FeK[Fe(CN)_6] + 3K^+$$

ფეროცერონის იდენტიფიკაციისთვის გამოიყენებულია აგრეთვე რეაქცია ტყვიის აცეტატის ხსნართან. ამ დროს გამოიყოფა მოყავისფრო-ვარდისფერი ნალექი (ორთო-კარბოქსიბენზოილფეროცენი).

კეთილხარისხოვნების დადგენის მიზნით სახელმწიფო ფარმაკოპეა მოითხოვს მათში მინარევების განსაზღვრას. რკინის არაორგანულ პრეპარატებში არ უნდა იყოს დარიშხანის, მძიმე ლითონების მინარევები; ადდგენილი რკინა არ უნდა შეიცავდეს სულფიდების, ნახშირის, სილიციუმის მინარევებს; ფეროცერონში არ უნდა იყოს ორვალენტიანი რკინის ნაერთები, რაც დადგინდება კალიუმის ფერიციანიდის ხსნართან რეაქციით. ადდგენილ რკინაში სილიციუმისა და ნახშირის მინარევების დადგენის მიზნით პრეპარატს გახსნიან ქლორწყალბადმჟავაში. გაუხსნელი ნაშთი არ უნდა იყოს 1%-ზე მეტი.

სულფიდების მინარევის დასადგენად ადდგენილ რკინაზე მოქმედებენ ქლორწყალბადმჟავათი. რეაქციის შედეგად გამოყოფილმა აირმა არ უნდა გააშავოს ტყვიის აცეტატის ხსნარში დასველებული ქაღალდი:

$$Pb(CH_3COO)_2 + H_2S \rightarrow PbS + 2CH_3COOH$$

რკინის არაორგანულ პრეპარატებში სპილენძის მარილების მინარევს ადგენენ მათ ქლორწყალბადმჟავაში ხსნარზე ამიაკის ხსნარის დამატებით. მინარევის არსებობის შემთხვევაში ფილტრატს ექნება ლურჯი ფერი:

$$2CuCl_2 + 8NH_3 \rightarrow 2[Cu(NH_3)_4Cl_2]$$

იგივე ფილტრატი თუთიის მინარევის შემცველობის შემთხვევაში კალიუმის ჰექსაციანოფერატის (II) ხსნართან წარმოქმნის თეთრი ფერის ნალექს:

$$Zn^{2+} + K_4[Fe(CN)_6] \rightarrow K_2Zn[Fe(CN)_6] + 2K^+$$

რკინის არაორგანულ ნაერთებს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ პერმანგანომეტრიული მეთოდით, რომელიც დაფუძნებულია კალიუმის პერმანგანატის საშუალებით ორვალენტიანი რკინის იონების დაჟანგვაზე სამვალენტიანი რკინის იონებად. ადდგენილ რკინას კი წინასწარ გახსნიან განზავებულ გოგირდმჟავაში:

$$Fe + H_2SO_4 \rightarrow FeSO_4 + H_2$$

$$10FeSO_4 + 8H_2SO_4 + 2KMnO_4 \rightarrow 5Fe_2(SO_4)_3 + K_2SO_4 + 2MnSO_4 + 8H_2O$$

ფეროცერონს რაოდენობრივად ვსაზღვრავენ იოდომეტრიული მეთოდით. წინასწარ დააშუშაებენ კონცენტრირებული გოგირდმჟავით და პერჰიდროლით:

$$Fe_2(SO_4)_3 + 2KJ \rightarrow 2FeSO_4 + K_2SO_4 + J_2$$

$$J_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaJ + Na_2S_4O_6$$

ინახავენ კარგად თავდახურულ ნარინჯისფერ ქილებში მშრალ, გრილ ადგილას. არასწორი შენახვისას მოსალოდნელია ადდგენილი რკინის დაჟანგვა; რკინის (II) სულფატის გამოქარწყლება ან ტენიან ჰაერზე მისი დაჟანგვა და ფუძე მარილის წარმოქმნა. რკინის (II) სულფატი ლღება თავისივე კრისტალიზაციურ წყალში 64°-ზე.

რკინის პრეპარატებს მედიცინაში იყენებენ რკინის დეფიციტით გამოწვეული ანემიის კომპლექსური თერაპიის ჩასატარებლად.

პლატინის კომპლექსური ნაერთები

მედიცინაში გამოყენებულია სამკურნალო ნივთიერებანი: პლატინი და ცისპლატინი. ისინი წარმოადგენენ პლატინის კომპლექსურ ნაერთებს, რომელთაც გააჩნიათ სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტივობა. ანტიბლასტომური ეფექტი ახასიათებს ცის-იზომერებს.

პლატინი – Platin $[Pt(NH_2OH)_2Cl_2]$, ცის-დიქლორო-ბის-ჰიდროქსილამინ-პლატინი (II). წვრილკრისტალური ფხვნილია ღია-ყვითლიდან მწვანე ელფერამდე.

ცისპლატინი – Cisplatin [$Pt(NH_3)_2 Cl_2$], ცის-დიქლოროდიამინპლატინი (II).

კრისტალური ფხვნილია ყვითელიდან მოყვითალო-ნარინჯისფრამდე.

პლატინი და ცისპლატინი იხსნება წყალში და ნატრიუმის ქლორიდის იზოტონურ ხსნარში, უხსნადია ეთანოლში. იგივეობას ატარებენ თერმული დაშლით. ამისათვის მათ ახურებენ 270°-მდე. ჯერ შავდება, ხოლო შემდეგ იშლება.

ფარმაკოპეის სტატია პლატინის იგივეობისათვის გვირჩევს ინფრაწითელი სპექტრის გადაღებას და მის შედარებას სტანდარტის სპექტრთან.

ცისპლატინის იდენტიფიკაციისათვის იღებენ მისი 0,1%-იანი ხსნარის ულტრაიისფერ სპექტრს, შთანთქმის მაქსიმუმი უნდა იყოს 301 ნმ, მინიმუმი 246 ნმ, მხარი 276-დან 284 ნმ. პლატინს იგივე გამხსნელში შთანთქმის მინიმუმი აქვს 253 ნმ და მაქსიმუმი 272 ნმ.

ორივე ნაერთის იგივეობისათვის რეკომენდებულია მეტალური პლატინის გამოყოფის რეაქცია, რომელიც მიმდინარეობს ჰიდრაზინის სულფატთან და ნატრიუმის ჰიდროქსიდთან გაცხელებით:

$$[Pt(NH_2OH)_2 Cl_2] + H_2N - NH_2 \cdot H_2SO_4 \xrightarrow{2NaOH} Pt + N_2 + 2NH_2OH + 2HCl + Na_2SO_4 + 2H_2O$$

ცისპლატინის შემთხვევაში ნალექი წარმოიქმნება ჭიანჭველმჟავის თანაობისას.

$$[Pt(NH_3)_2 Cl_2] + HCOOH \rightarrow Pt + 2NH_4Cl + CO_2 + N_2$$

ფილტრატში აღმოაჩენთ ქლორ-იონს.

პლატინი იძლევა დამახასიათებელ რეაქციას ქლორ-იონზე.

ცისპლატინი თუთიის ფხვნილთან და ნატრიუმის ჰიდროქსიდთან გაცხელებით გამოყოფს ამიაკს. პლატინი თიოშარდოვანასთან და ძმარმჟავასთან გაცხელებით ყვითლად შეიფერება.

სისუფთავეს ადგენენ ქრომატოგრაფიული მეთოდით სორბენტის თხელ ფენაზე, სილუფოლის ფირფიტაზე, დეტექტირებისათვის იყენებენ იოდის ორთქლს. არ უნდა შეიცავდეს ტრანს იზომერებს. სისუფთავეს ადგენენ მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდით, სტანდარტული ნიმუშის გამოყენებით.

რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის პლატინისა და ცისპლატინისათვის ფარმაკოპეის სტატია იყენებს ორ მეთოდს. პირველია გრავიმეტრიული მეთოდი, ორთავესათვის. იგი ემყარება ობიექტის გავარვარებას კვარცის ბრძმედში 800°-ზე, ნაშთის წონას ამრავლებენ გადამთვლელ კოეფიციენტზე, რომელიც მოცემულია ფარმაკოპეის სტატიაში.

მეორე მეთოდია ტიტრიმეტრიული. ამ მეთოდით გაიტიტრება ქლორიდ-იონი, რომელიც წარმოიქმნება პლატინის იგივეობის რეაქციის შედეგად ფოლგარდის მეთოდით. ცისპლატინთან ტუტის მოქმედებით გამოიყოფა ამიაკი, რომელსაც გამოხდიან და გატიტრავენ აციდიმეტრიულად.

გამოიყენება, როგორც სიმსივნის საწინააღმდეგო საშუალება.

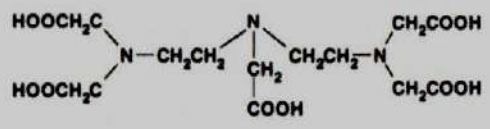
გამოშვებულია ამპულებში ლიოფილური ფხვნილის სახით საინიექციოდ.

ინახება ა კარადაში, სინათლისაგან მოფრთხილებით არა უმეტეს 10° ტემპერატურაზე. ტრანსპორტირება – ინსტრუქციის შესაბამისად.

მასთან მუშაობა ტარდება ამწოვ კარადაში, რეზინის ხელთათმანებით, რესპირატორით.

გადოლინის კომპლექსური ნაერთები

გადოლინი ლანთანიდების ქვეჯგუფის ელემენტია, იგი ქმნის კომპლექსურ ნაერთს – 3-აზაპენტამეთილენდიამინ N, N, N′, N′-3-პენტაძმარმჟავასთან (დიეთი-ლენტრიამინოპენტაძმარმჟავა):

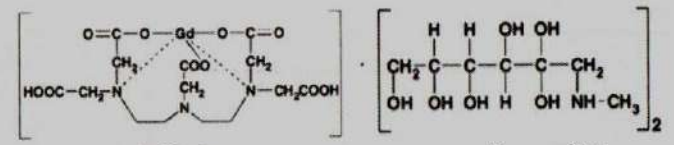


წარმოქმნილი კომპლექსი – გადოპენტატი წარმოქმნის მარილს მეგლუმინის ორ მოლეკულასთან.

გადოდიამიდი წარმოადგენს კომპლექსურ ნაერთს [N, N-ბის [-2-[(კარბოქსიმეთილ)-მეთილკარბამოილ] მეთილ] გლიცინატი (3-) გადოლინიუმი].

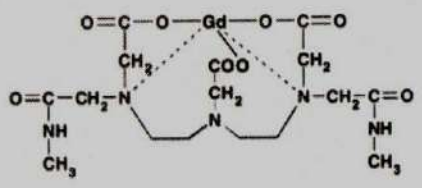
მედიცინაში გამოყენებულია მაგნევისტი და გადოდიამიდი – საინექციო ხსნარის სახით.

მაგნევისტი – Magnevist



გადოპენტატი მაგლიუმინი

გადოდიამიდი – Gadodiamid (ომნისკანი)



გადოდიამიდი

მაგნევისტი წყალხსნარია, გამჭვირვალე, pH=6,9-7,9. გადოდიამიდი წყალხსნარია, გამჭვირვალე, უფერო, pH=6,0-7,0.

იდენტიფიკაცია ხდება სპექტროფოტომეტრიულად ულტრაიისფერ უბანში ეტალონთან შედარებით, აგრეთვე სორბენტის თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფირებით სტანდარტული ნიმუშის თანაობისას.

სიწმინდეზე გამოკვლევა ტარდება ქრომატოგრაფიული მეთოდებით სორბენტის თხელ ფენაზე და მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიით.

სიწმინდე დგინდება: ატომურ ადსორბციული სპექტრომეტრიის მეთოდით, პოლარიმეტრიულად და მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიით.

რაოდენობითი განსაზღვა ხდება მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიით. ოსმოსურობა ისაზღვრება ოსმომეტრიული მეთოდით, pH – პოტენციომეტრიულად.

ხსნარი უნდა იყოს სტერილური.

ინახება ოთახის ტემპერატურაზე, სინათლისაგან და რენტგენის სხივებისაგან მორიდებით. გამოიყენება ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსული ტომოგრაფიის მეთოდის გამოყენების დროს. გამოშვებულია ამპულებში – საინექციო ხსნარის სახით.

რადიოაქტიური იზოტოპების შემცველი პრეპარატები (რადიოფარმაცევტული პრეპარატები)

რადიოაქტივობა 1896 წელს აღმოაჩინა ფრანგმა მეცნიერმა ანრი ბეკერელმა 1898 წელს პოლონელმა ფიზიკოსებმა მარია სკლადოვსკაია-კიურიმ და მისმა მეუღლემ პიერ კიურიმ აღმოაჩინეს ახალი ქიმიური ელემენტი – რადიუმი, რომლის ატომები თავისთავად იშლებოდა და ასხივებდა სხივურ ენერგიას.

რადიოაქტივობა არასტაბილური, ცვალებადი, ერთი ქიმიური ელემენტის ატომგულის უნარია – თავისთავად გარდაიქმნას სხვა უცვლელ სტაბილურ ატომგულად. ატომგულის ასეთ გარდაქმნას რადიოაქტიური გარდაქმნა ეწოდება, ხოლო თვით ატომს – რადიოაქტიური, ანუ რადიოზოტოპი.

რადიოაქტიურ გარდაქმნას თან სდევს გამოსხივება. α-სხივები დადებითად დამუხტული ჰელიუმის ატომების ბირთვების ნაკადია; β-სხივები – ელექტრონების β^- ან პოზიტრონების β^+ ნაკადი; γ-სხივები კი, რენტგენის სხივების მსგავსად მოკლეტალღიანი ფოტონების ნაკადი.

რადიოაქტიური ნივთიერებები გარეგანი ზემოქმედებისას ან შიგნით მიღების დროს იწვევს ორგანიზმის ნორმალური სასიცოცხლო პროცესების დარღვევას. განსაკუთრებით ტოქსიკურია α-გამოსხივების უნარის მქონე იზოტოპები; β-გამოსხივება 100-ჯერ უფრო ნაკლებად ტოქსიკურია ორგანიზმისათვის. ამასთან, γ-გამოსხივება ხასიათდება მაღალი შეღწევადობის უნარით, იგი აღწევს 1 მ სისქის ბეტონში, მაშინ როცა α-გამოსხივება ვერ გადის ჩვეულებრივი ქაღალდის ფურცელშიც კი. γ-გამომსხივებლებს აქვს უნარი ჩაითვისონ ბიოლოგიურ სითხეებში შემავალი ელემენტებისგან (კალციუმი, ნატრიუმი, ფოსფორი) წარმოქმნას რადიოაქტიური იზოტოპები.

ერთი რადიოაქტიური იზოტოპის გარდაქმნის პროცესი მეორე რადიოაქტიურ იზოტოპად მიმდინარეობს სხვადასხვა სიჩქარით. რადიოაქტიური დაშლის სიჩქარე გამოისახება ჩვეულებრივ ნახევარდაშლის ($T_{1/2}$) პერიოდით; ეს არის დრო, რომლის განმავლობაშიც რადიოაქტიური ბირთვების რიცხვი დაშლის გამო მცირდება ორჯერ. სხვადასხვა რადიოაქტიური იზოტოპისთვის ნახევარდაშლის პერიოდი განსხვავებულია და განისაზღვრება წამის ნაწილიდან მილიარდ წლამდე. რადიოაქტიური იზოტოპის მოქმედება ორგანიზმზე დამოკიდებულია: რადიოაქტიური ნივთიერების რაოდენობაზე, გამოსხივების ტიპსა და ენერგიაზე, ნახევარდაშლის პერიოდზე, იზოტოპის ფიზიკურ-ქიმიურ თვისებებზე, ორგანიზმში შეყვანის ან შეღწევის გზებზე. რადიოაქტიური იზოტოპები შეიძლება დაგროვდეს ცალკეულ ორგანოში (ქსოვილებში) ან თანაბრად განაწილდეს მთელ ორგანიზმში. რადიოაქტიური ელემენტის არსებობა ამა თუ იმ ორგანოში ადვილად შეიძლება დავადგინოთ γ-გამოსხივების ინტენსივობის მიხედვით რადიომეტრიული ანალიზის შედეგად. ორგანიზმიდან რადიოაქტიური პრეპარატები გამოიყოფა თანდათანობით კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან (90%-ზე მეტი), თირკმლებიდან (10%-მდე), პირის ღრუს ლორწოვანი გარსიდან, კანიდან, საოფლე და სარძევე ჯირკვლებიდან. შედარებით სწრაფად გამოიყოფა ორგანიზმიდან ნატრიუმის, იოდის, ფოსფორის, რკინის იზოტოპები, რომლებიც, ამავე დროს ხასიათდებიან მცირე ნახევარდაშლის პერიოდით. ეს თვისებები დაედო საფუძვლად β- და γ-გამოსხივების მქონე რადიოაქტიური იზოტოპების გამოყენებას დიაგნოსტიკური და სამკურნალო მიზნებისთვის. რადიოფარმაცევტული პრეპარატები უფრო და უფრო ფართოდ გამოიყენება სხვადასხვა დაავადებების (გულ-სისხლძარღვთა სისტემის, სიმსივნეების, თირკმლების, ღვიძლის და ნაღვლის ბუშტის, ფარისებრი ჯირკვლის, ჩონჩხის, ფილტვების, კუჭქვეშა ჯირკვლის) დიაგნოსტიკისთვის. რადიოიზოტოპური მეთოდები გამოირჩევა მაღალი ეფექტურობით, ხატარების სიმარტივით და პრაქტიკულად უვნებელია ადამიანისთვის.

დიდი პერსპექტივებია რადიოაქტიური პრეპარატების გამოყენების ავთვისებიანი წარმონაქმნების დიაგნოსტიკისა და მკურნალობისთვის. დიაგნოსტიკისთვის გამოიყენება პრეპარატები, რომელთა მოლეკულაში

შემავალ რადიოაქტიურ ელემენტებს შთანთქავს სიმსივნური ქსოვილები, შემდეგ კი მთვლელის საშუალებით დაადგენენ სიმსივნის ლოკალიზაციას. იგივე პრინციპი უდევს საფუძვლად მკურნალობას, რის შედეგად იქმნება მაღალი რადიოაქტიურობის ლოკალიზებული ზონა და იშლება სიმსივნური უჯრედები.

განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია რადიოატიური პრეპარატების დოზირება, ვინაიდან ისინი ძლიერ აქტიურ და ტოქსიკურ მოქმედებას ავლენენ არა მარტო ავთვისებიან, აგრეთვე ჯანმრთელ უჯრედებზეც. რადიოაქტიური პრეპარატის დოზა დამოკიდებულია გამოსხივების სახეობაზე, გამოყენების მიზანზე (დიაგნოსტიკური ან სამკურნალო), ორგანიზმის ინდივიდუალურ თავისებურებებზე და სხვ. ამიტომ პრეპარატის გამოყენებამდე ჯერ დაადგენენ ავადმყოფისთვის ადვილად გადასატან – ინდიკატორულ დოზას, შემდეგ კი უნიშნავენ სამკურნალო დოზას.

საზომი ერთეულები და კონსტანტები

სი სისტემაში რადიოაქტიურობის საზომი ერთეულია ბეკერელი 1-ბკ. იგი ტოლია წამში ერთი დაშლისა. სახ. ფარმაკოპეაში გამოყენებულია ერთეულები: მილიკიური (მკიური – მკი), მიკროკიური (მკკიური – მკკი) 1მკი=0,001 კი, 1მკკი=0,000001 კი, 1კი=$3{,}7\cdot10^{10}$ ბკ.

რადიოაქტიური პრეპარატების ხარისხის შეფასების მიზნით, ნახევარ დაშლის პერიოდის განსაზღვრის გარდა, ფარმაკოპეა მოითხოვს მთელი რიგი კონსტანტების დადგენას: პრეპარატის ხვედრითი აქტივობა (მკი)/მგ – რადიოაქტიური პრეპარატებისთვის და მკკი/მლ – მათი ხსნარებისთვის; ფარდობითი აქტივობა /გამოისახება პროცენტებში საერთო აქტიურობის მიმართ/; β და γ-გამოსხივების სპექტრი, რომელსაც მოცემული იზოტოპისთვის განსაზღვრული ენერგია უნდა ჰქონდეს, რადიოაქტიური გამოსხივების საზომი ერთეულია მეგაელექტრონ ვოლტი (მევ).

რადიოაქტიური პრეპარატების მიღებისა და სტანდარტიზაციის თავისებურებანი

რადიოაქტიური პრეპარატების მიღება ხდება ციკლოტრონებში ან ურანის რეაქტორებში ორი მეთოდით: ერთი დაფუძნებულია დეიტრონებით დაბომბვაზე. მეორე კი – სწრაფი ნეიტრონების ნაკადით დაბომბვაზე. მაგალითად: რადიოაქტიური ფოსფორი $\frac{32}{15}P$ მიიღება ფოსფორ $\frac{31}{15}P$-ს დეიტრონებით დაბომბვის შედეგად:

$$\frac{31}{15}P+\frac{2}{1}d\rightarrow\frac{32}{15}P+\frac{1}{1}H$$

ნახშირბადის ტეტრაქლორიდის სწრაფი ნეიტრონების ნაკადით დაბომბვის შედეგად მიიღება რადიოაქტიური ფოსფორი:

$$\frac{35}{17}Cl+\frac{1}{0}n\rightarrow\frac{32}{15}P+\frac{4}{2}\alpha$$

რადიოაქტიური იოდის $\frac{131}{53}J$ მიღება ხდება ტელურის იზოტოპის დეიტრონებით დაბომბვით:

$$\frac{130}{52}Te+\frac{2}{1}d\rightarrow\frac{131}{53}J+\frac{1}{0}n$$

რადიოაქტიური იოდის მიღების უფრო ეკონომიური მეთოდი დამყარებულია ტელურის იმავე ნაერთების ნეიტრონებით დაბომბვაზე. ჯერ წარმოიქმნება ტელურის არამდგრადი იზოტოპი, რომელიც გარდაიქმნება რადიოაქტიურ იოდად:

$$\frac{130}{52}Te+\frac{1}{0}n\rightarrow\frac{131}{53}Te\rightarrow\frac{131}{53}J+\beta$$

ტექნეციუმი მოთავსებულია გენერატორში (ნახევარდაშლის პერიოდია 6,04 საათი, ამიტომ რადიოაქტიურ Tc-ს ამზადებენ ექსტემპორულად). კომპლექტს მოჰყვება სათხე, რომელსაც საჭიროების შემთხვევაში ჩაასხამენ გენერატორში, შეანჯღრევენ და მიღებულ პერტექნენატს უმატებენ სხვა სითხეს, რომელიც ასევე თან ახლავს კომპლექტს.

რადიოაქტიური პრეპარატების თვისებრივი და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის გამოყენებულია როგორც ქიმიური და ფიზიკურ-ქიმიური, ისე რადიომეტრიული ანალიზის მეთოდები. რადიომეტრიული

ანალიზის მეთოდები დაფუძნებულია α β და γ გამოსხივების თვისებაზე იმოქმედონ ატომური გარსების ელექტრონებზე და წარმოქმნან დადებითად ან უარყოფითად დამუხტული იონები. ეს პრინციპი საფუძვლად უდევს რადიომეტრიული ანალიზისთვის გამოყენებულ ხელსაწყოების (საიონიზაციო კამერების, გეიგერ-მიულერის მთვლელის, სცინტილაციური სპექტრომეტრების) მუშაობას.

საიონიზაციო კამერა ხელსაწყოა, რომელშიც ერთი ელექტროდი დამაგრებულია იზოლატორზე, მეორე ელექტროდის როლს კი კამერის კედლები ასრულებს. კამერა ავსებულია ინერტული აირით (აზოტით, არგონით) ელექტროდებს შორის შენარჩუნებულია პოტენციალთა სხვაობა 300ვ-ის სიდიდით. თუ კამერასთან მივიტანთ რადიოაქტიურ აზოტოპს, იონიზაციის შედეგად ელექტროდებს შორის აღიძვრება დენის იმპულსი, რომელიც რადიოაქტიურობის ხარისხის პროპორციული იქნება.

გეიგერ-მიულერის მთვლელის ძირითადი ნაწილია მილი, რომელიც ავსებულია სპირტის ორთქლის მინარევიანი არგონით ვწყსვ. 100 მმ წნევის ქვეშ. მილში ჩამაგრებულ იზოლირებულ ელექტროდებს შორის შენარჩუნებულია პოტენციალთა სხვაობა 1000 ვ-ის სიდიდით. ამ გამოსხივების მოქმედებით აირის ატომებიდან გამოიტყორცნება ელექტრონები, ამის შედეგად წარმოიქმნება დენის იმპულსი, რომელიც რეგისტრირდება ელექტრომაგნიტური ნუმერატორით.

სცინტილაციური სპექტრომეტრები შედგება სპეციალური ნივთიერებისგან, რომელიც შეიცავს ფოსფორს და ნატრიუმის ან ცეზიუმის იოდიდისგან დამზადებულ კრისტალს. γ-გამოსხივების მოქმედებით ხელსაწყოში აღიძვრება ნათება – სცინტილაცია, რომელიც მოხვდება ფოტოგამამრავლებელში, გარდაიქმნება ელექტრულ დენად და შემდეგ ხდება ამ ელექტრული დენის რეგისტრირება. სხვა ხელსაწყოებთან შედარებით, სცინტილაციური სპექტრომეტრებით სრულყოფილად და ზუსტად ხდება რადიოაქტიური პრეპარატების იდენტიფიკაცია და რაოდენობრივი განსაზღვრა.

პრეპარატში რადიოაქტიური ელემენტების შემცველობის გაანგარიშება საკმაოდ რთულია. ამიტომ რადიოფარმაცევტული პრეპარატების თვისებრივი და რაოდენობრივი ანალიზისთვის გამოყენებულია იდეალურ პირობებში საკვლევი პრეპარატის და ნიმუშად აღებული

გამოსხივების წყაროს (ეთალონის) აქტიურობის განსაზღვრის შედარების მეთოდი. ასე საზღვრავენ პრეპარატის ხვედრით და ფარდობით აქტივობას ეტალონთან შედარებით,

პრეპარატის კეთილხარისხოვნების დადგენის დროს დიდი მნიშვნელობა ენიჭება მის რადიოქიმიურ შედგენილობას, რასაც საზღვრავენ ორი მეთოდის – ქაღალდზე ქრომატოგრაფიის (ან ელექტროფორეზის) და რადიომეტრიული ანალიზის შერწყმით. პრეპარატი რადიოქიმიურად სუფთად არის მიჩნეული თუ მასში არსებული რადიოაქტიური მინარევები არ იწვევს თანამოვლენებს.

რადიოაქტიური პრეპარატების შენახვა და ტრანსპორტირება

რადიოაქტიური პრეპარატების სპეციფიკური თვისებები განაპირობებს მათი შენახვის, შეფუთვისა და ტრანსპორტირების განსაკუთრებული პირობების დაცვას, რომლებიც მოცემულია ჯანდაცვის მინისტრის ბრძანებით დამტკიცებულ შესაბამის ინსტრუქციებში.

რადიოაქტიურ პრეპარატებს, რომლებსაც არ იყენებენ მუშაობის პროცესში, უნდა ინახავდნენ გამოსხივებისგან დაცულ სპეციალურ სათავსოებში. შესანახად გათვალისწინებულია ნიშები, ჭები, სეიფები, რომლებიც დაცულია ბეტონით, ფოლადის ან ტყვიის ფილებით. დამცველი საშუალებები ამცირებს გამოსხივების დოზას დასაშვებ ზღვრამდე.

α- და რბილ β-გამომსხივებელ ნივთიერებებს ინახავენ პლასტმასისგან დამზადებულ კონტეინერ-პენალებში. ძლიერ β-გამომსხივებლების შესანახად კონტეინერს დამატებით უკეთებენ ტყვიის დამცველ ეკრანს. γ-გამომსხივებლებს ინახავენ ტყვიის ან თუჯის კონტეინერებში. ამავე კონტეინერებით ხდება რადიოაქტიური პრეპარატების ტრანსპორტირება. დიდ მდგომარეობაში (არაჰერმეტულად) შეიძლება შეინახონ მხოლოდ და მხოლოდ ზუსტად დადგენილი რაოდენობით რადიოაქტიური პრეპარატები.

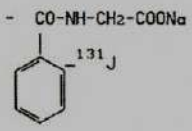
რადიოფარმაცევტული პრეპარატების ტრანსპორტირებისას მკაცრად უნდა იყოს დაცული ეტიკეტებზე და თანმხლებ დოკუმენტებში მითითებული პირობები (ტემპერატურა, ატმოსფერული წნევა, მიწოდების ვადები). რადიაციული შეფუთვის დაზიანების შემთხვევაში,

დამცველი კონტეინერის გაუხსნელად, უნდა შედგეს კომისია, საჭიროა შეადგინონ აქტი დადგენილი წესის შესაბამისად, აგრეთვე დაუყოვნებლივ აცნობონ ტვირთის გამომგზავნის და სანიტარიული ზედამხედველობის ადგილობრივ ორგანოებს. თუ შემოწმებისას აღმოჩნდა რადიოაქტიური ნივთიერებების დანაკლისი, უნდა მიიღონ გადაუდებელი ზომები ამ ნივთიერებების ადგილმდებარეობის დასადგენად, გამოიკვლიონ დანაკლისის მიზეზები და რადიოაქტიური ნივთიერებებით შესაძლო დაბინძურების ადგილები.

ფარმაკოპეული რადიოაქტიური პრეპარატები

1. ფოსფორ – 32-ით ნიშანდებული ნატრიუმის ფოსფატის საინიექციო ხსნარი – $Na_2HPO_4(^{32}P)$

2. იოდ-125 (ან იოდ-131)-ით ნიშანდებული ნატრიუმის ო-იოდჰიპურატის საინიექციო ხსნარი



3. ტექნეციუმ-99 ნიშანდებული ნატრიუმის პერტექნეტატის საინიექციო ხსნარი – ^{99}Tc

ეს პრეპარატები გამჭვირვალე, უფერო ან ოდნავ მოყვითალო სითხეებია, pH – 5,6-დან 8,0-მდე. საინიექციო ხსნარების მისაღებად შესაბამის პრეპარატებს გახსნიან ნატრიუმის ქლორიდის 0,9%-იან იზოტონურ ხსნარში ან წყალში და შემდეგ ასტერილებენ ავტოკლავში 120°-ზე 20 წუთის განმავლობაში.

რადიოფარმაცევტული პრეპარატების იგივეობას ადგენენ ორ ეტაპად. პირველი ეტაპი მოიცავს ჩვეულებრივ ანალიზურ რეაქციებს ან ულტრაიისფერ სპექტრომეტრიას. მაგალითად, ნატრიუმის ფოსფატის იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია ცირკონიუმის ნიტრატის ხსნარი, რომელიც პრეპარატთან თეთრი ფერის ამორფულ ნალექს ქმნის:

$$2Na_2HPO_4 + Zr(NO_3)_4 \rightarrow Zr(HPO_4)_2\downarrow + 4NaNO_3$$

ნატრიუმის ო-იოდჰიპურატის იდენტიფიკაციას ახორციელებენ ულტრაიისფერ უბანში სტანდარტული და საკვლევი ხსნარების შთანთქმის სპექტრის შედარებით 220-400 ნმ სფეროში.

იგივეობის დადგენის მეორე ეტაპი მოიცავს რადიომეტრიულ ანალიზს. განსაზღვრავენ პრეპარატების რადიოაქტიური თვისებებისთვის დამახასიათებელ α-, β- და γ- გამოსხივების სპექტრებს. γ- გამოსხივების რეგისტრირება ხორციელდება სცინტილაციურ ან სხვა γ- სპექტრომეტრებში, β-გამოსხივებისა კი ტორსული მთვლელის საშუალებით.

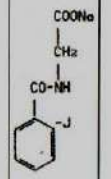
იოდ 125 (131)-ით ნიშანდებული ნატრიუმის – ო-იოდჰიპურატის საკვლევი ხსნარების γ- გამოსხივების სპექტრებს ადარებენ ^{125}I, ^{131}I-ის სტანდარტულ ხსნარს, რომელსაც აქვს მეყობით გამოსახული განსაზღვრული ენერგიის დამახასიათებელი γ- ზოლი.

ფოსფორ 32-ით ნიშანდებული ნატრიუმის ფოსფატის ხსნარისთვის დაადგენენ β-გამოსხივების მრუდს, რომელსაც ადარებენ ^{32}p-ის სტანდარტულ ხსნარს ზუსტად იდენტურ გეომეტრიულ პირობებში.

გარდა აქ ჩამოთვლილი პრეპარატებისა, მედიცინაში გამოყენებულია: ალბუმინი, მონიშნული იოდ – 131-ით, კოლოიდური ოქროს ხსნარი, მონიშნული ოქრო – 198-ით, პრომერანი – ვერცხლისწყალი 197-ით, ნატრიუმის ქრომატი – ქრომ 51-ით და სხვ.

ცხრილი 18

რადიოაქტიური პრეპარატების თვისებები და კონსტანტები

პრეპარატი	ფორმულა	ხვ. აქტ. მკკ/მლ	ფარ. აქტ.%	რადიოზო. მინ.%	pH	გამ. სპექტრ.	ნახ. დაშ. დღ.-ში	Rf	ნივთიერების მგ/მლ
1. Solutio Natrii phosphatis Phosphoro-32 notati pro injection ibus ფოსფორ-32-ით ნიშანდებული ნატრიუმის ფოსფატის საინექციო ხსნარი	Na_2HPO_4 (^{32}P)	2,0-10,0	98	0,02	6,0-7,0	–	14,2	0,77	3,6
2. Solutio Natrii O-Iodhipuratis Jodo 125 (131) notati pro injectionibus იოდ-125 /131/-ით ნიშანდებული ნატრიუმის ო-იოდჰიპურატის საინექციო ხსნარი									
3. Solutio Natrii pertechnetatis Technetio-99 notati pro injectionibus ტექნეციუმ-99-ით ნიშანდებული ნატრიუმის პერტექნეტატის საინექციო ხსნარი	^{99}Tc				I	5,0-8,0	0,14	6 სთ	

პრეპარატთა ხსნარების β- და γ- გამოსხივების აქტივობა მცირდება ნახევარდაშლის პერიოდის შესაბამისად.

ნატრიუმის ფოსფატის რადიოფარმაცევტული პრეპარატის რადიოქიმიური შემადგენლობის დასადგენად იყენებენ ქრომატოგრაფიას ქაღალდზე, ხოლო ო-იოდჰიპურატის რადიოფარმაცევტული პრეპარატის რადიოქიმიური ანალიზისთვის – ელექტროფორეზს. ქრომატოგრაფიული ან ელექტროფორეზული დაყოფის შემდეგ ქრომატოგრამას (ელექტროფორეგრამას) აშრობენ, განსაზღვრავენ აქტივობის განაწილებას (რადიომეტრიული მეთოდით) ან Rf-ის სიდიდეს (იხ. ცხრილი 18). საკვლევი პრეპარატების ლაქების ფარდობითი აქტივობა უნდა იყოს 95-

98% ქრომატოგრამის (ელექტროფორეგრამის) საერთო აქტივობასთან შედარებით.

პრეპარატების ხვედრით აქტივობას ზომავენ β- და γ-გამოსხივების მიხედვით. გამზომი მოწყობილობების (საიონიზაციო კამერა ან მთვლელი) ჩვენების მიხედვით ადარებენ საკვლევი ხსნარისა და ეთალონის ხვედრით აქტივობას. იდენტურ პირობებში ხვედრითი აქტივობის გამოთვლას ახდენენ ფარმაკოპეაში მოცემული ფორმულის საშუალებით.

ფოსფორ-32-ით ნიშანდებული ნატრიუმის ფოსფატის კეთილხარისხოვნების დასადგენად საზღვრავენ მასში დარიშხნის მინარევს ემისიურ-სპექტრული ანალიზით ულტრაიისფერ უბანში. პრეპარატების რადიოიზოტოპურ სიწმინდეზე გარანტიას იძლევა დამამზადებელი ქარხანა. რადიოფარმაცევტულ პრეპარატებში დასაშვებია რადიოიზოტოპების მინარევი 0,01-0,02%-ის ოდენობით.

რადიოფარმაცევტული პრეპარატების რაოდენობრივი განსაზღვრა ხდება სპექტროფოტომეტრიული მეთოდით ულტრაიისფერ ან ხილულ უბანში. ანალიზის მეთოდიკა და გამოსათველელი ფორმულები მოცემულია ფარმაკოპეაში. მონაცემები ფოსფორის, ო-იოდჰიპურატის და პერტექნეტატის რაოდენობრივი შემცველობის შესახებ მოცემულია ცხრილში (იხ. ცხრილი 18).

რადიოფარმაცევტული პრეპარატების შეფუთვა და შენახვა ხდება ფარმაკოპეის მოთხოვნების შესაბამისად. რადიოაქტიურ ფარმაკოპეულ პრეპარატებს უშვებენ ფლაკონებში, რომლებიც დახურულია არა მარტო რეზინის საცობით და მეტალის ხუფით, არამედ შეფუთულია დამცველ კონტეინერებშიც. ფლაკონებზე არის ეტიკეტი, რომელშიც აღნიშნულია პრეპარატისა და იზოტოპის სახელწოდება, კონტეინერს კი დართული აქვს პასპორტი, რომელშიც მითითებულია პრეპარატის აქტივობა და მასში ქიმიური, რადიოქიმიური და რადიოიზოტოპური მინარევების შემცველობა.

რადიოაქტიურ პრეპარატების ხსნარებს ინახავენ ა სიით სპეციალურ კარადებში და შესაბამისი წესების მკაცრი დაცვით. ვარგისიანობის ვადის გასვლის შემთხვევაში პრეპარატები უნდა დაუბრუნონ დამამზადებელ ქარხანას. დაუშვებელია მათი გადაყრა ნაგვის ყუთებსა ან კანალიზაციაში.

რადიოფარმაცევტული პრეპარატების გამოყენებისას აუცილებელია მკაცრად დავიცვათ რადიოაქტიურ ნივთიერებებთან მუშაობის სპეციალური ნორმატიული აქტებით დადგენილი წესები და უსაფრთხოების ტექნიკა. ხალათი საიმედოდ უნდა იცავდეს ტანსაცმელს რადიოაქტიური დაბინძურებისგან. მომუშავეს უნდა ეცვროს თავსაფარი (ჩაჩი), ეკეთოს დამცველი სათვალეები და რეზინის (ქლორვინილის) ხელთათმანები. მუშაობის დამთავრების შემდეგ ხელები გულდასმით უნდა დაიბანონ საპნით და თბილი წყლით.

ცხრილი 19

რადიოაქტიური პრეპარატების გამოყენება და ვარგისიანობის ვადები

პრეპარატი	გამოიყენება მედიცინაში	დოზები მკკი		ვარგისიანობის ვადა, დღეებში
		in vivo	in vitro	
საინექციო ხსნარები: 1. ფოსფორ-32-ით ნიშანდებული ნატრიუმის ფოსფატის	ავთვისებიანი წარმონაქმნების დიაგნოსტიკის და მკურნალობისთვის	10-20 1-2	80-150	60
2. იოდ-125/131/-ით ნიშანდებული ნატრიუმის ო-იოდჰიპურატის	ფარისებრი ჯირკვლისა და თირკმლების ფუნქციონირების გამოკვლევისთვის	5-15	80-150	20
3. ტექნეციუმ-99-ით ნიშანდებული ნატრიუმის პერტექნეტატის	ავთვისებიანი წარმონაქმნების, თირკმლის ფუნქციის, კუნთოვანი დაავადებების, ანომალიების, ძვლის დაავადებათა დიაგნოსტიკისთვის	0,1-20	2-40	30

რადიოაქტიური ნივთიერებებით შესაძლო დაბინძურების გამორიცხვის მიზნით აუცილებელია ხელებისა და ტანსაცმლის პერიოდულად შემოწმება რადიომეტრიული ხელსაწყოებით.

ორგანული სამკურნალო ნივთიერებანი
შესავალი

ორგანულ სამკურნალო ნივთიერებათა ქიმია, როგორც მეცნიერება, ჩაისახა ორგანული ქიმიის განვითარების პროცესში, XIX საუკუნეში. მაგრამ უნდა აღვნიშნოთ, რომ ისეთ ორგანულ ნივთიერებებს, როგორიცაა ეთილის სპირტი და ძმარმჟავა, VI საუკუნიდანვე იყენებდნენ მედიცინაში. უფრო მოგვიანებით სინთეზურად იქნა მიღებული სამკურნალო ნივთიერებანი: ეთილის ეთერი, ქლორეთილი, ეთილაცეტატი და სხვ. მცენარეული და ცხოველური წარმოშობის ორგანული ნივთიერებების მიღება და ინტენსიური კვლევა დაიწყო XVIII საუკუნეში.

განსაკუთრებით აღსანიშნავია კ. შეელეს მიერ ორგანული მჟავების მიღება და მათი შესწავლა, სეგნის, სერტიურნერის, გიზეს, პელტიეს, კაევნტუს, ვოსკრესენსკისა და სხვათა გამოკვლევები ალკალოიდების სუფთა სახით გამოყოფისა და მედიცინაში გამოყენების საქმეში. შემდგომში გამოყვეს და შეისწავლეს ვიტამინები, ჰორმონები, გლიკოზიდები, ტერპენები, ფერმენტები, ანტიბიოტიკები და სხვ. თანდათან დაგროვდა ცოდნა და გამოცდილება ორგანული ნაერთების სინთეზის დაწყებისთვის. პირველი სინთეზური ორგანული სამკურნალო საშუალებანი მიიღეს XIX საუკუნის მეორე ნახევარში (ურეტროპინი, ანტიფებრინი, ანტიპირინი, ამიდოპირინი, ფენაცეტინი და სხვ.). ორგანული სამკურნალო საშუალებათა სინთეზის ისტორია მჭიდროდ არის დაკავშირებული საღებავების, ელემენტორგანული ნაერთების, სიცხის დამწევი, საძილე და გამაუტკივარებელი საშუალებების მიღებასთან.

სამკურნალო საშუალებთა სინთეზის სფეროში განსაკუთრებით დიდი მიღწევები აღინიშნება ბოლო 40-50 წლის მანძილზე. ამჟამადაც ახალ სამკურნალო ნივთიერებათა ძიება ინტენსიურად მიმდინარეობს. ახლის ძიება იმით არის გამოწვეული, რომ არსებულ სამკურნალო საშუალებათა მნიშვნელოვანი ნაწილი ვერ აკმაყოფილებს მათ მიმართ წაყენებულ თანამედროვე მოთხოვნებს, კერძოდ, ზოგი მათგანი ვერ აცლენს სათანადო ფარმაკოლოგიურ ეფექტურობას და უვნებლობას. ზოგი სამკურნალო პრეპარატი ამჟღავნებს არასასურველ თანმოყვლენებს, ალერგიულ რეაქციას, ზოგი მათგანი ხანმოკლე მოქმედებისაა, ზოგიც ნაკლებეფექტური ხდება მიკროორგანიზმების გამძლე ფორმების განვითარების გამო და სხვ.

ანალგეზიური საშუალებანი, როგორიცაა მორფინი, კოკაინი, კოდეინი, პრომედოლი და სხვ. იწვევს არასასურველ მოქმედებას – შეჩვევას. ავადმყოფები ეჩვევიან აგრეთვე ფსიქოტროპულ, საძილე საშუალებებსა და სხვ. ამიტომ არსებულ სამკურნალო საშუალებათა სრულყოფა თანამედროვე მედიცინის მოთხოვნათა შესაბამისად მეცნიერული ძიების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მიმართულებაა.

ორგანული სინთეზის, როგორც მეცნიერების, წინაშე დგას უმნიშვნელოვანესი პრობლემა – ჯერ კიდევ დაუძლეველ დაავადებათა სამკურნალო საშუალებების ძიება, კერძოდ, ავთვისებიანი სიმსივნეების, ვირუსული ინფექციების, სხივური, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების, ნერვული და ფსიქიკური მოშლილობის და სხვათა ეფექტური სამკურნალო საშუალებების მიღება.

მედიცინის ახალი დარგების განვითარება განუწყვეტლივ აყენებს ახალი სამკურნალო საშუალებების ძიების აუცილებლობას. მაგალითად, გულმკერდის ქირურგია, ნეიროქირურგია, რეანიმატოლოგია, ორგანოთა გადანერგვა, კარდიოლოგია, ენდოკრინოლოგია, რენტგენოლოგია და სხვ. საჭიროებს ახალ სანარკოზე და გაუტკივარების საშუალებებს, განგლიობლოკატორებს, იმუნოდეპრესანტებს, ანალეპტიკებს, ბეტა-ბლოკატორებს, რენტგენოკონტრასტულ და ანტიარითმიულ საშუალებებს და სხვ.

დაბოლოს, სინთეზური ქიმიის კიდევ ერთი დიდი პრობლემაა ბუნებრივი ნაერთების წარმოებისთვის სინთეზური მეთოდების დამუშავება. საქმე ის არის, რომ ბუნებრივი ნაერთების წარმოებისთვის მცენარეული და ცხოველური ნედლეულის რაოდენობა ვერ აკმაყოფილებს გაზრდილ მოთხოვნებს და აუცილებელი ხდება სინთეზური გზით მათი მიღება.

ამჟამად სამკურნალო საშუალებათა 70%-ს სინთეზურად ღებულობენ. მიღების წყაროების მიხედვით მათ ორ ჯგუფად ყოფენ: სინთეზურ და ნახევრად სინთეზურ სამკურნალო საშუალებად. პირველ ჯგუფს მიეკუთვნება ის ნივთიერებანი, რომელთა სინთეზი ხორციელდება უშუალოდ ალიფატური, არომატული ან ჰეტეროციკლური ორგანული ნაერთებიდან. ნახევრად სინთეზური სამკურნალო საშუალებათა მიღების წყაროა ბუნებრივი ნაერთები, რომელთა

სტრუქტურას ცვლიან სინთეზის პროცესში. მაგალითად, შეიძლება მოვიყვანოთ ნახევრადსინთეზური ჰორმონული პრეპარატები (კორტიკოსტეროიდები, სასქესო ჰორმონების სინთეზური ანალოგები), ტროპანის და პურინის ალკალოიდების ნახევრადსინთეზურად მიღებული ანალოგები, ნახევრადსინთეზური პენიცილინები და სხვ. (იხ. თავები: „სამკურნალო საშუალებათა ქიმიის განვითარება“, და „სამკურნალო საშუალებათა მიღების წყაროები და მეთოდები“).

ფარმაცევტულ ქიმიაში ორგანულ სამკურნალო ნივთიერებანი სამ რიგად იყოფა: ალიფატური (ალკანები), არომატული (არენები) და ჰეტეროციკლური რიგის ნაერთები. როგორც ჩანს, ნაერთთა ამგვარი დაყოფა ემყარება ძირითადი ბირთვის სტრუქტურას, რადგან რთული ნაერთების მოლეკულის შემადგენლობაში ხშირია ერთდროულად ალიფატური, არომატული და ჰეტეროციკლური რადიკალები. მედიცინაში გამოყენებული ალიფატური ნაერთები იყოფა შემდეგ ჯგუფებად: აციკლური ალკანები და მათი ჰალოგენნაწარმები, სპირტები და მათი ეთერები, ალდეჰიდები და მათი ნაწარმები, ნახშირწყლები, კარბონმჟავები და მათი ნაწარმები, ლაქტონები, ამინომჟავები, ურეიდები, ბეტალაქტამიდები, ამინოგლიკოზიდები, ტერპენები და სტეროიდები.

არომატული რიგის სამკურნალო ნივთიერებანი იყოფა ჯგუფებად: ფენოლები, ქინონები და მათი ნაწარმები, არომატული მჟავები, პარაამინოფენოლის ნაწარმები, ამინობენზოესმჟავას ნაწარმები, არილალკილამინები, არომატული ამინომჟავები და მათი ნაწარმები, ბენზოლსულფანილამიდები, ტეტრაციკლინები.

ჰეტეროციკლური ბირთვის შემცველი სამკურნალო ნივთიერებანი შემდეგ ჯგუფებად იყოფა: ჟანგბადშემცველი ჰეტეროციკლური ნაერთები (ნიტროფურანისა და ბენზოპირანის) და აზოტშემცველი ჰეტეროციკლები (პიროლის, ინდოლის, პირაზოლის, იმიდაზოლის, პირიდინის, ტროპანის, ქინოლინის, იზოქინოლინის, პირიმიდინის, პურინის, ფტერიდინის, ფენოთიაზინის, აზეპინისა და ოქსაზინის).

როგორც ჩანს, პირველადი კლასიფიკაციის საფუძველია ბირთვის აგებულება, ჯგუფებად დაყოფას საფუძვლად უდევს ფუნქციური ჯგუფების ხასიათი, ხოლო ჰეტეროციკლურ ნაერთებში – ციკლის აგებულებაც. კლასიფიკაციის ასეთი სისტემა მართებულია ფარმაცევტულ ქიმიაში შემდეგი მოსაზრებებით:

1. იქმნება ერთიანი ურთიერთდამოკიდებულების სისტემა სამკურნალო პრეპარატების ქიმიურ აგებულებას, ფიზიკურ და ქიმიურ თვისებებს, ფარმაკოლოგიურ მოქმედებასა და ანალიზის მეთოდებს შორის.

2. ასეთი სისტემური მიდგომა სტუდენტს საშუალებას აძლევს შედარებით ადვილად დაეუფლოს მრავალრიცხოვან სამკურნალო საშუალებებს, მათ ნომენკლატურას, თვისებებს და ზოგადი თეორიული ცოდნის საფუძველზე დაყრდნობით გაერკვეს ფარმაცევტისთვის ისეთ უმნიშვნელოვანეს პრაქტიკულ საკითხებში, როგორიცაა: ქიმიური შეუთავსებლობა წამლის ფორმებში, პრეპარატების სტაბილურობაზე მოქმედი ფაქტორები და მათი სტაბილიზაციის საშუალებანი.

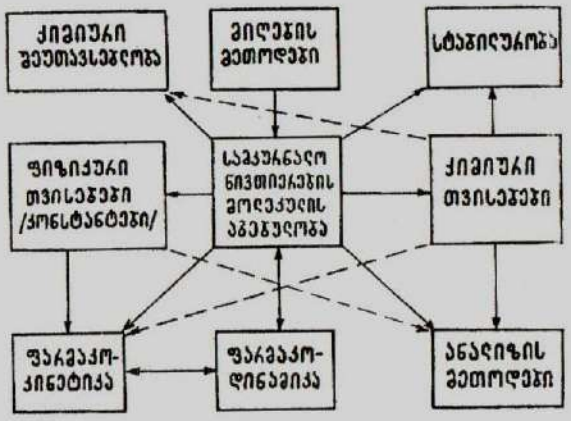
3. ფარმაცევტული ქიმიის სწავლებისადმი სისტემური მიდგომა მომავალ სპეციალისტს უფართოებს პროფესიული ცოდნის ჰორიზონტს და მტკიცე საფუძველს უქმნის წამლის ხარისხის შეფასების დროს სწორი ორიენტაციისთვის.

მხოლოდ ასეთი მიდგომით შეიძლება დავეუფლოთ ორგანულ სამკურნალო საშუალებათა მდიდარ არსენალს, ავითვისოთ ფარმაცევტული ქიმია.

ქვემოთ მოგვყავს ფარმაცევტული ქიმიის კურსში სამკურნალო საშუალებათა განხილვის სისტემური მიდგომის სქემა.

სქემიდან ნათლად ჩანს, რომ პირველადია მოლეკულის ქიმიური აგებულება; იგი განსაზღვრავს თვისებებს, ფარმაკოლოგიურ აქტივობას, სტანდარტიზაციისთვის გამოსაყენებელ მეთოდებს, გარდაქმნის პროდუქტებს და სხვ. ამიტომ არის, რომ სამკურნალო პრეპარატის გაცნობა მისი ქიმიური ფორმულით იწყება და ყოველივე შემდეგ არის დაკავშირებული მოლეკულის აღნაგობასთან – სტრუქტურასთან.

ორგანული ნაერთის მოლეკულის აგებულებისა და თვისებების ურთიერთკავშირის საკითხებიდან ქვემოთ შევჩერდებით ორ მათგანზე: 1. მოლეკულის ქიმიურ სტრუქტურასა და ფარმაკოლოგიურ აქტივობას შორის კავშირის ზოგიერთ თავისებურებაზე და 2. ორგანული სამკურნალო საშუალებების ანალიზისა და სტანდარტიზაციის თავისებურებებზე. სქემაზე წარმოდგენილი ურთიერთკავშირის სხვა საკითხები განხილული იქნება პრეპარატთა ცალკეულ ჯგუფებში კონკრეტულ მასალაზე.



ორგანული სამკურნალო ნივთიერების მოლეკულის აგებულებასა, თვისებებსა და ბიოლოგიურ აქტივობას შორის კავშირი

მოლეკულის აგებულებასა, თვისებებსა და ბიოლოგიურ მოქმედებას შორის კავშირის შესწავლა დაიწყო გასული საუკუნის მეორე ნახევარში. განვლილ ერთ საუკუნეზე მეტ პერიოდში დაგროვდა კვლევის დიდი მასალა და მოხდა ექსპერიმენტული და კლინიკური მონაცემების თეორიული განზოგადება. ამ მხრივ გაკეთებულ თეორიულ დასკვნებს უდიდესი მნიშვნელობა აქვს არა მარტო ბიოლოგიისა და მედიცინის შემდგომი განვითარებისთვის, აგრეთვე დიდად საინტერესოა ფილოსოფიისთვის.

ორგანული ნაერთის მოლეკულის აგებულებასა და მის ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას შორის ურთიერთკავშირის თეორიები და ცნებები მიზანდასახული სინთეზის საფუძველს წარმოადგენს სასურველი ფარმაკოლოგიური მოქმედების სამკურნალო საშუალებათა მიღებისთვის.

მიუხედავად იმისა, რომ ამ სფეროში მრავალრიცხოვანი გამოკვლევებია ჩატარებული და დიდი გამოცდილებაა დაგროვილი, დღეისათვის დადგენილია მხოლოდ ზოგიერთი კანონზომიერება. ეს კანონზომიერებანი ძირითადად ეხება ორგანიზმზე ფარმაკოლოგიური

მოქმედების საყარაულო ცვლილებას ალიფატური ან არომატული ნაერთის მოლეკულაში ამა თუ იმ ფუნქციური ჯგუფის შეყვანით.

მოვიყვანთ მხოლოდ ძირითად დებულებებს.

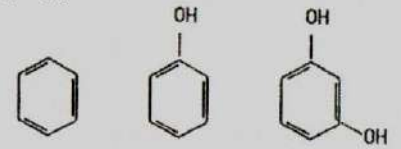
უჯერი ნაერთები ბიოლოგიურად უფრო აქტიურია, ვიდრე ნაჯერი; ეს იმით აიხსნება, რომ უჯერი ნაერთები უფრო აქტიურად მონაწილეობენ რეაქციებში. ციკლში უჯერი კავშირის შეყვანა აძლიერებს ნარკოტიკულ ეფექტს და ზრდის ნაერთის ტოქსიკურობას.

ნახშირბადის ჯაჭვის განტოტვა აძლიერებს ნაერთის ფიზიოლოგიურ მოქმედებას. მაგალითად, ბარბიტურატების ჯგუფიდან ამიტალი უფრო ეფექტური საძილე საშუალებაა, ვიდრე ბარბიტალი.

ჰალოგენის ჩანაცვლება ალიფატურ და არომატულ ნაერთებში აძლიერებს მათ ფარმაკოლოგიურ აქტივობას; ამასთან აქტივობა და ტოქსიკურობა დამოკიდებულია ჩანაცვლებული ჰალოგენის რაოდენობაზე. ალიფატური ნაერთების ქლორჩანაცვლებული და ბრომჩანაცვლებული პროდუქტები სანარკოზე მოქმედებით ხასიათდებიან, არომატული ნაერთები კი ანტისპტიკური მოქმედებისაა და ძლიერ ტოქსიკურობას იჩენენ.

სპირტები უფრო ძლიერი ნარკოზული მოქმედების ნივთიერებანია, ვიდრე შესაბამისი ნახშირწყალბადები, ამასთან, ჰიდროქსილის ჯგუფის რაოდენობის ზრდა ალიფატურ ნახშირწყალბადებში იწვევს ნარკოზული მოქმედების მკვეთრ შესუსტებას.

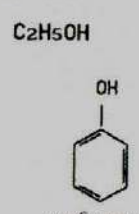
არომატულ ნახშირწყალბადებში ჰიდროქსილის შეყვანა მათ ანიჭებს ანტისეპტიკურ მოქმედებას, ამასთან, ჰიდროქსილის ჯგუფის რაოდენობის ზრდა არომატულ ნაერთებში აძლიერებს მათ მოქმედებას და ამავე დროს ტოქსიკურობას:



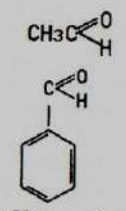
ბენზოლი ფენოლი რეზორცინი

ორგანული ნაერთის მოლეკულაში კარბონილის ან კეტოჯგუფის შეყვანით ფარმაკოლოგიური ეფექტურობა ძლიერდება; ალდეჰიდები აქტიურად მონაწილეობენ ბიოქიმიურ პროცესებში.

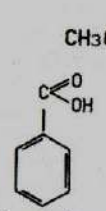
კარბოქსილის ჯგუფის შეყვანით მკვეთრად სუსტდება აქტივობა და ტოქსიკურობა:



ფენოლი



ბენზალდეჰიდი



ბენზოეს მჟავა

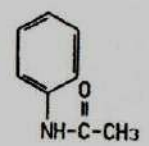
პირველ რიგში, ნათლად ჩანს როგორც იცვლება ნარკოზული მოქმედება ეთანოლიდან ძმარმჟავამდე, ხოლო, მეორე რიგში, როგორ სუსტდება ტოქსიკურობა ფენოლიდან ბენზოეს მჟავამდე.

ალიფატურ ნაერთებში ნიტროჯგუფის შეყვანით – ნიტროეთერების წარმოქმნით მიიღება ნივთიერებანი (ნიტროგლიცერინი, ერინიტი, ნიტროსორბიდი), რომლებიც აფართოებენ კორონარულ სისხლძარღვებს.

ბენზოლში წყალბადის ადგილზე ამინოჯგუფის ჩანაცვლებით მიიღება ანილინი, რომელსაც სიცხის დამწევი მოქმედება ახასიათებს, მაგრამ იგი ძლიერ ტოქსიკურია. თუ ანილინის აცეტილირებას მოვახდენთ, მიიღება აცეტანილიდი. ამ უკანასკნელს მკვეთრად გამოხატული სიცხის დამწევი მოქმედება აქვს.



ანილინი

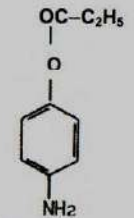


აცეტანილიდი

არომატულ ბირთვში ერთდროულად ამინო- და ჰიდროქსილის ჯგუფის შეყვანით ან მისი ეთერიფიკაციით მიიღება საანესთეზიო მოქმედების ნივთიერებანი:



პარა-ამინო ფენოლი



ანესთეზინი

პირველადი ამინები ფარმაკოლოგიურად უფრო აქტიურია, ვიდრე მეორეული, ხოლო მესამეულ ამინებს ნაკლები აქტივობა ახასიათებს. მეოთხეული ამინური ფუძეები სრულიად განსხვავდება თავიანთი მოქმედებით, მათ ახასიათებს განგლიომაბლოკირებელი მოქმედება.

ორგანული ნაერთის მოლეკულაში ალკილური რადიკალების შეყვანით მცირდება ტოქსიკურობა. მეთილის ან ეთილის რადიკალის შეყვანით ორგანული ნივთიერების მოლეკულაში სხვადასხვაგვარად იცვლება მიღებული ნივთიერების მოქმედება; ეთილის რადიკალის შემცველი მოლეკულები უპირატესად ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედებს, ხოლო მეთილის ჯგუფის ჩანაცვლების პროდუქტები არ იჩენს ასეთ თვისებას. ფენილის რადიკალის შეყვანა მოლეკულაში აძლიერებს მის მოქმედებას, კერძოდ, საძილე და გამაუტკივარებელ ეფექტს.

ბენზოლი ტოქსიკური ნივთიერებაა, მის მოლეკულაში ერთი ალკილის შეყვანით ტოქსიკურობა ძლიერდება, ხოლო ორი ალკილის ჯგუფის ჩანაცვლებისას – სუსტდება, განსაკუთრებით, თუ ალკილები ურთიერთისადმი ორთო ან პარა-მდგომარეობაშია.

გაცილებით უფრო რთული ვითარება იქმნება, როდესაც მოლეკულაში ორი ან მეტი ფუნქციური ჯგუფია, ეს საკითხი უფრო არსებითად განხილული იქნება არომატული და ჰეტეროციკლური ნაერთების გაცნობისას.

ანილინის ტოქსიკურობა მნიშვნელოვნად სუსტდება მის მოლეკულაში ჰიდროქსილის შეყვანით; პარა-ამინოფენოლი და მისი ნაწარმები ანილინთან შედარებით ნაკლებ ტოქსიკურია. ანილინის მოლეკულაში კარბოქსილის ჯგუფის შეყვანით მკვეთრად მცირდება მისი ტოქსიკურობა:



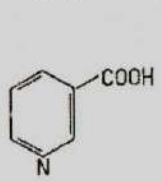
პარა-ამინო ფენოლი



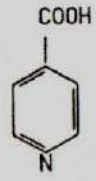
პარა-ამინობენზოეს მჟავა

განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს მოლეკულის იზომერიასა და ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას შორის კავშირს. გეომეტრიულ, ოპტიკურ და სხვა იზომერებს განსხვავებული ფარმაკოლოგიური ეფექტურობა ახასიათებთ.

არომატული ბირთვის ფუნქციური ჯგუფების გადანაცვლების ერთი მდგომარეობიდან მეორეში თან სდევს ფარმაკოლოგიური ეფექტის მკვეთრი შეცვლა, ზოგჯერ კი სრულიად ქრება პირვანდელი სტრუქტურისათვის დამახასიათებელი ეფექტი. ასეთი მოვლენის ნათელი მაგალითია ნიკოტინის მჟავა და იზონიკოტინის მჟავა.



ნიკოტინის მჟავა



იზონიკოტინის მჟავა

ნიკოტინის მჟავა PP – ვიტამინია, ხოლო იზონიკოტინის მჟავას ვიტამინური აქტივობა სრულიად არ ახასიათებს. გარდა ამისა, იზონიკოტინის მჟავას ჰიდრაზიდები და ჰიდრაზონები ისეთს ტუბერკულოზის სამკურნალო აქტივობას, ხოლო ნიკოტინის მჟავას მსგავს ნაერთებს არა აქვთ ასეთი მოქმედება.

მოლეკულის სივრცით სტრუქტურას, ოპტიკურ აქტივობას, გეომეტრიულ იზომერიას, წყალსა და ლიპიდებში ხსნადობას და ფარმაკოლოგიურ ეფექტურობას შორის გარკვეული კანონზომიერი დამოკიდებულებაა. ვიტამინების და ანტიბიოტიკების ფარმაკოლოგიურ აქტივობაზე არსებით გავლენას ახდენს ცის-ტრანსიზომერია და ტრეო-ერითროიზომერია; კარდენოლიდების შემთხვევაში მეტი მნიშვნელობა აქვს სტერეოიზომერიას და კონფორმაციულ ფორმებს. მაქსიმალური ფარმაკოლოგიური აქტივობა მხოლოდ გარკვეულ იზომერს ახასიათებს.

ოპტიკური იზომერია ცალკეულ შემთხვევებში არ ახდენს გავლენას ფარმაკოლოგიურ აქტივობაზე, მაგრამ უფრო ხშირად ოპტიკური აქტივობა მოქმედებისთვის უმნიშვნელოვანესი ფაქტორია. მედიცინაში გამოყენებული ალკალოიდების უმრავლესობა, ჰესიკლინები, სტეროიდული ჰორმონები და სხვა მარჯვნივ მბრუნავი იზომერებია, ვინაიდან ისინი უფრო მაღალი აქტივობით ხასიათდებიან.

როგორც უფრო აქტიურნი, სამკურნალო საშუალებად უპირატესად გამოიყენება მარცხნივ მბრუნავი იზომერები. მაგალითად, საკულე გლიკოზიდები, ზოგიერთი ჰორმონები, არომატული და ტეტრაციკლინური ანტიბიოტიკები და სხვ. მარცხნივ მბრუნავი ჰიოსციამინი 40-ჯერ, ადრენალინი 17-ჯერ, თიროქსინი 4-ჯერ უფრო აქტიურია, ვიდრე მარჯვნივ მბრუნავი ანტიპოდები.

ზოგ შემთხვევაში მაქსიმალური ფარმაკოლოგიური აქტივობის პრეპარატის შერჩევისათვის საჭიროა იზომერიის სხვადასხვა სახეობის გათვალისწინება; მაგალითად, ლევომიცეტინის ფარმაკოპეის სტატია მიითხოვს, რომ პრეპარატში უნდა იყოს D – /–/ – ტრეოიზომერი, რაც განპირობებულია ამ იზომერის მაღალი ანტიმიკრობული აქტივობით.

ფარმაკოლოგიური მოქმედება დამოკიდებულია არა მარტო მოლეკულის აგებულებაზე, არამედ ნივთიერების ფიზიკურ და ქიმიურ თვისებებზეც.

ფარმაკოლოგიურმა ნივთიერებამ უნდა მიაღწიოს მოქმედების ადგილს და ზემოქმედება მოახდინოს სუბსტრატზე. ამისათვის საჭიროა ნივთიერებას ჰქონდეს ისეთი ფიზიკური და ქიმიური თვისებები, რომლებიც განაპირობებენ მის შეწოვას და განაწილებას ორგანიზმში.

სამკურნალო საშუალების ფარმაკოლოგიური აქტივობა დამოკიდებულია ორგანიზმის საპასუხო ბევრ ფაქტორზე, როგორიცაა: ბიოლოგიური შეღწევადობა და ბარიერებში განვლადობა, ტრანსპორტი, ადსორბციის პროცესები, ენდოგენურ ნივთიერებებთან კომპლექსნაერთების წარმოქმნა, მეტაბოლიზმი, ფერმენტების აქტივობა, შინაგანი ორგანოების ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური მდგომარეობა და სხვ.

წამლის ბიოლოგიური შეღწევადობა ძირითადად დამოკიდებულია მოქმედი ნივთიერების ხსნადობაზე. ხსნადობა განსაზღვრავს სამკურნალო ნივთიერების განაწილებას ორგანიზმის სისტემებში, რაზეც ბევრადაა დამოკიდებული პრეპარატის ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები. ხსნადობა არსებით გავლენას ახდენს წამლის შეწოვასა და განაწილებაზე სისხლის მიმოქცევის სისტემაში, ლიმფურ სისტემასა და შინაგან ორგანოებში.

ნივთიერებები ხსნადობის მიხედვით ძირითადად იყოფა ორ ჯგუფად, ჰიდროფილურ და ლიპოფილურ ნივთიერებებად. ნივთიერებათა ხსნადობასა და აგებულებას შორის გარკვეული კანონზო-

მიერებაა. ორგანულ ნივთიერებათა ხსნადობა უმთავრესად ფუნქციური ჯგუფების ხასიათზეა დამოკიდებული. ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორი, რომელიც განსაზღვრავს სამკურნალო ნივთიერების განვლადობას მემბრანებში, წყალსა და ლიპიდებს შორის მისი განაწილების კოეფიციენტია.

სამკურნალო ნივთიერებათა შეწოვა დამოკიდებულია pH-ზე. წყალბადისა და ჰიდროქსილის იონებს პრაქტიკულად არ შეუძლია უჯრედში შესვლა მაღალი ქიმიური აქტივობის გამო. ეს იონები უერთდება ან მიმოიცვლება ბიოპოლიმერების აქტიურ იონიზებულ ჯგუფებთან. აღნიშნული მოვლენების გამო კუჭსა ან ქსოვილებში pH-ის ცვლილებას თან სდევს სამკურნალო ნივთიერებათა მოლეკულის იონიზაციის ხარისხის შეცვლა, ეს კი, თავის მხრივ, გავლენას ახდენს ბიოშეღწევადობაზე.

მოლეკულური მასა ბიოშეღწევადობაზე მოქმედი ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორია. მოლეკულის მასის ზრდა გარკვეულ ზღვრამდე იწვევს ფარმაკოლოგიური აქტივობის მატებას, ხოლო შემდეგ ეფექტი მკვეთრად იცვლება. დიდი მასის მქონე მოლეკულები ვერ აღწევს ბიოლოგიურ ბარიერებში (პლაცენტური, ენცეფალური და სხვ.), რის გამოც ვერ მოქმედებს ზოგ ორგანოზე.

დაბოლოს, უნდა აღვნიშნოთ, რომ დიდი მასალისა და დადგენილი კანონზომიერების მიუხედავად, დღეისათვის მოლეკულის აგებულებასა და მოქმედებას შორის ურთიერთდამოკიდებულების ბევრი საკითხი ჯერ კიდევ ბურუსითაა მოსილი, მათი ახსნა მომავალში დიდ კვლევას საჭიროებს. დღეისათვის მოლეკულის სტრუქტურა-თვისებები – ფარმაკოლოგიური მოქმედების ურთიერთდამოკიდებულების საკითხის შესახებ არსებითი ხასიათის მსჯელობა ძირითადად იფარგლება გარკვეულ ქიმიურ ნაერთთა ჯგუფით. სხვადასხვა ჯგუფის ქიმიური ნივთიერებისთვის ამგვარი ზოგადი კანონზომიერების ჩამოყალიბება მომავლის საქმეა.

ორგანული ნაერთების მოლეკულის აგებულებისა, თვისებებისა და ფარმაკოლოგიური აქტივობის ურთიერთდამოკიდებულების კონკრეტული საკითხები განხილული იქნება ცალკეულ ქიმიურ ჯგუფებში.

ორგანული სამკურნალო საშუალებების ანალიზის მეთოდები და სტანდარტიზაციის თავისებურებანი

როგორც აღვნიშნეთ, ორგანული სამკურნალო ნივთიერებების სტანდარტიზაციისთვის გამოყენებული მეთოდები მჭიდროდაა დაკავშირებული ნაერთის მოლეკულის აგებულებასთან. მოლეკულის აგებულება და ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები განსაზღვრავს სტანდარტიზაციისთვის გამოყენებულ კონსტანტებს და ნორმებს, იდენტიფიკაციის ქიმიურ რეაქციებს, ფიზიკურ, ქიმიურ და ფიზიკურ-ქიმიურ მეთოდებს. ანალიზისთვის მეთოდის შერჩევის პრინციპი ემყარება იმ თეორიულ წინამძღვრებს, რომლებიც ამყარებს კავშირს სამკურნალო ნივთიერების, მოლეკულის სტრუქტურასა და ანალიზის მეთოდის საფუძველს შორის, ანუ, სხვაგვარად თუ ვიტყვით, მეთოდის შერჩევა ხდება იმის გათვალისწინებით, რომ რაც შეიძლება მეტი და სარწმუნო ინფორმაცია მივიღოთ პრეპარატის სტანდარტულობის შესახებ.

ორგანული სამკურნალო პრეპარატების ანალიზისა და სტანდარტიზაციისთვის გამოყენებულია ფიზიკური, ქიმიური, ფიზიკურ-ქიმიური და ბიოლოგიური მეთოდები.

ფიზიკური მეთოდებიდან, იდენტიფიკაციისა და სიწმინდის განსაზღვრისთვის ფართოდ არის გამოყენებული ლღობის ტემპერატურა, რადგან ორგანული ნაერთების უმრავლესობა ლღვება. ხსნადობის იგივეობას და სიწმინდეს სახელვრაენ დუღილის ტემპერატურით, სიმკვრივით, გარდატეხის მაჩვენებლით, სიბლანტის სიდიდით და სხვ.

გარდატეხის მაჩვენებლის სიდიდით სახელვრაენ აგრეთვე კონცენტრატებისა და ხსნარების კონცენტრაციას, ხვედრით და მოლურ რეფრაქციას.

იდენტიფიკაციისა და სიწმინდის შესახებ დიდ ინფორმაციას იძლევა ხსნადობა წყალსა და ორგანულ გამხსნელებში, გამჭვირვალობისა და შეფერადების განსაზღვრა, წყალხსნარის რეაქცია, pH-ის სიდიდე.

ფაზური ხსნადობა დიდი სიზუსტით საზღვრავს ნაერთის სიწმინდეს, აგრეთვე მინარევების რაოდენობას.

აგრეგატული მდგომარეობა, კრისტალების ფორმა, აქროლადობის ფერი, ფერი, სუნი, გემო, მართალია, ზოგადსაორიენტაციო, მაგრამ

საინტერესო ინფორმაციას იძლევა, განსაკუთრებით უცნობი პრეპარატების გამოკვლევის დროს. ორგანული პრეპარატების იგივეობისა და კვოილხარისხოვნების (სტანდარტიზაციის) განსაზღვრისთვის ფართო და სარწმუნო ინფორმაციას იძლევა ოპტიკური (პოლარიმეტრიული, ფლუორომეტრიული, ფოტომეტრიული, სპექტრომეტრიული, რეზონანსული სპექტროსკოპული და სხვ.), ელექტრომეტრიული (პოტენციომეტრიული, პოლაროგრაფიული, ამპერმეტრიული), ქრომატოგრაფიული (ქაღალდზე, სორბენტის თხელ ფენაზე, იონცვლითი, გაზური, გაზურ-სითხოვანი, მადალეფექტური სითხოვანი) მეთოდები.

ფიზიკური და ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდების საფუძვლების მოკლე მიმოხილვა და მათი გამოყენება აღწერილია წიგნის ზოგად ნაწილში (ფარმაცევტული ანალიზის მეთოდები). აქ ყურადღება გვინდა გავამახვილოთ სტანდარტიზაციისთვის მეთოდების შერჩევის თავისებურებაზე.

პოლარიმეტრიული მეთოდი მხოლოდ იმ შემთხვევაში იძლევა ინფორმაციას, როდესაც პრეპარატის მოლეკულაში არის ასიმეტრიული ნახშირბადი, წინააღმდეგ შემთხვევაში ნივთიერება არ იჩენს ოპტიკურ აქტივობას.

ფლურომეტრიული დეტექტირება მხოლოდ მაშინ არის ეფექტური, როდესაც ნივთიერება ფლუორესცენციას განიცდის, ხოლო სპექტროფოტომეტრია ინფორმაციულია იმ შემთხვევაში, როდესაც მოლეკულას ახასიათებს სპექტრის შთანთქმა, ე.ი. ატომთა შორის ჯერადი (π) ბმა არის. ინფრაწითელ სპექტრომეტრიულ მეთოდს იმ შემთხვევაში მიმართავენ, როდესაც ნივთიერება რთული აგებულებისაა და აქვს სხვადასხვა ბირთვები და ფუნქციური ჯგუფები.

პოტენციომეტრიული მეთოდი მაშინ არის ეფექტური, როდესაც გამოსაკვლევი ნივთიერება ხსნარში იონიზაციას ან ჰიდროლიზს განიცდის. აქ განსაკუთრებით ყურადსაღებია ხსნართა pH-ის სიდიდის დადგენა.

პოლაროგრაფიულ მეთოდს ახასიათებს დიდი მგრძნობელობა და სპეციფიკურობა იმ ნივთიერებათა მიმართ, რომლებიც იჟანგებიან ან აღდგებიან. მაგრამ ზოგი ნაერთი პოლაროგრაფიულად აქტიური არ არის, ასეთი ნივთიერებანი პოლაროგრაფიულად არ განისაზღვრებიან.

ქრომატოგრაფიული მეთოდები უფრო ფართოდ არის გამოყენებული პრეპარატების იდენტიფიკაციის, სიწმინდის განსაზღვრისა და რაოდენობრივი ანალიზის დროს. აქ შეიძლება გამოვიყენოთ სხვადასხვა სორბენტი, მოძრავი ფაზები, დეტექტორები და სხვ. მოლეკულის აგებულების შესაბამისად უნდა იყოს შერჩეული სორბენტი, ფაზა და დეტექტორი. მხოლოდ ასეთი მიდგომით, მეთოდის შერჩევით შეიძლება სათანადო ეფექტის მიღწევა, მოლეკულის აგებულებისა და პრეპარატის სტანდარტულობის შესახებ სათანადო ინფორმაციის მიღება.

სახელმძღვანელოს ზოგად ნაწილში არ განგვიხილავს ანალიზის ქიმიური მეთოდები იმ მოტივით, რომ სპეციალურ ნაწილში პრეპარატების ცალკეული ქიმიური ჯგუფისთვის ასეთი საკითხების ახსნა და გარჩევა აუცილებელია. ქვემოთ მოკლედ შევჩერდებით ორგანული ნაერთების ქიმიური ანალიზის თავისებურებათა საკითხზე.

ორგანული ნაერთების მოლეკულებში ატომთა შორის ბმა უმეტესად კოვალენტურია. მხოლოდ ორგანული მჟავები, მათი მარილები და ორგანულ ფუძეთა მარილები განიცდის იონიზაციას ხსნარებში და, ბუნებრივია, იონური რეაქციები მათთვის არის დამახასიათებელი. ნახშირწყალბადები, სპირტები, ალდეჰიდები, კეტონები, ეთერები, ამინები, ნახშირწყლები, ტერპენები და სხვ. წყალხსნარებში არ წარმოქმნის იონებს, რის გამოც მათი იდენტიფიკაციისა და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეაში აღწერილია ფიზიკურ-ქიმიური ან ქიმიური მეთოდები. ქიმიური მეთოდები ემყარება ფუნქციური ჯგუფების დამახასიათებელ რეაქციებს, ე.წ. ფუნქციურ ანალიზს. ეს რეაქციები ობიექტურია, რადგან ფარმაკოლოგიური ეფექტურობა დაკავშირებულია ფუნქციური ჯგუფების შემცველობასთან.

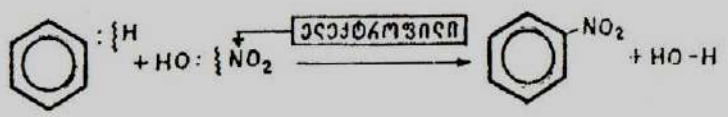
ორგანულ სამკურნალო ნივთიერებათა სინთეზსა და ანალიზში გამოყენებული ზოგადი ქიმიური რეაქციები სამ ჯგუფად შეიძლება დავყოთ: ჩანაცვლების რეაქციები (ჰალოგენირება, ნიტრირება, კონდენსაცია); გარდაქმნის რეაქციები (დიაზოტირება, ეთერიფიკაცია, აცილირება); ჟანგვა-აღდგენის რეაქციები. გამოყენებულია აგრეთვე ჰიდროლიზის რეაქციები. ნებისმიერი ქიმიური რეაქცია წარმოგვიდგება, როგორც ორი მორეაგირე ნაწილაკის ელექტრონული ურთიერთ-

ქმედების პროცესი. ორგანული ნაერთების და რეაგენტების ან რადიკალების ქიმიური ურთიერთქმედების შედეგად მიმდინარეობს ელექტროფილური, ნუკლეოფილური ან რადიკალური ჩანაცვლება.

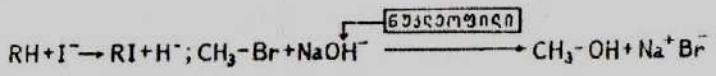
ელექტროფილური ჩანაცვლება ემყარება ორგანული ნივთიერების მოლეკულაზე ელექტროფილური ან დადებითად დამუხტული იონებისა და ნეიტრალური მოლეკულების ($-NO_2^+$ $-SO_3H^+$ NO^+ $\overset{+}{H}$ $\overset{+}{Br}$ R_3C^+) ზემოქმედებას:

$$RH + X^+ \rightarrow RX + H^+$$

ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციის მაგალითებია: ნიტრირება, ჰალოგენირება, სულფირება, ალკილირება და სხვ.



ნუკლეოფილური ჩანაცვლება მოლეკულისა და რადიკალის (იონის) ურთიერთქმედებაა, რომელთაც უნარი აქვთ გასცენ ელექტრონები. ნუკლეოფილური რეაგენტები უარყოფითად დამუხტული იონებია (OH^-, Cl^-, $R\text{-}COO^-$, RO^-) ან ელექტრონეიტრალური მოლეკულები (H_2O, NH_3, $CH_2{=}CH_2$, C_6H_6); ნუკლეოფილური ჩანაცვლების სქემა ასეთია:



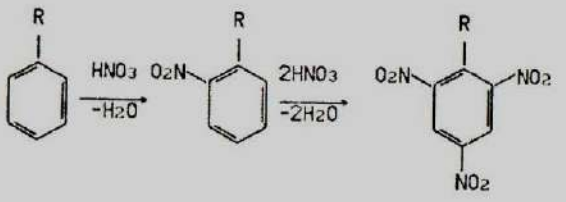
რადიკალური ჩანაცვლების (ჰომოლიზური) არსი მდგომარეობს სუბსტრატის მოლეკულის გახლეჩაში რეაგენტის ზემოქმედებით, რის შედეგადაც წარმოიქმნება ნეიტრალური მოლეკულები და რადიკალები: რეაქცია ჯაჭვურ ხასიათს ღებულობს:

$$C_6H_5CH_3 + Cl{:}Cl \rightarrow C_6H_5CH_2^{\cdot} + 2HCl$$

$$C_6H_5CH_2^{\cdot} + Cl_2 \rightarrow C_6H_5CH_2Cl + Cl^{\cdot}$$

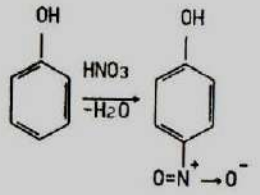
ნიტრირების და ნიტროზირების რეაქციები. ნიტრირების რეაქცია გამოყენებულია არომატული ბირთვის შემცველი პრეპარატების იდენტიფიკაციისთვის. გამოსაკვლევ სინჯს უმატებენ აზოტმჟავას,

წარმოიქმნება ყვითელი შეფერადება ფენილის რადიკალის ნიტრირების შედეგად:

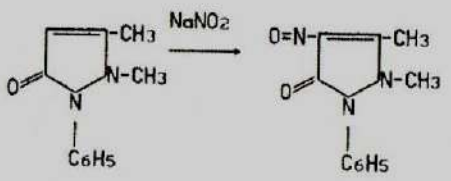


როგორც რეაქციის სქემიდან ჩანს, წარმოიქმნება მონო, დი და ტრინიტრო-ნაწარმები.

ფენოლების ნიტრირების შედეგად წარმოიქმნება ყვითელი ფერის ნიტროფენოლები:



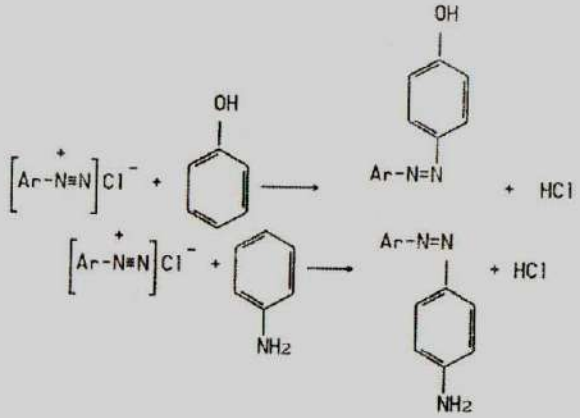
ჰეტეროციკლური ნაერთების (ანტიპირინის) ნიტროზირება მიმდინარეობს ნატრიუმის ნიტრიტის თანაობისას, შედეგად მიიღება მწვანე ფერის ნიტროზოანტიპირინი:



დიაზოტირების რეაქცია. დიაზოტირება და შემდგომ აზოსაღებავის წარმოქმნის რეაქციები ფართოდ არის გამოყენებული არომატული პირველადი ამინების (პარა-ამინობენზოეს მჟავას ეთერების, სულფანილამიდების, პარა-ამინოსალიცილის მჟავას ნაერთების) თვისებრივი და რაოდენობრივი ანალიზისთვის, აგრეთვე ფენოლების იდენტიფიკაციისთვის, დიაზოტირება ტარდება მჟავა არეში:

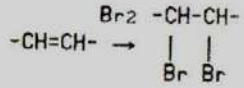
$$Ar\text{-}NH_2 + NaNO_2 + 2HCl \rightarrow \left[Ar\text{-}\overset{+}{N}{\equiv}N\right]Cl^- + NaCl + 2H_2O$$

მეორე ეტაპზე დიაზოშენაერთი რეაგირებს ფენოლთან ან ამინთან და მიიღება აზოსაღებავი (აზონაერთი):

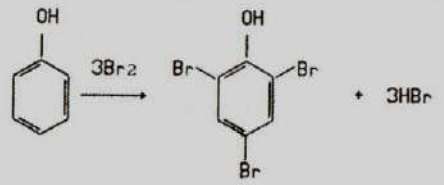


აზონაერთის წარმოქმნას განაპირობებს ნაერთებში ელექტრონოდონორული ჯგუფების –OH და $-NH_2$ შემცველობა; აზონაერთის წარმოქმნა ფენოლებთან და ნაფთოლებთან ტუტე არეში მიმდინარეობს, წარმოიქმნება ნარინჯისფერ-მოწითალო შეფერადება ან ნალექი.

ჰალოგენირებისა და დეჰალოგენირების რეაქციები. ეს რეაქციები ფართოდ არის გამოყენებული უჯერი ნაერთების, სპირტების, ფენოლების, არომატული ამინების, ჰალოგენაწარმების და სხვა სამკურნალო ნივთიერებათა თვისებრივი და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის. ჰალოგენირების რეაქციებში ადგილი აქვს ჰალოგენის მიერთებას ან ჩანაცვლებას. უჯერი ნაერთები იერთებს ბრომს, რის შედეგადაც ბრომის ყვითელი შეფერადება უფერულდება:



ფენოლის ბრომირების დროს მიმდინარეობს ჩანაცვლების რეაქცია და გამოიყოფა ტრიბრომფენოლის თეთრი ნალექი:



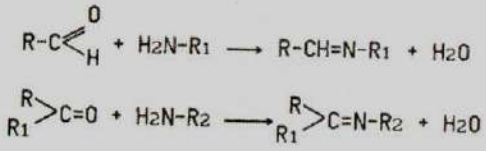
როდესაც ფენოლს ან ანილინს ორთო– ან პარამდგომარეობაში ჩანაცვლებული აქვს რადიკალი, მაშინ მიიღება ერთ– ან ორბრომჩანაცვლებული ნაერთები. ბრომის მსგავსად შედის ჩანაცვლების რეაქციებში იოდი.

ქლორ–, ბრომ– და იოდჩანაცვლებული ორგანული სამკურნალო ნივთიერებების დეჰალოგენირების რეაქციები გამოყენებულია მათი ანალიზისთვის. ორგანული ნივთიერებების მოლეკულებში ჰალოგენები შეკავშირებულია კოვალენტური ბმით. იმისთვის, რომ ჰალოგენები გადავიყვანოთ იონოგენურ ნაერთებში, საჭიროა მათზე აქტიური რეაგენტებით ვიმოქმედოთ; რეაგენტის შერჩევა დამოკიდებულია კოვალენტური ბმის სიმტკიცეზე. თუ კავშირი მტკიცე არ არის, ჰალოგენი რეაგირებს ვერცხლის ნიტრატთან, ხოლო თუ მტკიცეა, საჭირო იქნება ნატრიუმის ან კალიუმის ჰიდროქსიდთან გაცხელება:

$$CHJ_3 + 3AgNO_3 + H_2O \rightarrow 3AgJ\downarrow + 3HNO_3 + CO$$
$$CHCl_3 + 4KOH \rightarrow 3KCl + HCOOK + 2H_2O$$

იონოგენურ მდგომარეობაში გადაყვანილი ჰალოგენიდების განსაზღვრა შესაძლებელია იონური რეაქციების საფუძველზე.

ალდეჰიდების და კეტონების კონდენსაციის რეაქცია. პირველად ამინებთან, ჰიდრაზინებთან ალდეჰიდები და კეტონები განიცდიან კონდენსაციას:

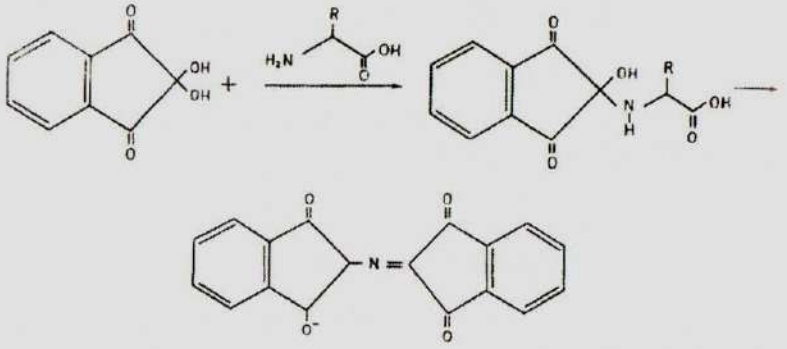


ტოლობებიდან ჩანს, რომ რომ კონდენსაციის რეაქციებით შეიძლება გამოვიცნოთ მოლეკულებში ამინოჯგუფის, ალდეჰიდური და კეტოჯგუფის შემცველობა.

ალდეჰიდები პირველად ამინებთან მჟავა არეში კონდენსაციის შედეგად წარმოქმნის შიფის ფუძის მარილს, რომელიც ყვითელი, ნარინჯი ან წითელი ფერისაა. კეტოჯგუფის დამახასიათებელია ჰიდრაზონებისა და კეტოქსიმების რეაქციები:

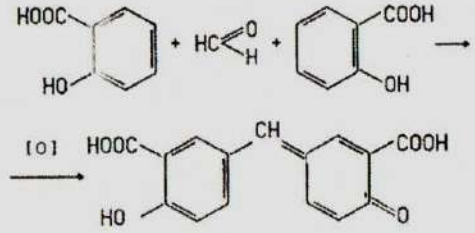
$$>C=O + H_2N-NH-R \rightarrow >C=N-NH-R\downarrow + H_2O$$
$$>C=O + H_2N-OH \rightarrow >C=N-OH\downarrow + H_2O$$

კონდენსაციის რეაქციას მიეკუთვნება ამინების ურთიერთქმედება ნინჰიდრინთან. ნინჰიდრინთან რეაქცია ემყარება მის აღდგენას და შემდგომ ამიაკთან კონდენსაციას:



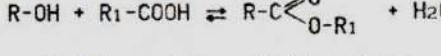
ნინჰიდრინთან რეაქცია გამოყენებულია ამინომჟავების, პეპტიდების, არომატული ამინებისა და მათი ნაწარმების იგივეობის დასადგენად.

კონდენსაციის რეაქციებში შეიძლება განვიხილოთ აგრეთვე მურექსიდის რეაქცია და ფენოლომჟავების ფორმალდეჰიდთან კონდენსაცია:



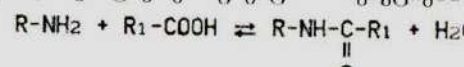
რეაქცია მიმდინარეობს კონცენტრირებული გოგირდმჟავის თანაობისას, წარმოიქმნება წითელი შეფერადება.

ეთერიფიკაციისა და ჰიდროლიზის რეაქციები. სპირტების და კარბონმჟავების იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია ეთერიფიკაციის რეაქციები, ხოლო რთული ეთერებისთვის პირიქით, – ჰიდროლიზის ან გასაპნის რეაქციები:



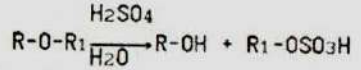


ამინების აცილირებაც ეთერიფიკაციის რეაქციებს მიეკუთვნება:

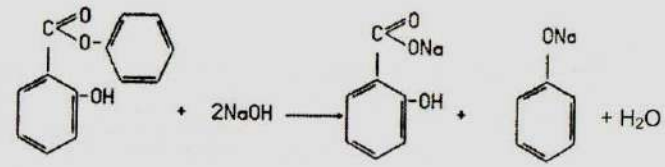


ჰიდროლიზისა და ეთერიფიკაციის რეაქციის პროდუქტებს აქვთ დამახასიათებელი სუნი, რითაც შესაძლებელია მათი გამოცნობა. მაგალითად, ეთილის სპირტის ან ძმარმჟავას გამოცნობისთვის ატარებენ მათ ეთერიფიკაციას, მიღებულ ეთილაცეტატს აქვს სპეციფიკური სუნი.

მარტივი არილალიფატური ეთერების ჰიდროლიზი ტარდება მჟავასთან გაცხელებით:



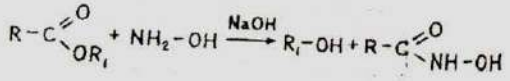
სალიცილის მჟავის რთული ეთერების იდენტიფიკაციისთვის იყენებენ გასაპნის რეაქციას:

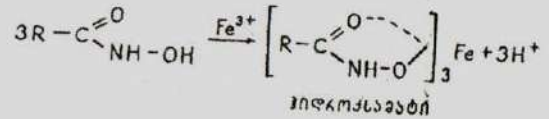


აზოტმჟავას რთული ეთერები: ნიტროგლიცერინი, ერინიტი, ნიტროსორბიდი ჰიდროლიზის შედეგად გამოყოფს აზოტმჟავას და შესაბამის სპირტს, რომელთაც შესაბამისი რეაქციით გამოიცნობენ, კერძოდ, აზოტმჟავას დიფენილამინით. ჰიდროლიზის და ეთერიფიკაციის რეაქციები ფართოდ არის გამოყენებული ფარმაკოპეაში მარტივი და რთული ეთერების, სპირტების, ალდეჰიდებისა და კეტონების იდენტიფიკაციისა და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის.

რთული ეთერების, ლაქტონების და ლაქტამური ჯგუფების დასადგენად გამოყენებულია ე.წ. ჰიდროქსამატის წარმოქმნის რეაქცია.

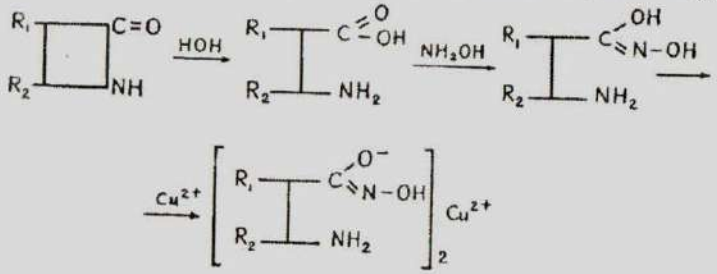
რთული ეთერის გახაპნით ჰიდროქსილამინთან წარმოიქმნება ჰიდროქსამის მჟავები, რომლებიც მძიმე მეტალების მარილებთან, მაგალითად, რკინის (III) ქლორიდთან, შეფერილ კომპლექს მარილებს წარმოქმნიან:



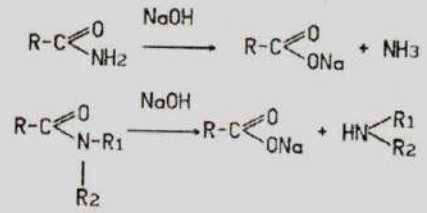


ჰიდროქსილამინის

ლაქტამური ჯგუფის იდენტიფიკაციისთვისაც იყენებენ ჰიდროქსილამინთან რეაქციას. ჰიდროლიზის შედეგად მიიღება ჰიდროქსამის მჟავა, რომელიც სპილენძის (II) იონთან მწვანე შეფერადებას იძლევა:



ამინებისა და ამიდონაწარმების დაშლის რეაქცია. არომატული და ჰეტეროციკლური ამინები ტუტესთან გაცხელებით იშლება, გამოყოფს ამიაკს ან ამინს, რომელთაც დამახასიათებელი სუნი აქვთ:



ამ რეაქციას ემყარება სალიცილამიდის, ნიკოტინმჟავას დიეთილამიდის და სხვა ამიდების იდენტიფიკაცია.

სულფანილამიდების იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია პიროლიზის რეაქცია, რომლის შედეგად ამიაკი გამოიყოფა.

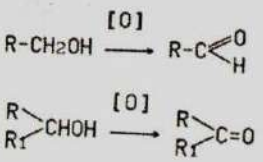
ჯანგვა-აღდგენის რეაქციები. ბევრი სამკურნალო ნივთიერების თვისებრივი და რაოდენობრივი ანალიზი ემყარება ჯანგვა-აღდგენის რეაქციებს.

ნიტრონაერთების ატომური წყალბადით აღდგენა:

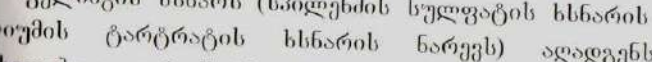
$$Ar\text{-}NO_2 + 6H \rightarrow Ar\text{-}NH_2 + 2H_2O$$

მიღებულ არომატულ ამინზე ატარებენ დიაზორეაქციას.

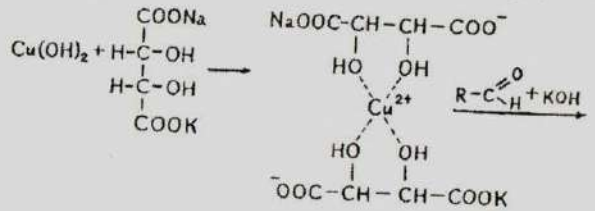
სპირტების იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია ჯანგვის რეაქცია, შედეგად მიიღება ალდეჰიდები ან კეტონები:



ალდეჰიდების იდენტიფიკაციისთვის იყენებენ ვერცხლის სარკის რეაქციას; ამ დროს ალდეჰიდი იჟანგება მჟავამდე და ვერცხლის ნიტრატის ამიაკური ხსნარიდან აღადგენს ვერცხლს:



ფელინგის ხსნარს (სპილენძის სულფატის ხსნარის და ნატრიუმ-კალიუმის ტარტრატის ხსნარის ნარევს) აღადგენს ალდეჰიდი; გაცხელებით ჯერ წარმოიქმნება სპილენძის ჰიდროქსიდის ყვითელი ნალექი, ხოლო შემდეგ – სპილენძის ოქსიდის წითელი ნალექი:





$$2CuOH \rightarrow Cu_2O + H_2O$$

ჯანგვით რეაქციაზეა დამყარებული აქტიური ქლორის შემცველ ნივთიერებებში (ქლორამინები) ქლორის თვისებრივი და რაოდენობრივი განსაზღვრა. კალიუმის იოდიდიდან აქტიური ქლორი გამოაძევებს იოდს, რომელიც ქლოროფორმის ფენას იისფრად აფერადებს:

$$2KJ + Cl_2 \rightarrow 2KCl + J_2$$

ჯანგვა-აღდგენის რეაქციები ფართოდ არის გამოყენებული ალკალოიდების, ვიტამინების, ჰეტეროციკლური ნაერთების, სტეროიდებისა და სხვათა თვისებრივი ანალიზისთვის.

როგორც დასაწყისში აღვნიშნეთ, ამ თავში განხილულია მხოლოდ ფუნქციური ჯგუფების დამახასიათებელი ზოგადი რეაქციები. კერძო და ჯგუფური რეაქციები ამა თუ იმ სამკურნალო პრეპარატისთვის, მოტანილი იქნება შესაბამის თავში, მათი განხილვის დროს.

საერთოდ აღსანიშნავია, რომ ორგანული სამკურნალო ნივთიერებების ანალიზისა და სტანდარტიზაციისთვის გამოიყენება ფიზიკური, ქიმიური, ფიზიკურ-ქიმიური და ბიოლოგიური მეთოდები კომპლექსურად. გამოყენებული მეთოდები უშუალო კავშირშია ნაერთის მოლეკულის აგებულებასთან და თვისებებთან. მთავარი მიზანი, რასაც ემსახურება ანალიზი, პრეპარატის შესაბამისობაა ფარმაკოპეის სტანდარტისადმი, რათა გარანტირებული იყოს წამლის ხარისხი და ფარმაკოლოგიური ეფექტურობა.

ალიფატური ნაერთები

აციკლური ალკანები, მათი ჰალოგენ- და ჟანგბადშემცველი ნაერთები

პარაფინები და მათი ჰალოგენნაწარმები. ნაჯერი ნახშირწყალბადები, ანუ ალკანები ნახშირბადისა და წყალბადის შენაერთების ჰომოლოგიური მწკრივია. ისინი ბუნებრივი ნაერთებია და საკმაოდ რთული შედგენილობის შენარევების სახით გვხვდებიან ბუნებრივ გაზში, ნავთობში და სხვ. ამ ნაერთების ზოგადი ფორმულაა:

$$C_nH_{2n+2}$$

ნაჯერი ნახშირწყალბადების ქიმიური სტრუქტურა განაპირობებს მათ ფიზიკურ და ქიმიურ თვისებებს, აქედან გამომდინარეობს ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას. ალკანების ჰომოლოგიური მწკრივის უმდაბლესი წევრები – მეთანი, ეთანი, პროპანი და ბუთანი გაზისებრი ნივთიერებებია და სამედიცინო პრაქტიკაში არ გამოიყენებიან. ნახშირბადის ატომების რიცხვის ზრდასთან ერთად ალკანების მოლეკულაში იცვლება მათი ფიზიკური თვისებები. პენტანიდან – C_5H_{12} ჰეპტადეკანამდე – $C_{17}H_{36}$ სითხეებია, რომელთაც ბენზინის სუნი აქვთ და ახასიათებთ გამღიზიანებელი მოქმედება კანისა და ლორწოვანის ნერვულ დაბოლოებებზე. უფრო მაღალმოლეკულური თხევადი

ალკანები გამღიზიანებელ მოქმედებას არ ავლენს, მაგრამ აქვთ სუსტი საფაღარათო მოქმედება.

C_{18}-დან ნაჯერი ნახშირწყალბადები უსუნო, მყარი ნივთიერებებია და არ ავლენს ფარმაკოლოგიურ აქტივობას, რადგანაც არ ხდება მათი შეწოვა კანის ზედაპირიდან.

ნაჯერი ნახშირწყალბადები პრაქტიკულად არ იხსნება წყალში, კარგად იხსნება ნახშირწყალბადებში, მათ ჰალოგენნაწარმებში, მარტივ და რთულ ეთერებში, ნაკლებად იხსნება სპირტში. აღსანიშნავია, რომ ხსნადობა იზრდება გამხსნელის ნახშირბადის ჯაჭვის სიგრძის ზრდასთან ერთად.

ნაჯერი ნახშირწყალბადების მიღების წყაროა ნავთობი, რომლის შემადგენლობა დამოკიდებულია მისი მოპოვების ადგილზე. მაგალითად, ბაქოს ნავთობი ძირითადად შედგება ციკლური ნახშირწყალბადებისაგან, სხვა საბადოებისა – ნაჯერი ნახშირწყალბადებისაგან და სხვ. ნავთობის პირველადი გამოხდის ძირითადი ფრაქციები მოყვანილია მე-20 ცხრილში.

ცხრილი 20

ნავთობის გამოხდის პროდუქტები

ფრაქციის დასახელება	დუღილის ტემპერატურა, გრადუსობით	სიმკვრივე
მსუბუქი პროდუქტები (პეტროლეინის ეთერი, ბენზინი)	150-მდე	0,760
ნავთი	150-250	0,865
საპოხი ზეთები	250-350	0,87-0,95
ნავთობის ნარჩენები	350-ზე ზევით	0,95-ზე ზევით

სამედიცინო პრაქტიკაში გამოიყენება თხევადი და მყარი ნაჯერი ნახშირწყალბადების ნარევები. ამ თავში განვიხილავთ მხოლოდ იმ სამკურნალო ნივთიერებებს, რომელნიც შეტანილია ფარმაკოპეაში, – ვაზელინის ზეთსა და პარაფინს.

მათი მიღება ხდება ნავთობის საპოხი ზეთების ფრაქციიდან. ვაზელინის ზეთის მისაღებად გამოყოფენ მხოლოდ თხევადი ნახშირწყალბადების შემცველ ფრაქციას, რომლის დუღილის ტემპერატურა აღემატება 300°-ს. ამ ფრაქციას უწოდებენ პარაფინის

მასას. შემდეგ ახორციელებენ ფრაქციის გაწმენდას. კონცენტრირებული გოგირდმჟავით დამუშავებისას აშორებენ გოგირდისა და აზოტის შემცველ ნაერთებს, უჯერ და არომატულ ნახშირწყალბადებს. შემდეგ დაამუშავებენ ტუტით, რის შედეგადაც რეაქციის მჟავა პროდუქტები და აგრეთვე ნაფტენის მჟავა ნეიტრალდება. საბოლოოდ გაწმენდას აღწევენ სხვადასხვა ადსორბენტების გამოყენებით.

სამკურნალო საშუალებათა ქიმიური აგებულება და თვისებები დამოკიდებულია მოლეკულაში ნახშირბადის ატომთა რიცხვზე. ფიზიკური თვისებისა და სხვადასხვა კონსტანტის მიხედვით, რომლებიც რეგლამენტებულია ფარმაკოპეით, ახორციელებენ ნაჯერი ნახშირწყალბადების სამკურნალო საშუალებათა იდენტიფიკაციასა და ხარისხის დადგენას.

გარდა ფიზიკური კონსტანტებისა, ალკანების სამკურნალო საშუალებათა კეთილხარისხოვნებას ადგენენ ანალიზის ქიმიური მეთოდების გამოყენებითაც. ნავთობიდან მიღების დროს ან პროდუქტის გასუფთავებისას მასში შეიძლება დარჩეს სხვადასხვა ნივთიერება, გარეშე ორგანული მინარევების შემცველობას ადგენენ პრეპარატების შეფერვის მიხედვით; კონცენტრირებულ გოგირდმჟავას დამატებით ვაზელინის ზეთში, წყლისა და პარაფინის მინარევს დაადგენენ ოჰალესცენციის მიხედვით 0°-ზე გაცივების შემდეგ.

ცხრილი 21

ნაჯერი ნახშირწყალბადების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური შედგენილობა	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Oleum Vaselini-ვაზელინის ზეთი	$C_{10}H_{22}$–$C_{15}H_{32}$	არ იხსნება წყალსა და ეთანოლში, იხსნება ეთერში, ქლოროფორმში, ბენზინში. ნებისმიერი თანაფარდობით ერევა ცხიმებსა და ცხიმოვან ზეთებს.	უფერო ზეთი სუბრი სითხეა, გამყარების ტემპ.-5°, სიმკვრივე 0,875-0,890. სიბლანტე 4,0-4,5 (50°-ზე)

Vaselinum-ვაზელინი	$C_{12}H_{26}$–$C_{25}H_{52}$	არ იხსნება წყალსა და ეთანოლში, იხსნება ეთერში, ქლოროფორმში, ბენზინში	თეთრი ან ყვითელი ფერის ერთგვაროვანი საცხისებრი მასაა. ლღ. ტემპ. 37-50°, სიმკვრივე 0,855-0,888, სიბლანტე არანაკლებ 2,5 60°-ზე
Parafinum solidum-მყარი პარაფინი	$C_{19}H_{40}$–$C_{36}H_{74}$	არ იხსნება წყალსა და ეთანოლში, იხსნება ეთერში ქლოროფორმში, ბენზინში	თეთრი ფერის მკვრივი, ნახევრად გამჭვირვალე მასაა, ლღ. ტემპ. 50-57°, სიმკვრივე 0,881-0,905

ნავთობში დაბალი დუღილის ტემპერატურის ფრაქციის დადგენა ხორციელდება შესაბამის ტემპერატურაზე გამოხდის გზით. კალიუმის პერმანგანატის ხსნარის გაუფერულება ცხადყოფს სამკურნალო საშუალებებში აღმდგენი ნივთიერებების შემცველობას. პრეპარატების წყლიან გამონაწვლილში ინდიკატორ ფენოლფტალეინის მიხედვით ხაზღვრავენ ტუტიანობის ზღვარს. სულფიდების მინარევის დასადგენად ატარებენ რეაქციას ტყვიის აცეტატთან. არაორგანული მინარევების რაოდენობას ხაზღვრავენ დაწვის და მუდმივ წონამდე დაყვანის შემდეგ დარჩენილი ნაშთის წონის მიხედვით, რომელიც არ უნდა აღემატებოდეს 0,05%-ს.

ცხოველური ცხიმებისაგან განსხვავებით, ვაზელინის ზეთი, ვაზელინი და პარაფინი შენახვის დროს სტაბილურია: არ იჟანგება, არ მჟაღდება, არ ისაპნება ტუტეებით, მჟავების მოქმედებისადმი მდგრადია, ვაზელინი და ვაზელინის ზეთი კარგად ინახება ქილებში, სიბნელეში. პარაფინს ინახავენ გრილ ადგილას.

ვაზელინის ზეთი კანისა და ლორწოვანი გარსის ნერვულ დაბოლოებებზე გამღიზიანებელი მოქმედების გამო გამოიყენება

მედიცინაში, როგორც სუსტი საფადარათო საშუალება, გარეგანი ხმარების დროს მას ახასიათებს ანტისეპტიკური მოქმედება.

ვაზელინი და პარაფინი ფარმაკოლოგიურად არ არის აქტიური, რადგანაც არ იწოვება კანის ზედაპირიდან. პარაფინი მაღალი სითბოტევადობის გამო გამოყენებულია ნევრიტისა და ნევრალგიის სითბოთი მკურნალობის დროს (პარაფინოთერაპია).

მაღალმოლეკულური თხევადი (ვაზელინის ზეთი) და მყარი ნახშირწყალბადების ნარევი (ვაზელინი). აგრეთვე მყარი (პარაფინი) ნახშირწყალბადები ფართოდ არის გამოყენებული ფარმაცევტულ პრაქტიკაში ინდიფერენტული ფუძის სახით სხვადასხვა სამკურნალო საშუალების (მალამოების, ემულსიების და სხვ.) დასამზადებლად.

აციკლური ალკანების ჰალოგენნაწარმები

ნახშირწყალბადების ჰალოგენნაწარმები ნაჯერი ნახშირწყალბადების ნაწარმებია, რომელთა მოლეკულაში წყალბადის ერთი ან რამდენიმე ატომი ჩანაცვლებულია ჰალოგენებით: ფთორით, ქლორით, ბრომით ან იოდით. ჩანაცვლებული შეიძლება იყოს ერთი, ორი ან მრავალი წყალბადის ატომი, რის მიხედვითაც ანსხვავებენ მონო–, დი– და პოლიჰალოგენნაწარმებს. ისინი გვხვდებიან სამ აგრეგატულ მდგომარეობაში – აირების, სითხეების და მყარი ნივთიერებების სახით, რომელთაც აქვთ დამახასიათებელი სუნი, არ იხსნებიან წყალში, შედარებით ადვილად იხსნებიან ორგანულ გამხსნელებში.

აირადი და თხევადი ნახშირწყალბადების ჰალოგენნაწარმები, იმისდა მიხედვით, თუ რომელი ჰალოგენია ჩანაცვლებული მათ მოლეკულაში, ავლენს სხვადასხვა ძალის ნარკოტიკულ აქტივობას. ნარკოტიკული მოქმედება მცირდება ქლორ–, ბრომ–, იოდნაწარმების მწკრივში. ნარკოტიკულ მოქმედებაზე გავლენას ახდენს აგრეთვე ჰალოგენის ატომთა რიცხვი. იგი მატულობს ჰალოგენების ატომთა რიცხვის ზრდასთან ერთად. ჰალოგენის სახეობა განაპირობებს ჰალოგენნაწარმის აგრეგატულ მდგომარეობასაც. თხევადი ჰალოგენნაწარმები შეიცავს ქლორის ერთიდან სამ ატომამდე, მყარი – იოდის ერთიდან სამ ატომამდე.

ფარმაკოპეაში შეტანილია ნაჯერი ნახშირწყალბადების ჰალოგენნაწარმების შემდეგი პრეპარატები: ქლორეთილი, ქლოროფორმი, იოდოფორმი და ფთოროტანი.

მათი იდენტიფიკაცია ხდება ფიზიკური კონსტანტების და აგრეთვე ჰალოგენის ატომის მიხედვით, რისთვისაც იგი უნდა გადაიყვანონ იონურ ან მოლეკულურ მდგომარეობაში. შემდეგ ხდება ჰალოგენ-იონის დადგენა შესაბამისი ანალიზური რეაქციებით.

ჰალოგენნაწარმების იდენტიფიკაციის უფრო ობიექტური მეთოდია სტანდარტისა და საანალიზო ნივთიერების ინფრაწითელი – სპექტრების თანხვედრა.

ფარმაკოპეა არ ითვალისწინებს ჰალოგენნაწარმების სამკურნალო საშუალებათა რაოდენობრივ განსაზღვრას, რაოდენობრივი შემცველობის შესახებ მსჯელობენ ფიზიკური კონსტანტების შესაბამისობის მიხედვით, გარდა ამისა, ამოწმებენ კეთილხარისხოვნებას.

ნაჯერი ნახშირწყალბადების ჰალოგენნაწარმები ნახევრადსინთეზური სამკურნალო საშუალებებია. მათი მიღება ეფუძნება ჰალოგენის ატომის შეყვანას ნახშირწყალბადის, სპირტის, ალდეჰიდის, კეტონის ან სხვა ალიფატური ნაერთის მოლეკულაში.

ქ ლ ო რ ე თ ი ლ ი მ ი ი დ ე ბ ა ეთანოლისა და კონცენტრირებული ქლორწყალბადმჟავას ურთიერთქმედებით წყალწამრთმევი ნივთიერებების თანაობისას:

$$C_2H_5OH + HCl \rightarrow C_2H_5Cl + H_2O$$

ქ ლ ო რ ო ფ ო რ მ ი ს ს ი ნ თ ე ზ ს ახორციელებენ სხვადასხვა მეთოდით, რომელთა პრინციპია ჰალოფორმული რეაქცია. აცეტონზე, ეთილის სპირტსა ან აცეტალდეჰიდზე მოქმედებენ ჰიპოქლორიტებით ან ქლორიანი კირით. ქლოროფორმის სინთეზის თანამედროვე მეთოდია ნატრიუმის ქლორიდის ელექტროლიზი ეთილის სპირტის ან აცეტონის თანაობისას. ანოდზე გამოიყოფა ქლორი, კათოდზე – წყალბადი და ნატრიუმის ჰიდროქსიდი. კათოდსა და ანოდს შორის დიაფრაგმის არარსებობისას ნატრიუმის ჰიდროქსიდი ურთიერთქმედებს ქლორთან:

$$2NaOH + Cl_2 \rightarrow NaClO + NaCl + H_2O$$

წარმოქმნილი ჰიპოქლორიტი ჟანგავს ეთილის სპირტს აცეტალდეჰიდამდე და გარდაქმნის ამ უკანასკნელს ქლორალად – ტრიქლორაცეტალდეჰიდად:

$$CH_3CH_2OH + NaClO \rightarrow CH_3C(=O)H + NaCl + H_2O$$

$$CH_3-C(=O)H + 3NaClO \rightarrow CCl_3-C(=O)H + 3NaOH$$

ქლორალი ტუტე არეში იშლება ქლოროფორმისა და ჭიანჭველმჟავის ნატრიუმის მარილის წარმოქმნით:

$$CCl_3-C(=O)H + NaOH \rightarrow CHCl_3 + HCOONa$$

ჰალოტანი (ფთოროტანი) მიიღება 1,1,1-ტრიფთორ-2-ქლორეთანის ბრომირებით 465° ტემპერატურაზე:

$$CF_3-CH_2-Cl + Br_2 \rightarrow CF_3-\underset{\displaystyle Br}{\overset{\displaystyle Cl}{CH}}-HBr$$

ნახშირწყალბადების მყარი ჰალოგენნაწარმები თავიანთ მოლეკულაში შეიცავს იოდს, მათ მიეკუთვნება იოდოფორმი და სერგოზინი.

იოდოფორმის სინთეზის მეთოდები, მათ შორის ელექტროქიმიური, ქლოროფორმის სინთეზის იდენტურია.

$$CH_3CH_2OH + NaJO \rightarrow CH_3C(=O)H + NaJ + H_2O$$

$$CH_3-C(=O)H + 3NaJO \rightarrow CJ_3-C(=O)H + 3NaOH$$

$$CH_3CH_2OH + 6NaOH + 4J_2 \rightarrow CHJ_3\downarrow + 5NaJ + 5H_2O + HCOONa$$

სერგოზინის სინთეზი დაფუძნებულია ოქსიმეთანსულფონატრიუმის ურთიერთქმედებაზე იოდწყალბადმჟავებთან. თავდაპირველად აკონდენსირებენ ფორმალდეჰიდს ნატრიუმის პიდროსულფიტთან:

$$HC(=O)H + NaHSO_3 \rightarrow HO-CH_2-SO_3Na$$

მიღებულ ნატრიუმის ოქსიმეთანსულფონატზე მოქმედებენ იოდწყალბადმჟავით:

$$HO-CH_2-SO_3Na + HJ \rightarrow J-CH_2-SO_3Na + H_2O$$

ნახშირწყალბადთა ჰალოგენნაწარმების სამკურნალო საშუალებანი განსხვავდება ერთმანეთისაგან ფიზიკური მდგომარეობით, თვისებებით, სხვადასხვა კონსტანტებით. თხევადი ნახშირწყალბადების პრეპარატები უფერო, გამჭვირვალე, მოძრავი, ადვილად აქროლადი სითხეებია, რომელთაც დამახასიათებელი სუნი აქვთ. იოდოფორმი და სერგოზინი მყარი ჰალოგენნაწარმებია, იოდოფორმი ყვითელი კრისტალებია, დამახასიათებელი სუნით.

ქლოროფორმი და ფთოროტანი ძლიერ ჰგავს ერთმანეთს ვიზუალურად. მათი განსხვავება შეიძლება ფიზიკური კონსტანტებით – დუღილის ტემპერატურით და სიმკვრივით. სიმკვრივე დამოკიდებულია ჰალოგენნაწარმის მოლეკულაში ჰალოგენების ატომთა რიცხვზე.

ფარმაკოპეაში ფთოროტანისა და ქლოროფორმის განსასხვავებლად მიღებულია სიმკვრივის ვიზუალური შედარება კონცენტრირებულ გოგირდმჟავასთან. იოდოფორმისა და სერგოზინის განსხვავება შეიძლება კრისტალების შეფერვით, სუნით, ხსნადობით. განსხვავება განპირობებულია სერგოზინის მოლეკულაში ნატრიუმის სულფონატის ჰიდროფილური რადიკალის შემცველობით.

თხევადი ჰალოგენნაწარმების იგივეობა მტკიცდება მათი ფიზიკური კონსტანტების შემოწმებით, აგრეთვე ჰალოგენის ატომის არსებობით, ვინაიდან ჰალოგენის ატომები ორგანულ მოლეკულაში დაკავშირებულია კოვალენტური ბმით, რომლის სიმტკიცე დამოკიდებულია ჰალოგენნაწარმის სტრუქტურაზე, ამიტომ ჰალოგენის მოწყვეტისა და იონიზებულ ან მოლეკულურ მდგომარეობაში გადასაყვანად საჭიროა სათანადო პირობები.

ქლორეთილი და ქლოროფორმი მწვავე ტუტის სპირტიან ხსნართან დუღილისას ადვილად იშლება და ქლორ-იონი წარმოიქმნება. მათი დუღილის დაბალი ტემპერატურების გათვალისწინებით გაცხელება საჭიროა უკუმაცივრის თანაობისას.

$$C_2H_5Cl + KOH \rightarrow C_2H_5OH + KCl$$

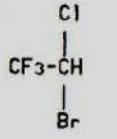
$$CHCl_3 + 4KOH \leftarrow 3KCl + HCOOK + 2H_2O$$

ჰალოთანი (ფთოროთანი) იშლება ქლორისა და ფთორის იონების გამოყოფით გალღობილი ლითონური ნატრიუმის მოქმედებით.

იოდოფორმის დაშლა შეიძლება სინჯარაში მისი გახურებით, ამ დროს გამოიყოფა იოდის იისფერი ორთქლი. სერგოზინი ადვილად იშლება კონცენტრირებული გოგირდმჟავის თანაობისას.

ცხრილი 22

ნაჯერი ნახშირწყალბადების ჰალოგენნაწარმთა აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალ-ხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Aethylii chloridum-ქლორეთილი, ეთილქლორიდი	C_2H_5Cl	ძნელად იხსნება წყალში, ნებისმიერი თანაფარდობით ერევა სპირტსა და ეთერს	გამჭვირვალე, უფერო, ადვილად აქროლადი სითხეა დამახასიათებელი სუნით. დუღ. ტემპ. 12-13°, სიმკვრივე 0,9-0,923 (0°-ზე)
Chloroformium-ქლოროფორმი, ტრიქლორმეთანი	$CHCl_3$	მცირედ იხსნება წყალში, ნებისმიერი თანაფარდობით ერევა უწყლო ეთანოლს, ეთერს, ბენზინს, ცხიმოვან ზეთებს	გამჭვირვალე, უფერო, მძიმე მოძრავი, აქროლადი სითხეა დამახასიათებელი სუნით, დუღ. ტემპ. 59,5-62°, სიმკვრივე 1,474-1,483
Halothanum-ჰალოთანი, 1, 1, 1-ტრიფთორ-2-ქლორ-2-ბრომეთანი ფთოროთანი		მცირედ იხსნება წყალში, ერევა უწყლო ეთანოლს, ეთერს, ქლოროფორმს, ეთეროვან და ცხიმოვან ზეთებს	გამჭვირვალე, უფერო, მძიმე მოძრავი, ადვილად აქროლადი, დამახასიათებელი სუნის სითხეა. დუღ. ტემპ. 49-51°, სიმკვრივე 1,865-1,870, გარდატ. მაჩვ. 1,3695-1,3705

Iodoformium-იოდოფორმი, ტრიიოდმეთანი	CHJ_3	პრაქტიკულად უხსნადია წყალში, ძნელად იხსნება ეთანოლში, იხსნება ეთერსა და ქლოროფორმში, მცირედ ხსნადია გლიცერინში, ცხიმოვან და ეთეროვან ზეთებში	წვრილი მბრწყინავი კრისტალები ან ლიმონისფერი ფხვნილი მძაფრი დამახასიათებელი სუნით, ლღ. ტემპ. 116-120° (დაშლით)
Sergosinum-სერგოზინი, ნატრიუმის იოდმეთანსულფონატი	CH_2I-SO_3Na	წყალში ადვილად ხსნადია, წყალხსნარს აქვს ნეიტრალური რეაქცია, მცირედ იხსნება ეთერში, ქლოროფორმში, აცეტონსა და ბენზოლში	უსუნო, თეთრი, კრისტალური ჰიგროსკოპული ფხვნილია

წარმოქმნილი ჰალოგენ-იონების დადგენა შეიძლება თვისებრივი ანალიზური რეაქციებით.

სერგოზინის მოლეკულაში გოგირდის შემცველობას ადგენენ მისი დაჟანგვის შემდეგ სულფატ-იონის წარმოქმნით, რასაც აკვლენენ ბარიუმის ხსნადი მარილის დამატებით. სერგოზინში ნატრიუმს ადგენენ ალის ყვითლად შეფერადებით.

თხევადი ჰალოგენნაწარმების რაოდენობრივ განსაზღვრას ფარმაკოპეა არ ითვალისწინებს. მათი რაოდენობრივი განსაზღვრა შეიძლება მწვავე ტუტის სპირტიან ხსნართან დუღილის შედეგად წარმოქმნილი ჰალოგენ-იონის არგენტომეტრიული ტიტრით.

იოდოფორმის რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის პრეპარატს შლიან აზოტმჟავის და ჭარბი ვერცხლის ნიტრატის ტიტრიანი ხსნარის ნარევით. ჭარბ ვერცხლის ნიტრატს ტიტრავენ ამონიუმის როდანიდით:

$$CH_3J + 3AgNO_3 + H_2O \rightarrow 3AgJ\downarrow + 3HNO_3 + CO\uparrow$$

$$AgNO_3 + NH_4CNS \rightarrow AgCNS\downarrow + NH_4NO_3$$

ვინაიდან სერგოზინის მოლეკულაში იოდი დაკავშირებულია კოვალენტური ბმით, მისი დაშლისთვის იყენებენ ჟანგვა-აღდგენით

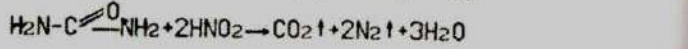
რეაქციებს. ფარმაკოპეაში მოწოდებულია სერგოზინის დაჟანგვა კალიუმის პერმანგანატით კონცენტრირებული გოგირდმჟავის თანაობისას. იოდი იჟანგება იოდატამდე:

$$JCH_2SO_3Na + 2KMnO_4 + 3H_2SO_4 \rightarrow HJO_3 + HCOOH + K_2SO_4 + NaHSO_4 + 2MnSO_4 + 2H_2O$$

ჭარბ კალიუმის პერმანგანატს ტიტრავენ ნატრიუმის ნიტრიტით:

$$2KMnO_4 + 5NaNO_2 + 3H_2SO_4 \rightarrow 2MnSO_4 + 5NaNO_3 + K_2SO_4 + 3H_2O$$

ჭარბ აზოტოვანმჟავას შლიან შარდოვანას დამატებით:



ხსნარში წარმოქმნილ კალიუმის იოდატში იოდის შემცველობა სერგოზინში მისი რაოდენობის ეკვივალენტურია. იოდის შემცველობას ადგენენ იოდიდთან რეაქციით მჟავა არეში:

$$KJO_3 + 5KJ + 3H_2SO_4 \rightarrow 3J_2 + 3K_2SO_4 + 3H_2O$$

გამოყოფილ იოდს ტიტრავენ ნატრიუმის თიოსულფატით:

$$J_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaJ + Na_2S_4O_6$$

ჰალოგენნაწარმების სტანდარტიზაციას ახორციელებენ ზოგადი მეთოდებით მათი მჟავიანობისა და ტუტიანობის დადგენით, ეთილის სპირტის შემცველობის, ორგანული მინარევებისა და თავისუფალი ჰალოგენების, ქლორიდების, ბრომიდების, მშრალი ნაშთის განსაზღვრით.

ჩამოთვლილი მინარევები არის მიღებისათვის საწყისი ნივთიერებები, სინთეზის შუალედური პროდუქტები ან სტაბილიზატორები, რომლებიც ემატებათ სამკურნალო საშუალებებს. გარდა ამისა, მისი რეგების შემცველობა შეიძლება გამოიწვიოს პრეპარატების არასწორმა შენახვამ.

ჰაერის ჟანგბადისა და სინათლის გავლენით ქლოროფორმში შეიძლება წარმოიქმნას ჟანგვის ტოქსიკური პროდუქტები: ქლორწყალბადი, ფოსგენი და თავისუფალი ქლორი:

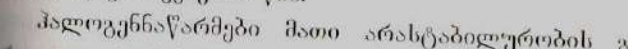
$$2CHCl_3 + O_2 \rightarrow 2COCl_2 + 2HCl$$

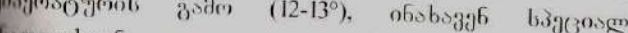
$$2COCl_2 + O_2 \rightarrow 2CO_2\uparrow + 2Cl_2\uparrow$$

ჰალოთანში ფარმაკოპეით გათვალისწინებულია თიმოლის განსაზღვრა, რომლის შემცველობა არ უნდა აღემატებოდეს 0,012%-ს. ფთოროთანს თიმოლს უმატებენ სტაბილიზაციის მიზნით.

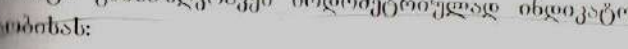
სინათლის, სითბოსა და ჰაერის გავლენით იოდოფორმი იშლება და იოდი გამოიყოფა. განსაკუთრებით ადვილად იშლება იოდოფორმის ხსნარები. სერგოზინის ხსნარს არასტაბილურობის გამო ამზადებენ უშუალოდ გამოყენების წინ.

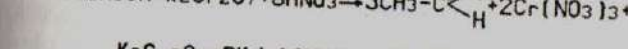
ჰალოგენნაწარმები მათი არასტაბილურობის გამო, შენახვისას განსაკუთრებულ პირობებს საჭიროებს. ქლორეთილს, დუღილის დაბალი ტემპერატურის გამო (12-13°), ინახავენ სპეციალურ ამპულებში სინათლისგან დაცულ ადგილას. ქლოროფორმს ინახავენ კარგად მოხუფულ მუქი ფერის შუშებში, გრილ ადგილას. ფთოროთანს ინახავენ პირამდე ავსებულ მუქი ფერისა და მცირე ზომის შუშებში ბნელ, გრილ ადგილას. ქლოროფორმს უმატებენ სტაბილიზატორს – ეთანოლს (0,6-1%), რომელიც შეკავშირდება ჟანგვის პროდუქტებს, ნახშირმჟავა დიეთილეთერისა და ქლორეთილის წარმოქმნით:

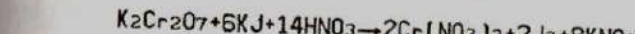




ეთანიდან ეთანოლის შემცველობა ქლოროფორმში რეგლამენტირებულია, ფარმაკოპეა მოითხოვს მის რაოდენობრივ განსაზღვრას. განსაზღვრა ეფუძნება ეთილის სპირტის აცეტალდეჰიდად დაჟანგვის რეაქციას 0,01 მოლ კალიუმის ბიქრომატის ხსნარით. ჭარბ კალიუმის ბიქრომატს განსაზღვრავენ იოდომეტრიულად ინდიკატორ სახამებლის თანაობით:







იოდოფორმსა და სერგოზინს ინახავენ გრილ, ბნელ ადგილას კარგად მოხუფულ ჭურჭელში. იოდოფორმს ძლიერი სუნის გამო ინახავენ სხვა ნივთიერებებისგან განცალკევებით.

ნახშირწყალბადების თხევადი ჰალოგენნაწარმები მათი სანარკოზე მოქმედების გამო სამედიცინო პრაქტიკაში გამოყენებულია ანესთეზიური ნარკოზისთვის. ქლორეთილს იყენებენ საწყისი ან ხანმოკლე ნარკოზისთვის. გარდა ამისა, დუღილის დაბალი ტემპერატურა განაპირობებს მის გამოყენებას ქირურგიაში, ქსოვილების

ადგილობრივი გაცივებისთვის, რასაც თან სდევს მგრძნობელობის დაქვეითება. ქლოროფორმს იყენებენ გარეგანი წამლის ფორმების სახით, დახაზელად. გარდა ამისა, ითვლება, რომ მას იყენებენ 0,5%-იანი ქლოროფორმიანი წყლის სახით შიგნით მისადებად ღებინებისა და მუცლის არეში ტკივილის დროს. უფრო აქტიური და ნაკლებ ტოქსიკური სანარკოზე მოქმედება ახასიათებს ფთოროთანს. იგი გამოიყენება ინჰალაციური ნარკოზისთვის.

ფთოროთანი 4-ჯერ უფრო აქტიურია, ვიდრე ეთერი და 1,5-2-ჯერ უფრო აქტიური, ვიდრე ქლოროფორმი. მისი ფარმაკოლოგიური მოქმედების თავისებურებაა ის, რომ ნარკოზი იწყება აგზნების სტადიის გარეშე. ნარკოზის დამთავრებიდან 5-15 წუთის შემდეგ ადამიანს ცნობიერება აღუდგება.

იოდოფორმისათვის დამახასიათებელია ანტისეპტიკური მოქმედება, რის გამოც იგი გამოიყენება გარეგანი ხმარებისთვის ფხვნილის, მალამოს სახით, ხოლო სტომატოლოგიურ პრაქტიკაში თუთიის ჟანგთან და გლიცერინთან ერთად 40%-იანი პასტის სახით. იოდოფორმის ფარმაკოლოგიური მოქმედება განპირობებულია იმით, რომ იოდი სუსტადაა დაკავშირებული ორგანულ მოლეკულასთან და ბიოლოგიური სითხეების ფერმენტი კატალაზა, ადვილად შლის მას.

$$4CHJ_3 + 5O_2 \rightarrow 6J_2 + 4CO_2 \uparrow + 2H_2O$$

გამოყოფილი იოდი იწვევს ანტისეპტიკურ მოქმედებას.

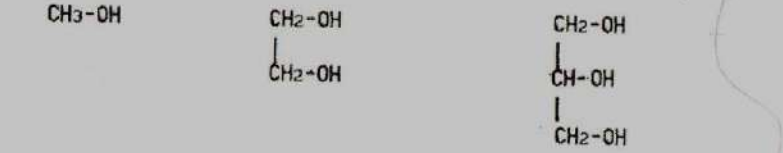
სერგოზინი გამოიყენება, როგორც რენტგენოკონტრასტული საშუალება ცისტოპიელოგრაფიის ჩასატარებლად. ამ დროს ვენაში შეჰყავთ 50 მლ 40%-იანი სერგოზინის ხსნარი. ასეთი დიდი რაოდენობით სერგოზინის შეყვანა არ არის სახიფათო იოდის მცირე შეკავშირების გამო, რაც ამცირებს პრეპარატის ტოქსიკურობას.

აღნიშნული პრეპარატები მიეკუთვნება ბ სიას.

სპირტები და მათი ეთერები

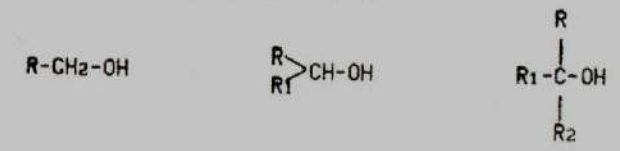
სპირტები ალიფატური ან ალიციკლური ნახშირწყალბადების ნაწარმებია, რომელთა მოლეკულაში წყალბადის ერთი ან რამდენიმე ატომი ჩანაცვლებულია ჰიდროქსილის ჯგუფით. ზოგადი ფორმულაა R-OH. ჰიდროქსილის ჯგუფი შეიძლება იყოს ერთი, ორი, სამი და მეტი

რის მიხედვითაც არჩევენ ერთატომიან, ორატომიან, სამატომიან და მრავალატომიან სპირტებს:



ერთატომიანი სპირტი (მეთანოლი) | ორატომიანი სპირტი (გლიკოლი) | სამატომიანი სპირტი (გლიცერინი)

ნახშირბადის ატომთან არსებული ჩამნაცვლებლების რიცხვის მიხედვით შეიძლება განვასხვავოთ პირველადი, მეორადი და მესამეული სპირტები, რომელთა ზოგადი ფორმულებია:



სპირტების ფიზიკური და ქიმიური თვისებები, მათი ფარმაკოლოგიური მოქმედება განპირობებულია აღნაგობის თავისებურებებით.

დაბალმოლეკულური ერთატომიანი სპირტები ადვილად იხსნება წყალში ნახშირბადის ატომთა ჯაჭვის ზრდასთან ერთად სპირტების ხსნადობა კლებულობს, ასეთივე კანონზომიერებით კლებულობს ტოქსიკურობაც. მეთანოლი ძლიერ ტოქსიკური ნივთიერებაა, ხოლო სპირტები, რომელთა მოლეკულაში ნახშირბადის ატომთა რიცხვი 16-ს აღწევს, პრაქტიკულად აღარ არის ტოქსიკური. აღნიშნული კანონზომიერება ადვილი ასახსნელია, რადგან ხსნადობის დაქვეითება ამცირებს სპირტის შეწოვის უნარს.

ჰიდროქსილის ატომთა რიცხვის ზრდა სპირტების მოლეკულაში გაელენას ახდენს მათ კონსისტენციასა და გემოზე. მარტივი ერთატომიანი სპირტები დაბალი დუღილის ტემპერატურის მქონე სითხეებია, სამატომიანი სპირტი გლიცერინი – ბლანტი ნივთიერებაა, ხოლო ექვსატომიანი მანიტი – მყარი ნივთიერება, რომელიც თავისი თვისებებით ემსგავსება შაქრებს. აღსანიშნავია კანონზომიერება, რომ ჰიდროქსილის ატომების რიცხვის ზრდა იწვევს ტოქსიკურობის

დაქვეითებას: ასე მაგალითად, გლიცერინი მეთანოლზე ნაკლებ შხამიანია, ხოლო მანიტი – გლიცერინზე.

სპირტების ხსნადობა დამოკიდებულია იმაზე, თუ რამდენი რადიკალია ჩანაცვლებული ნახშირბადის ატომთან. ხსნადობა იზრდება რადიკალების რიცხვის ზრდასთან ერთად. ასე მაგალითად, მესამეული სპირტები უკეთ ხსნადია, ვიდრე მეორადი, ხოლო მეორადი სპირტების ხსნადობა აღემატება პირველადი სპირტების ხსნადობას. ასეთივე კანონზომიერებით კლებულობს სპირტების დუღილის ტემპერატურაც.

სპირტების სანარკოზე აქტივობა იზრდება პირველადი – მეორადი – მესამეული სპირტების მწკრივში. ნარკოტიკული აქტივობის გაზრდას შეიძლება მივაღწიოთ სპირტების მოლეკულაში ჰალოგენის ატომის შეყვანით ან უჯერი ბმების რიცხვის გაზრდით. გარდა ამისა, ნორმალური აღნაგობის სპირტები ფარმაკოლოგიურად ნაკლებაქტიურნი არიან განშტოებული სტრუქტურის ნახშირბადის ატომთა ჯაჭვის მქონე სპირტებთან შედარებით.

სამედიცინო და ფარმაცევტულ პრაქტიკაში ფართოდ გამოიყენება ერთატომიანი სპირტი ეთანოლი და სამატომიანი სპირტი გლიცერინი.

მიღების მეთოდები: ეთილის სპირტისა და გლიცერინის მიღება შესაძლებელია როგორც ბუნებრივი, ასევე სინთეზური გზით, ეთანოლი ცნობილი იყო სამედიცინო პრაქტიკაში ჯერ კიდევ XIII საუკუნეში, როგორც ყურძნის წვენის დუღილის დროს წარმოქმნილი პროდუქტი. ეთანოლის მიღების წყაროა შაქრის ან სახამებლის შემცველი მცენარეული ნედლეული, როგორიცაა ყურძნისა და სხვა ხილის წვენი, კარტოფილი, შვრია, ხორბალი და სხვ.

სახამებლის შემცველი ნედლეულისაგან სპირტის მისაღებად მას აქუცმაცებენ და ამუშავებენ 140-150°-ზე გადახურებული ორთქლით სქელი მასის წარმოქმნამდე. შემდეგ გაციებულ მასას ამაცებენ დაქუცმაცებულ ქერის მარცვლებს, რომლებიც შეიცავს ფერმენტ ამილაზას. აღნიშნული ფერმენტის ზეგავლენით სახამებლისგან წარმოიქმნება მალტოზა:

$$2(C_6H_{10}O_5)_n + nH_2O \rightarrow nC_{12}H_{22}O_{11}$$

მალტოზისგან გლუკოზის მისაღებად მიღებულ მასას ამატებენ საფუარს, რომლის შემადგენლობაში შედის ფერმენტი მალტოზა.

$$C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O \rightarrow 2C_6H_{12}O_6$$

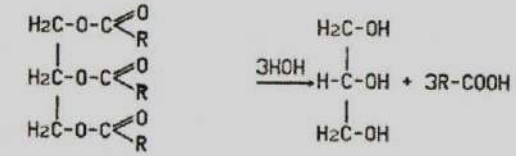
დუღილის პროცესი სრულდება 30-35°-ზე საფუარის შემადგენელ ფერმენტ ზიმაზას მოქმედებით:

$$C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2C_2H_5OH + 2CO_2\uparrow$$

რაც შეეხება შაქრების შემცველ ნედლეულს, მისგან სპირტის მისაღებად აღარ არის საჭირო ამილაზის მოქმედებით მალტოზის მიღების საფეხური. ეთილის სპირტი მიიღება მალტოზისა და ზიმაზის მოქმედებით. პროცესის დასრულებაზე მიუთითებს ნახშირორჟანგის გამოყოფის შეწყვეტა.

აღწერილი სტადიების შედეგად მიიღება მასა, რომლის შემადგენლობაში შედის 14-18% სპირტი. უფრო მაღალი კონცენტრაციის სპირტის მისაღებად (70 და 96%) ატარებენ რექტიფიკაციას. მიღებული ნედლი სპირტი შეიცავს მინარევებს – მეთილგლიოქსალს – $CH_3-CO-C\overset{O}{\underset{H}{<}}$ პიროყურძენმჟავას $CH_3C\overset{O}{\underset{H}{<}}$ აცეტალდეჰიდს – გლიცერინს, რომელთაგან მას ასუფთავებენ გააქტიურებული ნახშირის მოქმედებით და რექტიფიკაციით.

გლიცერინის მისაღებად 1779 წელს შეელეს მიერ შემოღებული იყო ცხიმების გასაპვნის მეთოდი:



რეაქციის მიმდინარეობისთვის საჭიროა ტუტისა და კატალიზატორების თანაარსებობა.

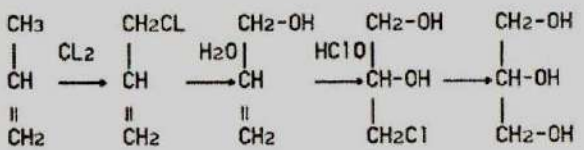
სინთეზური გზით ეთილის სპირტსა და გლიცერინს იღებენ უჯერი ნახშირწყალბადებისაგან. ეთილის სპირტის მიღებისთვის ეთილენზე მოქმედებენ გოგირდმჟავით. თავდაპირველად მიღებული გოგირდმჟავას ეთილის ეთერი ჰიდროლიზის შედეგად იშლება ეთანოლისა და გოგირდმჟავას გამოყოფით:

$$H_2C=CH_2 + H_2SO_4 \rightarrow CH_3-CH_2-O-SO_3H$$

$$CH_3-CH_2-O-SO_3H + H_2O \rightarrow CH_3-CH_2-OH + H_2SO_4$$

გლიცერინის სინთეზურად მიღება ხორციელდება ნავთობის კრეკინგის გაზისებური პროდუქტის – პროპილენის ქლორირებით.

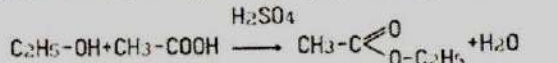
მიღებული ალილქლორიდი განიცდის ჰიდრატაციას, ხოლო შემდეგ მასზე მოქმედებენ ქვექლოროვანი მჟავით და წყლით:



ფარმაკოპეაში შეტანილია ორი სტატია – 95%-იანი ეთილის სპირტისა და 90, 70 და 40%-იანი სპირტისა.

ეთილის სპირტისა და გლიცერინის განსხვავება ერთმანეთისგან შეიძლება გარეგნული ნიშნებით. აგრეთვე ორგანოლეპტიკურადაც: დუღილის ტემპერატურისა და სიმკვრივის განსაზღვრა ფარმაკოპეაში მოწოდებულია პრეპარატების იგივეობის დასადგენად.

ეთილის სპირტის იგივეობის დადგენა შესაძლებელია ქიმიური გზითაც ეთერიფიკაციის რეაქციით. ძმარმჟავას დამატებით ეთანოლზე მიიღება თავისებური, ხილის სუნის მქონე ეთილაცეტატი:

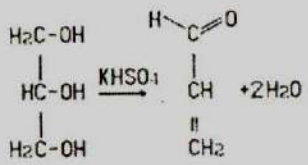


არანაკლებ მნიშვნელოვანია იოდოფორმის წარმოქმნის რეაქცია, რომელიც მიმდინარეობს ნატრიუმის კარბონატის თანაობისას 70°-ზე გაცხელებით:

$$C_2H_5-OH+4J_2+3Na_2CO_3 \rightarrow CHJ_3\downarrow+$$
$$5NaJ+HCOONa+3CO_2\uparrow+2H_2O$$

მიღებულ იოდოფორმს აქვს დამახასიათებელი სუნი და შეფერვა.

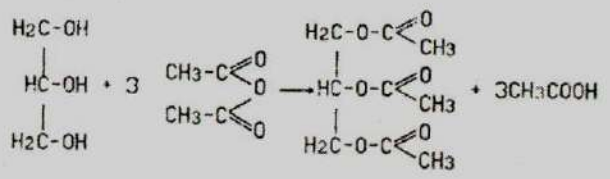
გლიცერინის იდენტიფიკაცია დამყარებულია წყალწამრთმევი ნივთიერებების მოქმედებით უჯერი ალდეჰიდის – აკროლეინის წარმოქმნაზე. წყალწამრთმევ ნივთიერებად იყენებენ კალიუმის ბისულფატს.



აკროლეინს აქვს არასასიამოვნო გამაღიზიანებელი სუნი.

ეთილის სპირტისა და გლიცერინის რაოდენობრივი განსაზღვრა ფარმაკოპეაში გათვალისწინებული არ არის. სპირტის კონცენტრაციის შესახებ ფარმაკოპეაში შეტანილია მეთოდი – სიმკვრივისა და დუღილის ტემპერატურის განსაზღვრა. სიმკვრივის განსაზღვრის საფუძველზე შექმნილია სპირტომეტრები. სპირტომეტრები ორგვარია: წონითი კონცენტრაციის განმსაზღვრელი – %-ული კონცენტრაცია და სპირტის სიმაგრის გრადუსებით განმსაზღვრული – წონა-მოცულობითი კონცენტრაცია.

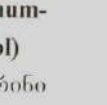
გლიცერინის რაოდენობრივი განსაზღვრა შესაძლებელია რთული ეთერის წარმოქმნის რეაქციით, რისთვისაც მასზე მოქმედებენ ძმარმჟავას ანჰიდრიდით:



ცხრილი 23

სპირტების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Spiritus aethylicus 95% ეთანოლი, 95%-იანი ეთილის სპირტი, ღვინის სპირტი 95%	C_2H_5-OH	ნებისმიერი თანაფარდობით ერევა წყალს, აცეტონს და გლიცერინს	გამჭვირვალე, უფერო, მოძრაჟი, დამახასიათებელი სუნის სითხე. ადვილად ალდება, კონცენტრაცია 95-96%, დუღილის ტემპერატურა 78°, სიმკვრივე 0,812-0,808

Spiritus aethylicus- 90%, 70%, 40%-იანი ეთილის სპირტი, 90%, 70%, 40%-იანი ეთანოლი	C_2H_5-OH	„--------“	სპირტის დამახასიათებელი სუნის მქონე გამჭვირვალე უფერო სითხე. კონცენტრაცია 90-91% 70-71% 40-41% სიმკვრივე 0,830-0,826 0,886-0,083 0,949-0,947
Glycerinum-(Glycerol) გლიცერინი გლიცეროლი		ნებისმიერი თანაფარდობით ერევა წყალსა და სპირტს. პრაქტიკულად უხსნადია ეთერსა და ცხიმოვან ზეთებში. წყალხსნარს აქვს ნეიტრალური რეაქცია	გამჭვირვალე უფერო, უსუნო, სიროფისებრი სითხე. მოტკბო გემოსი. კონცენტრაცია 88-91%, დულილის ტემპ. 290°, სიმკვრივე 1,225-1,235

გლიცერინის რაოდენობას საზღვრავენ ან ჭარბი ძმარმჟავა ანჰიდრიდის მიხედვით ან გამოყოფილი ძმარმჟავა-გლიცერინის ეთერის გასაპნვაზე დახარჯული ტუტის ტიტრიანი ხსნარის რაოდენობის მიხედვით: იყენებენ აგრეთვე რეფრაქტომეტრიულ მეთოდს.

ფარმაკოპეა მაღალ მოთხოვნებს უყენებს ეთილის სპირტისა და გლიცერინის სისუფთავეს. პრეპარატები არ შეიძლება შეიცავდეს სინთეზისა და გარდაქმნის შედეგად წარმოქმნილ მინარევებს. ეთილის სპირტს ამოწმებენ ალდეჰიდების, რახის ზეთების, მთრიმლავი ნივთიერებების, მეთილის სპირტისა და ფურფუროლის მინარევების შემცველობაზე.

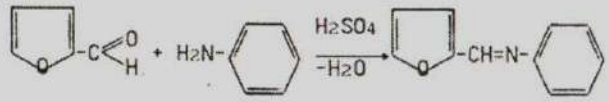
მეთილის სპირტის მინარევის დადგენა შეიძლება კალიუმის პერმანგანატის ფოსფორმჟავიანი ხსნარის დამატებით. ამ დროს მეთილის სპირტი იჟანგება ფორმალდეჰიდამდე, რომელსაც დაადგენენ ქრომოტროპის მჟავის დინატრიუმის მარილის დამატებით:



?!!

ვარაუდობენ, რომ ორი მოლეკულა ქრომოტროპის მჟავა კონდენსირდება ფორმალდეჰიდთან და მიღებული პროდუქტი განიცდის ჟანგვას. ამ დროს მიიღება იისფერი პარა – ქინოიდური შენაერთი.

ეთილის სპირტში ფურფუროლის მინარევის განსაზღვრა შესაძლებელია ანილინთან რეაქციის საფუძველზე კონცენტრირებული გოგირდმჟავას თანაობისას. რეაქციის პროდუქტის სახით მიიღება ე.წ. შიფის ფუძე, რომელიც ვარდისფერი შეფერილობისაა:



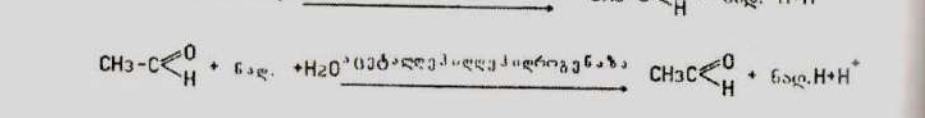
გლიცერინის სისუფთავეს ადგენენ მასში ალმდგენი ნივთიერებების, აკროლეინისა და ცხიმების განსაზღვრით.

გლიცერინს აქვს უნარი შთანთქოს ჰაერში არსებული ტენი, ხოლო ეთილის სპირტი აქროლადია, ამიტომ პრეპარატები ინახება გრილ ადგილზე, მჭიდროდ თავდახურულ ჭურჭელში.

ეთილის სპირტის სამედიცინო გამოყენება მრავალმხრივია, ფარმაცევტულ პრაქტიკაში იგი გამოიყენება გამხსნელად – ნაყენების, ექსტრაქტების, გარეგანი სამკურნალო ფორმების მოსამზადებლად. იგი – ქლოროფორმის, იოდოფორმის, ეთერისა და სხვა პრეპარატების მიღების წყაროა. ეთილის სპირტი იხმარება ანტისეპტიკური და გამაღიზიანებელი მოქმედების მქონე გარეგანი საშუალების სახით დასაზელად, კომპრესისათვის და სხვ.

მსგავსად სხვა სპირტებისა, ეთილის სპირტისთვის დამახასიათებელია სანარკოზე მოქმედება. შიგნით მიღების დროს იგი აღგზნებად მოქმედებს, რაც დაკავშირებულია თავის ტვინში შეკავების პროცესების მოდუნებასთან. დიდი დოზით მიღება იწვევს ქერქის აღგზნების პროცესების მოდუნებას და მოგრძო და ზურგის ტვინის მოქმედების დაქვეითებას.

ეთილის სპირტი შედის მინიმალური რაოდენობით კვების მრავალი პროდუქტის შემადგენლობაში, გარდა ამისა, იმ ადამიანის სისხლი, რომელსაც არ მიუღია ეთანოლი, შეიცავს მას 1-10 მგ/ლ კონცენტრაციით. ეთილის სპირტის ბიოტრანსფორმაციის შედეგად საბოლოოდ მიიღება ნახშირორჟანგი და წყალი. ამ პროცესის უკანასკნელი სტადია ხორციელდება ეთილის სპირტის აცეტატად გარდაქმნის შემდეგ ტრიკარბონმჟავების ციკლში. დაჟანგვის პირველი სტადია მიმდინარეობს ფერმენტების ზეგავლენით. არსებობს დაჟანგვის ორი ძირითადი გზა. უფრო მნიშვნელოვანია მათგან ეთანოლის დაჟანგვა ძრის ალდეჰიდამდე ალკოჰოლდეჰიდროგენაზას მოქმედებით და აცეტალდეჰიდდეჰიდროგენაზას გავლენით.



ალკოჰოლური მოწამლვის დროს სისხლში მკვეთრად იზრდება აცეტალდეჰიდის კონცენტრაცია.

უნდა აღვნიშნოთ, რომ ეთილის სპირტი გვეკლინება ფერმენტების ინდუქტორად, რაც უნდა იქნას გათვალისწინებული სხვა საშკურნალო საშუალებების დანიშვნისას. ეთანოლის ერთდროულმა მიღებამ შეიძლება გამოიწვიოს მათი ბიოტრანსფორმაციის საგრძნობი დაჩქარება.

გლიცერინს, ეთილის სპირტის მსგავსად, ახასიათებს გარკვეული სანარკოზე მოქმედება, თუმცა იგი, მოლეკულაში სამი სპირტული ჰიდროქსილის არსებობის გამო, ეს გაცილებით უფრო სუსტია. დიდი დოზით გლიცერინის შიგნით მიღების დროს (100გ) ადამიანს აღენიშნება თავის ტკივილი, ღებინება და სხვ. გარეგანი ხმარების დროს გლიცერინს დამარბილებელი მოქმედება ახასიათებს. ამ დროს უნდა იქნას გამოყენებული 84-88% გლიცერინის ნარევი წყალთან, რადგან უწყლო გლიცერინი ჰაერიდან შთანთქავს ტენს და კანზე გამღიზიანებლად მოქმედებს.

ფარმაცევტულ პრაქტიკაში გლიცერინი გამოიყენება მალამოების, სამედიცინო საპნების და სხვა სამკურნალო ფორმების მომზადების

დროს ფუძის სახით. გარდა ამისა, გლიცერინი იხმარება სხვადასხვა ნივთიერებების პლასტიკურობის მისანიჭებლად.

მარტივი ეთერები ჟანგბადშემცველი ორგანული ნივთიერებებია, რომელთა ზოგადი ფორმულა შემდეგია:

$$R\text{-}O\text{-}R_1$$

მარტივი ეთერების უმდაბლესი წარმომადგენლები ადვილად აქროლადი ნივთიერებებია, დამახასიათებელი სუნით. მათი დუღილის ტემპერატურა და სიმკვრივე ნაკლებია შესაბამისი სპირტების კონსტანტებზე. ეთერები ცუდად იხსნება წყალში, აქვთ წყალზე უფრო ნაკლები სიმკვრივე, კარგად იხსნება ორგანულ გამხსნელებში და თვითონაც კარგი გამხსნელია. ისინი მდგრადია ტუტეებისა და ტუტე მეტალების მიმართ, რის გამოც ფართოდ გამოიყენებიან გამხსნელად.

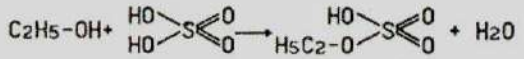
სამედიცინო პრაქტიკაში გამოიყენება დიეთილეთერის პრეპარატები: სამედიცინო ეთერი და სანარკოზო ეთერი. თავიანთი დანიშნულების გამო ისინი განსხვავდებიან ერთმანეთისგან სისუფთავის ხარისხით. უფრო ხშირად ეთერების მიღება ხდება სპირტებისგან, წყალწამრთმევი ნივთიერებების თანაობისას, შემდეგი სქემის მიხედვით:

$$R-OH+R_1-OH \rightarrow R-O-R_1+H_2O$$

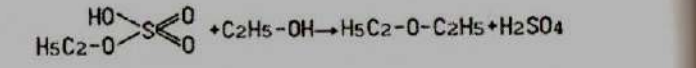
გარდა ამისა, მათი მიღება შეიძლება სპირტებისა და ჰალოიდურალკილების მოქმედებით:

$$R-OH+R_1-Cl \rightarrow R-O-R_1+HCl$$

დიეთილეთერი პირველად მიღებული იყო ვალერი კორდუსის მიერ 1540 წელს, თუმცა ეს დავიწყებას მიეცა და XIX საუკუნეში იგი ხელმეორედ მიიღეს სესიურმა (1807წ.) და გეი-ლუსაკმა (1815წ.) დიეთილეთერის მიღების თანამედროვე საშრეწველო მეთოდი დამყარებულია ეთილის სპირტისა და კონცენტრირებული გოგირდმჟავის გახურებაზე 135°-ზე სპეციალურად განკუთვნილ ეთერიზატორებში. პროცესი საფეხურებრივია. ჯერ მიიღება ეთილგოგირდმჟავა:



ეთილგოგირდმჟავა მოქმედებს ჭარბ ეთილის სპირტთან და მიიღება დიეთილეთერი



მიღებულ ეთერს გადადენიან მაცივრის გაგლით მიმღებში. ოპტიმალური ტემპერატურის რეჟიმი რეაქციის მიმდინარეობისთვის არის 130-140°, უფრო მაღალ ტემპერატურაზე წარმოიქმნება ეთილენი, აცეტალდეჰიდი, ზეჟანგური ნაერთები, გოგირდმჟავას ადდუქტის პროდუქტები და სხვა მინარევები. 130°-ზე ნაკლები ტემპერატურის დროს გადაიდენება რეაქციაში შეუსვლელი ეთილის სპირტი.

პრაქტიკულად დიეთილეთერის მიღების პროცესი გაცილებით უფრო რთულია, ტექნოლოგიური რეჟიმის სულ მცირე დარღვევაც კი თანაპროდუქტების წარმოქმნას იწვევს.

დიეთილეთერის იგივეობა მტკიცდება შესაბამისი ფიზიკური კონსტანტებით, თუმცა სამედიცინო ეთერისა და სანარკოზე ეთერის ერთმანეთისაგან განსხვავება დულილის ტემპერატურისა და სიმკვრივის მიხედვით საკმაოდ ძნელია, რადგან ისინი ერთმანეთს ძალიან ჰგვანან.

ეთილის ეთერის სამკურნალო საშუალებათა ხისუფთავის დადგენას განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება, რადგან მასში შეიძლება იყოს სინთეზის თანაპროდუქტები, აგრეთვე დაშლის პროდუქტები. ეთერის სინთეზის დროს მიღებული თანაპროდუქტები შეიძლება დაყოთ ოთხ ძირითად ჯგუფად: მჟავები (ძმარმჟავა, გოგირდოვანი და რეაქციაში შეუსვლელი გოგირდმჟავა), პეროქსიდები (წყალბადის პეროქსიდი, დიოქსიეთილის პეროქსიდი, ჰიდროპეროქსიდი, ოქსიეთილის ჰიდროპეროქსიდი, ეთილიდენის პეროქსიდი), ჟანგური ნაერთები (ეთილენი, ვინილის სპირტი) და ალდეჰიდები (ძმრის ალდეჰიდი) ანალოგიური პროდუქტები შეიძლება წარმოიქმნას პირის სინათლისა და ჰაერის ჟანგბადისადმი დიეთილეთერის არამდგრადობის გამო.

გარდა აღნიშნული მინარევებისა, დიეთილეთერი შეიძლება შეიცავდეს წყლისა და ეთილის სპირტის მინარევს.

სამრეწველო სინთეზის შემდეგ ნედლეულებრივ, ახორციელებენ მიღებული დიეთილეთერის გასუფთავებას. მჟავებსა და სხვა მინარევებს მოაცილებენ წყლით გარეცხვით, წყლო კალციუმის ქლორიდით გაშრობისა და ფრაქციული გამოხდის გზით.

სანარკოზე ეთერს დამატებით ასუფთავებენ ნატრიუმის ბისულფიტის და კალიუმის პერმანგანატის ტუტიანი ხსნარის საშუალებით. აღნიშნული ნივთიერებები ჟანგავს მინარევებს და გადაჰყავს ისინი ხსნად მდგომარეობაში. შემდეგ მას კვლავ რეცხავენ, აშრობენ და ახდენენ რექტიფიკაციას, რომლის დროსაც გამოყოფენ 34-35° დუღილის ტემპერატურის მქონე ფრაქციას. მაშინვე ახდენენ დაფასოებას მუქი ფერის 150 მლ ტევადობის შუშებში. შუშებს ავსებენ პირამდე.

ცხრილი 24

დიეთილეთერის აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Aether medicinalis სამედიცინო ეთერი, დიეთილეთერი	H_5C_2-O-C_2H_5	იხსნება 12 ნაწილ წყალში, ნებისმიერი თანაფარდობით ერევა 95% სპირტს, ბენზოლს, ქლოროფორმს, პეტროლეინის ეთერს, ცხიმოვან და ეთერზეთებს.	უფერო, გამჭვირვალე, მოძრავი, ადვილად აქროლადი, აალებადი სითხე დამახასიათებელი სუნით. დულ. ტემპ. 34-36°, სიმკვრივე 0,714-0,717
Aether pro narcosi- სანარკოზე ეთერი, დიეთილეთერი	H_5C_2-O-C_2H_5	„----------“	უფერო, გამჭვირვალე, მოძრავი, ადვილად აალებადი სითხე დამახასიათებელი სუნით. დულ. ტემპ. 34-35°, სიმკვრივე 0,713-0,714

დიეთილეთერის კეთილხარისხოვნების შემოწმების, აგრეთვე მათი შენახვისა და გამოყენების დროს საჭიროა უსაფრთხოების წესების დაცვა. განსაკუთრებით უნდა უფრთხილდნენ ცეცხლს, რადგან ეთერის ორთქლი (მისი ნარევი ჰაერთან, ჟანგბადთან და აზოტის ქვეჟანგთან გარკვეული თანაფარდობით) ფეთქებით აალებადია. დიეთილეთერის პრეპარატებში მეტად საშიშია პეროქსიდთა მინარევის არსებობა,

რომლებიც იწვევენ აფეთქებას. დიდი ხნით შენახული დიეთილეთერის გამოხდის დროსაც მოფრთხილებაა საჭირო. ყველაზე ფეთქებადსახიფათო, არამდგრადი ზეჟანგური ნაერთია ეთილიდენის პეროქსიდი. სამრეწველო სინთეზის დროს პეროქსიდებისგან გასუფთავების მიზნით ფრაქციული გამოხდის წინ ეთერს უმატებენ რკინის ქვეჟანგის სულფატს, რომელიც იჟანგება რკინის ჟანგამდე და შლის პეროქსიდებს. მიუხედავად ამისა, ფარმაკოპეული ანალიზის ჩატარებამდე ამოწმებენ პრეპარატში პეროქსიდების არსებობას – იოდიდებთან რეაქციის მიხედვით არც ეთერის და არც წყლის ფენა არ უნდა გაყვითლდეს.

$$C_2H_5-O-O-C_2H_5+2KJ+H_2O\rightarrow J_2+H_5C_2-O-C_2H_5+2KOH$$

თუ მინარევს დაადგენენ, დულილის ტემპერატურისა და არააქროლადი ნაშთის განსაზღვრა არ შეიძლება.

ფარმაკოპეა დიეთილეთერის სამკურნალო საშუალებათა სტანდარტიზაციის ჩასატარებლად მოითხოვს მასში არსებული მინარევების განსაზღვრას. მჟავებს განსაზღვრავენ წყლიანი გამონაწვლილის ნეიტრალიზაციით. გარეშე სუნის მქონე (ვინილის სპირტი და სხვ.) მინარევებს საზღვრავენ 10 მლ ეთერის აქროლებით, რომელსაც თანდათან ასხამენ ფილტრის ქაღალდზე – უცხო სუნის ნაშთი არ უნდა დარჩეს. არააქროლად მინარევებს საზღვრავენ 50 მლ ეთერის აქროლებისა და 100-150°-ზე გამოშრობის შემდეგ დარჩენილი ნაშთის წონის მიხედვით, რომელიც არ უნდა აღემატებოდეს 0,001 გ-ს.

ალდეჰიდების შემცველობას ადგენენ ნესლერის რეაქტივის დამატებით:

$$CH_3-C\begin{matrix}O\\H\end{matrix}+3KOH+K_2HgJ_4\rightarrow Hg\downarrow+CH_3COOK+4KJ+2H_2O$$

მიღებული ხსნარი შეიძლება იყოს მოყვითალო-რუხიდან მონაცრისფრო-რუხამდე.

სანარკოზე ეთერს სისუფთავის მაღალი ხარისხის გამო სიმკვრივისა და დულილის ტემპერატურის ინტერვალები უფრო ვიწრო აქვს. გარდა ამისა, ფარმაკოპეა ითვალისწინებს დამატებით ანალიზს პეროქსიდებისა და ალდეჰიდების შემცველობაზე. ამ დროს გამოიყენებენ იმავე რეაქტივებს, მაგრამ ანალიზის პირობებში აღნიშნული მინარევების უფრო მცირე რაოდენობების დადგენის

საშუალებას იძლევა. წყლის მინარევს სანარკოზე ეთერში განსაზღვრავენ პიკრინმჟავის დამატებით, რომელიც იხსნება წყალში და აფერადებს მას ყვითლად.

დიეთილეთერი მეტად ცეცხლსაშიში ნივთიერებაა, ეთერის ორთქლი ჰაერზე მსუბუქია, მან შეიძლება გააცხოს საცავი და გამოიწვიოს ხანძარი, ცხელ საგნებთან შეხებითაც კი.

სამედიცინო ეთერისა და სანარკოზე ეთერის შენახვის პირობები განსხვავებულია. სამედიცინო ეთერს ინახავენ მუქი ფერის შუშაში, სიბნელეში, ცეცხლისგან მოშორებით. შუშებს აცობენ კორპის საცობით, რომელსაც ქვეშ უფენენ პერგამენტის ქაღალდს. საცობს დაფარავენ საგანგებო თუთია-ჟელატინის მასით, რომელიც ეთერში არ იხსნება. მოსახუფავად რეზინის საცობების გამოყენება არ შეიძლება, რადგან ისინი ფუჭდებიან ეთერის ორთქლის მოქმედებით, ხოლო მინის საცობები არასაკმაოდ ჰერმეტულია.

სანარკოზე ეთერის დაფასოებისას კორპის საცობს ქვეშ უდებენ ლითონურ ფოლგას, ზემოდან ასხამენ სპეციალურ მასტიკას. ფოლგა (ჩვეულებრივ თუთიის) იცავს კორპის საცობს გახსნისგან, გარდა ამისა, ადადგენს პეროქსიდებისა და ალდეჰიდების მინარევებს ან იცავს პრეპარატს მათი წარმოქმნისგან:

$$H_5C_2-O-O-C_2H_5+Zn\rightarrow ZnO+H_5C_2-O-C_2H_5$$

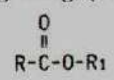
$$CH_3-C\begin{matrix}O\\H\end{matrix}+Zn+H_2O\rightarrow CH_3-CH_2-OH+ZnO$$

ფარმაკოპეა მოითხოვს სანარკოზე ეთერის შემოწმებას ყოველ ექვს თვეში.

სამედიცინო ეთერი გამოყენებულია მედიცინაში, გამხსნელის სახით, ნაყენების, ექსტრაქტების, გარეგანი წამლის ფორმების მოსამზადებლად, აგრეთვე ფარმაცევტულ ანალიზში. სანარკოზედ მისი გამოყენება აკრძალულია. იშვიათად მას ხმარობენ ღებინების საწინააღმდეგოდ შიგნით მისაღებად. მისი უმაღლესი დოზებია: ერთჯერადი 0,33 მლ (20 წვეთი), სადღეღამისო – 1 მლ (60 წვეთი).

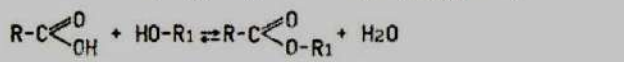
სანარკოზე ეთერს ძირითადად ინჰალაციური ნარკოზის დროს ხმარობენ, მაგრამ ასეთ შემთხვევაშიც მისი გამოყენება შეზღუდულია. ამჟამად ინჰალაციურ ნარკოზს იწვევენ ნაკლებტოქსიკური საშუალებებით, როგორიცაა აზოტის ქვეჟანგი, ციკლოპროპანი, ფთოროტანი.

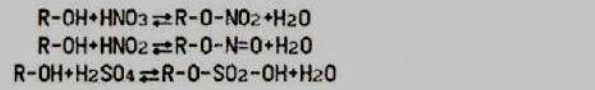
სამედიცინო პრაქტიკაში გამოყენებულია აგრეთვე ორგანული და არაორგანული მჟავების რთული ეთერები, ისინი ჟანგბადშემცველი ნაერთებია, რომელთა ზოგადი ფორმულაა:



რთული ეთერები შეიძლება განვიხილოთ, როგორც მჟავები, რომელთა მოლეკულაში წყალბადის ატომი ჩანაცვლებულია ალკილის ან არილის რადიკალებით, ან როგორც სპირტები, რომელთა მოლეკულაში წყალბადი ჩანაცვლებულია მჟავური ნაშთით.

რთული ეთერების მიღება ხორციელდება ეთერიფიკაციის რეაქციით, რომელიც დაფუძნებულია ორგანულ ან არაორგანულ მჟავაზე სპირტის ან მათი ჰალოგენნაწარმის ზემოქმედებაზე:



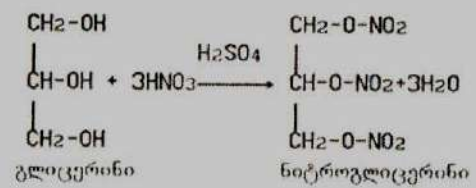


არსებობს რთული ეთერების მიღების სხვა ხერხებიც.

განვიხილოთ აზოტმჟავას რთული ეთერების სამკურნალო საშუალებანი, რომელთა ზოგადი ფორმულაა: $R-O-NO_2$

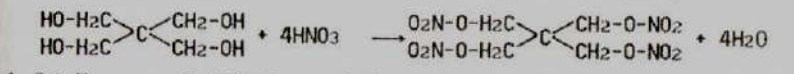
ამ ჯგუფის სამკურნალო საშუალებათაგან ფარმაკოპეულს მიეკუთვნება ნიტროგლიცერინი, ერინიტი, ნიტროსორბიდი. ისინი მრავალფუძიანი სპირტების რთული ეთერებია, რის გამოც მოლეკულაში შეიცავენ სამ ან ოთხ რთული ეთერის ჯგუფს. მათ დებულობენ ეთერიფიკაციის რეაქციით შესაბამისი სპირტებისაგან, აზოტმჟავისა და კონცენტრირებული გოგირდმჟავისაგან, რომელსაც წყალწამრთმევი საშუალების სახით ამატებენ.

ნიტროგლიცერინს დებულობენ უწყლო გლიცერინის წვრილი ჭავლის გატარებით კონცენტრირებული აზოტმჟავისა და გოგირდმჟავის ნარევში – 15° ტემპერატურაზე:



გლიცერინი ნიტროგლიცერინი

ანალოგიურად დებულობენ ერინიტს პენტაერითრიტისაგან:



სამრეწველო მასშტაბით სინთეზის დროს მიღებულ ნიტროგლიცერინს რეცხავენ წყლით, ნატრიუმის ჰიდროკარბონატის ხსნარით, შემდეგ კვლავ წყლით და აშრობენ უწყლო ნატრიუმის სულფატით.

ქიმიურ სტრუქტურებს შორის განსხვავება განაპირობებს აღნიშნული პრეპარატების ფიზიკურ კონსტანტებს შორის სხვაობას.

ნიტროგლიცერინი ზეთისებრი სითხეა, ხოლო ერინიტი და ნიტროსორბიდი – კრისტალური ფხვნილებია.

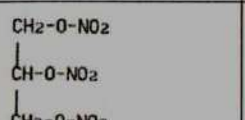
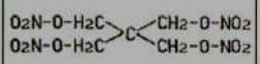
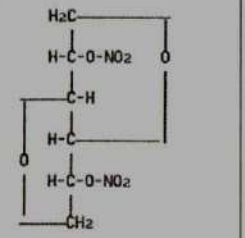
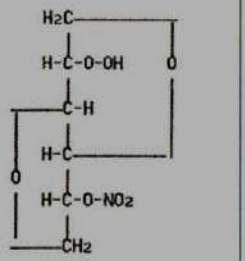
აზოტმჟავის რთული ეთერების ობოლეობის განსაზღვრა ნიტროჯგუფის მიხედვით ხდება; ჰიდროლიზის შედეგად წარმოიქმნება ნიტრატი, რომელიც ჟანგავს დიფენილამინს და გარდაქმნის მას დიფენილბენზიდინის ამონიუმის მარილად, რომელიც ცისფერი შეფერილობისაა.

ფარმაკოპეა ითვალისწინებს ნიტროგლიცერინში სპირტული რადიკალის განსაზღვრას, რისთვისაც ახდენენ მის გახაპვნას ნატრიუმის ჰიდროქსიდით და გამოყოფენ თავისუფალი სახით გლიცერინს. მას აცხელებენ კალიუმის ჰიდროსულფატთან; ამ დროს გამოიყოფა მკვეთრი არასასიამოვნო სუნის აკროლეინი:



ცხრილი 25

აზოტმჟავის რთული ეთერების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Nitroglycerinum ნიტროგლიცერინი		მცირედ იხსნება წყალში, იხსნება ეთანოლში და სხვ. ორგანულ გამხსნელებში	უფერო ან ყვი მოყვითალო სი თისებური სით ხეა, სიმკვრივე არაუმეტეს 0,829გ/სმ³, λmax-215, 410 ნმ
Pentaerithrit tetranitras Erynitum ერინიტი, პენტაერითრიტის ტეტრანიტრატი		პრაქტიკულად უხსნადია წყალში, იხსნება ეთანოლში და სხვა ორგანულ გამხსნელებში	თეთრი რისტალური ფხვნილია, ლღ. 140-141°, λmax 210-220 ნმ
Nitrosorbidum- ნიტროსორბიდი, 1, 4, 5,6-დიანჰიდრო D-სორბიდის დინიტრატი		წყალში პრაქტიკულად უხსნადია, ძნელად იხსნება ეთანოლსა და ქლოროფორმში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, λmax-215 ნმ
Isosorbidi mononitras- იზოსორბიდის მონონიტრატი		წყალში უხსნადია, ძნელად იხსნება ეთანოლში	თეთრი ფხვნილია λmax-215ნმ

ნიტროსორბიდის იგივეობას ადგენენ სპექტროფოტომეტრიულად, შთანთქმის მაქსიმუმი აქვს 210-220 ნმ-ის ფარგლებში. დიფენილამინთან ისიც ერი შეფერილობისაა.

აზოტმჟავის რთული ეთერების რაოდენობრივი განსაზღვრა შეიძლება სხვადასხვა მეთოდით. ნიტროგლიცერინს განსაზღვრავენ გასაპონის რეაქციის საფუძველზე, დამჟანგავის (წყალბადის ზეჟანგის) თანაობისას. რეაქციაზე იხარჯება ნატრიუმის ჰიდროქსიდის ხუთი მოლეკულა, რომელთაგან სამი ხმარდება გასაპონას, ხოლო ორი – მიღებული ჭიანჭველმჟავისა და ძმარმჟავის განეიტრალებას.

$$C_3H_5(ONO_2)_3 + 5NaOH \xrightarrow{H_2O_2} NaNO_3 + 2NaNO_2 + CH_3COONa + HCOONa + 3H_2O$$

წამლის ფორმებში ნიტროგლიცერინის განსაზღვრის ფოტომეტრიული მეთოდი დამყარებულია პრეპარატისა და ფენოლ – 2,4-დისულფომჟავას ურთიერთქმედების პროდუქტის ოპტიკური სიმკვრივის გაზომვაზე. ნიტროგლიცერინის რაოდენობას განსაზღვრავენ საკალიბრო გრაფიკით.

წამლის ფორმებში ერინიტის რაოდენობრივი განსაზღვრა ხდება გრავიმეტრიული და ნეიტრალიზაციის მეთოდების შეხამებით. ჯერ წვლილავენ ერინიტსა და ტაბლეტის შემავსებელს – სტეარინმჟავას აცეტონით და ადგენენ მათ წონას. შემდეგ სტეარინმჟავას ტიტრავენ და წონათა სხვაობით ანგარიშობენ ერინიტის შემცველობას.

გარდა ამისა, ერინიტისა და ნიტროსორბიდის განსაზღვრა შესაძლებელია სპექტროფოტომეტრიულად 210-220 ნმ ტალღებზე, მაღალეფექტური სითხეური ქრომატოგრაფიით, აგრეთვე თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიისა და დენსიტომეტრიის კომბინირებით (ბ. ჭუმბურიძე, შ. თოფჩიევა).

ნიტროგლიცერინის მიღების, შენახვისა და მასთან მუშაობის დროს აუცილებელია დიდი სიფრთხილე, რადგან დარტყმის ან 180°-მდე გახურების დროს დიდი რაოდენობით გაზების წარმოქმნა იწვევს აფეთქებას.

$$4C_3H_5(ONO_2)_3 \rightarrow 6N_2\uparrow + 12CO_2\uparrow + O_2\uparrow + 10H_2O$$

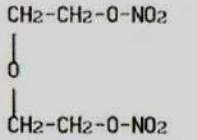
ამიტომ, თუ მუშაობის დროს ნიტროგლიცერინი დაიქცევა, მას მაშინვე უნდა დაასხას მწვავე ტუტე, რომელიც მოახდენს გასაპონას, ანუ გაუვნებელყოფას:

$$C_3H_5(ONO_2)_3 + 3KOH \rightarrow C_3H_5(OH)_3 + 3KNO_3$$

ერინიტი აფეთქებსაფრთხო ნივთიერებაა.

ნიტროგლიცერინი და მისი ხსნარები კანის ან ლორწოვანის ზედაპირზე მოხვედრისას იწვევს ძლიერ თავის ტკივილს, ამიტომ მათი ხმარებისას მოფრთხილებაა საჭირო.

ნიტროგლიცერინის ტაბლეტები შენახვის დროს არ არის სტაბილური. არამდგრადობის ძირითადი მიზეზია ნიტროგლიცერინის აქროლადობა და მისი შთანთქმა საცობქვეშა ბამბის მიერ, აგრეთვე ნივთიერების მიგრაცია ტაბლეტიდან ტაბლეტში. თხელფენოვანი, გაზურ-სითხოვანი ქრომატოგრაფიით და ინფრაწითელი სპექტროსკოპიის გამოყენებით დადგინდა, რომ ნიტროგლიცერინის ტაბლეტები მინარევის სახით შეიცავს 10% დიეთილენგლიკოლდინიტრატს,



იგივე მინარევი აღმოაჩინეს ნიტროგლიცერინის ეთანოლურ ხსნარებშიც, რომელთაგან ამზადებენ წამლის ფორმებს. ნატარებული გამოკვლევების საფუძველზე ნიტროგლიცერინის 1%-იანი ხსნარებისა და 0,005 გ-იანი ტაბლეტების ფარმაკოპეულ სტატიებში ნაროზს დიეთილენგლიკოლდინიტრატის მინარევის რაოდენობრივი განსაზღვრა თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიის მეთოდით (ბ. ჭუმბურიძე, ნ. სურმავა).

ნიტროგლიცერინი, ერინიტი და ნიტროსორბიდი გამოყენებულია სპაზმოლიზურ, გვირგვინოვან სისხლძარღვთა გამფართოებელ საშუალებად. ამზადებენ ნიტროგლიცერილის პროლონგირებულ პრეპარატებს: სუსტაკ-მიტეს და სუსტაკ-ფორტეს, ნიტრონგს, ნიტრო-მაკს და ა.შ.

აღსანიშნავია, რომ ადამიანის ორგანიზმში მოხვედრისას აზოტმჟავას როლი ეთერები განიცდიან ინტენსიურ ბიოტრანსფორმაციას. ერინიტის მეტაბოლიზმის შედეგად სისხლში დომინირებს პენტაერიტრიტტრინიტრატის გლუკურონიდი. ბ. ჭუმბურიძე და შ. თოფურია ვარაუდობენ, რომ აღნიშნული მეტაბოლიტი ფარმაკოლოგიურად

აქტურია, მათვე შეისწავლეს ნიტროსორბიდის ფარმაკოკინეტიკა და მეტაბოლიტები.

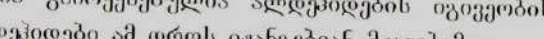
ალდეჰიდები და მათი ნაწარმები

ალდეჰიდები მიეკუთვნება ნახშირწყალბადების ნაწარმებს, რომელთა ზოგადი ფორმულაა:

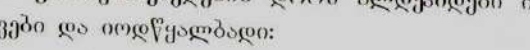


ქიმიური სტრუქტურა განაპირობებს მათი ფიზიკური თვისებების სხვადასხვაობას. დაბალმოლეკულური ალდეჰიდები აირებია, რომლებიც კარგად იხსნებიან წყალში, სპირტსა და ეთერში. მათ აქვთ მკვეთრი არასასიამოვნო სუნი. ნახშირბადის ატომების რიცხვის ზრდასთან ერთად ალდეჰიდების მოლეკულაში იცვლება მათი აგრეგატული მდგომარეობა – ისინი სითხეებია ან მყარი ნივთიერებები. ამასთან ერთად ქვეითდება ხსნადობა – მყარი ალდეჰიდები უხსნადი ნივთიერებებია, რომელთაც სასიამოვნო არომატული სუნი აქვს.

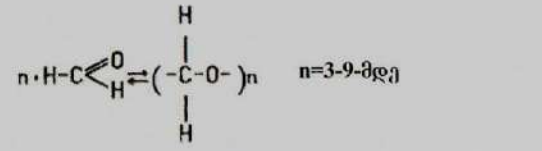
ალდეჰიდების ქიმიური თვისებები გამომდინარეობს მათი მოლეკულის აგებულებიდან. პოლარიზებული ორმაგი ბმა განაპირობებს ალდეჰიდების ძლიერ აღმდგენელ თვისებას. ვერცხლის აღდგენის რეაქცია გამოყენებულია ალდეჰიდების იგივეობის დასადგენად, თვით ალდეჰიდები ამ დროს იჟანგებიან მჟავებამდე:



რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდი ემყარება ჟანგვა-აღდგენით რეაქციას. იოდთან ურთიერთქმედების დროს ალდეჰიდები იჟანგებიან, წარმოიქმნება მჟავები და იოდწყალბადი:

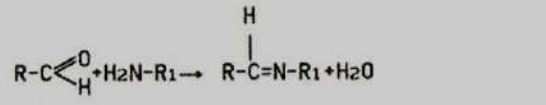


გარდა ამისა, ალდეჰიდებს ახასიათებს კონდენსაციისა და პოლიმერიზაციის რეაქციებში მონაწილეობის უნარი. ამ რეაქციათა საფუძველზე მიიღება ზოგიერთი სამკურნალო საშუალება, მაგალითად ფორმალდეჰიდის კონდენსაციით ამიაკთან მიიღება ჰექსამეთილენტეტრამინი, ხოლო პოლიმერიზაციით – პარაფორმი:

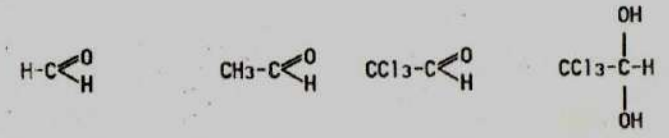


ალდეჰიდები მონაწილეობს შეერთების რეაქციებშიც, მაგალითად ფენოლებთან (რეზორცინთან, პიროგალოლთან), სალიცილმჟავასთან, მორფინთან და სხვ. რეაქცია მიმდინარეობს კონცენტრირებული გოგირდმჟავას თანაობისას და წარმოიქმნება შეფერილი ნაერთები.

ჩანაცვლების რეაქციებში მონაწილეობის მაგალითად შეიძლება მოვიყვანოთ ჰიდროქსილამინთან, ფენილჰიდრაზინთან, სემიკარბაზიდთან ურთიერთქმედება ზოგადი სქემით:

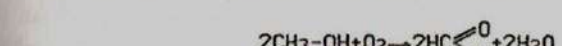


ალდეჰიდების ფარმაკოლოგიური მოქმედება განპირობებულია მათი სტრუქტურით. ალდეჰიდური ჯგუფის არსებობით აიხსნება მათი ნარკოტიკული თვისებები, რომლებიც ძლიერდება ნახშირბადის ატომების რიცხვის გაზრდით მოლეკულაში. ალდეჰიდის მოლეკულაში ჰალოგენის ატომის ჩართვა (ქლორალი) აძლიერებს ნარკოტიკულ აქტივობას. ალდეჰიდებს სპირტების მსგავსად ახასიათებს ანტისეპტიკური მოქმედება, თუმცა ალდეჰიდური ჯგუფი განაპირობებს მათ უფრო მაღალ ტოქსიკურობას სპირტებთან შედარებით. ნახშირბადის ატომთა რიცხვის ზრდა ალდეჰიდების მოლეკულაში იწვევს მათი აქტივობის და ამავე დროს ტოქსიკურობის ზრდას. ასეთივე გავლენა აქვს უჯერი ბმების არსებობას ალდეჰიდების მოლეკულაში. ალდეჰიდის მოლეკულაში ჰალოგენის ატომის შეყვანით მისი ტოქსიკურობა იზრდება. მისი დაქვეითება შეიძლება ჰიდრატული ფორმის წარმოქმნით, მაგალითად:



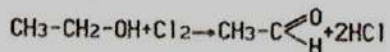
სამედიცინო პრაქტიკაში გამოიყენება შემდეგი ალდეჰიდები: ფორმალდეჰიდის ხსნარი (ფორმალინი), ქლორალჰიდრატი, აგრეთვე ალდეჰიდების ნაწარმი – ჰექსამეთილენტეტრამინი.

ფორმალდეჰიდი მიიღება მეთილის სპირტის დაჟანგვით ჰაერის ჟანგბადით, რისთვისაც მეთილის სპირტისა და ჰაერის ორთქლის ნარევს ატარებენ 500-600°-მდე გაცხელებული კატალიზატორით (სპილენძი, ვერცხლი, კოქსი) ამოვსებულ მილებში:

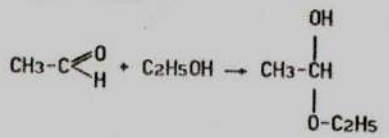


მიღებულ ფორმალდეჰიდს აცივებენ და ხსნიან წყალში 36,5-37,5%-იანი ხსნარის წარმოქმნამდე. მიღებული კონცენტრაციის ხსნარს უწოდებენ ფორმალინს.

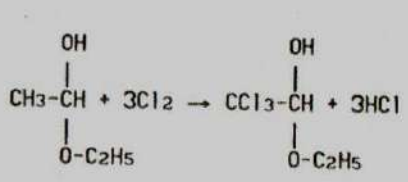
ქლორალჰიდრატის მიღება უფრო რთული, საფეხურებრივი პროცესია. ჯერ საჭიროა ქლორალის მიღება. ამ რეაქციას რამდენიმე სტადია სჭირდება. ეთანოლს ჟანგავენ ქლორით აცეტალდეჰიდის წარმოქმნამდე – კატალიზატორი რკინის (III) მარილი.



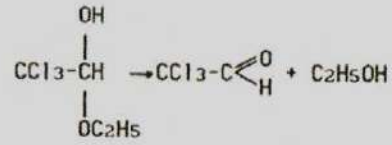
მიღებული აცეტალდეჰიდი ურთიერთქმედებს ჭარბ ეთანოლთან და გარდაიქმნება ნახევარაცეტალად:



ნახევარაცეტალზე ქლორის მოქმედებით მიიღება ტრიქლორნახევარაცეტალი:



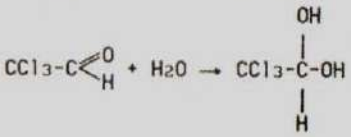
მიღებული პროდუქტი კონცენტრირებული გოგირდმჟავის მოქმედებით იშლება ქლორალისა და ეთილის სპირტის წარმოქმნით:



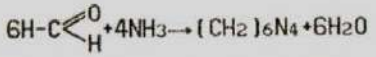
გოგირდმჟავა შებოჭავს ეთილის სპირტს:

$$C_2H_5-OH+HO-SO_2-OH\rightarrow C_2H_5-O-SO_2-OH+H_2O$$

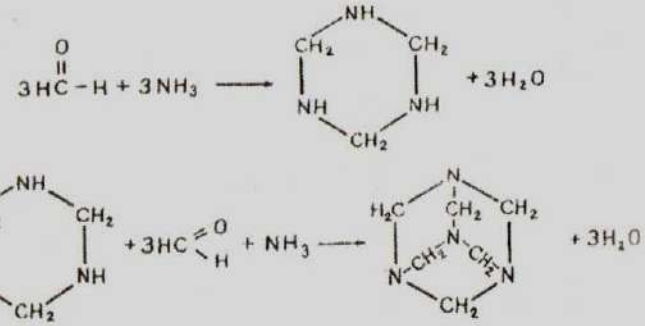
მიღებული თხევადი ქლორალი აქტიურად მოქმედებს წყალთან და წარმოქმნის კრისტალურ ქლორალჰიდრატს. ჰიდრატაციისათვის 100 ნაწილ ქლორალს ამოქმედებენ 12,2 ნაწილ წყალთან:



ჰექსამეთილენტეტრამინი, ანუ უროტროპინი სინთეზურად მიიღო ა.მ. ბუტლეროვმა ჯერ კიდევ 1860 წელს, მაგრამ მედიცინაში მისი გამოყენება უფრო გვიან დაიწყო. ქიმიურად იგი ფორმალდეჰიდისა და ამიაკის კონდენსაციის პროდუქტია. უროტროპინის მისაღებად ფორმალდეჰიდს შეურევენ ჭარბი რაოდენობით 25%-იან ამიაკს და აქროლებენ ვაკუუმში 40-50° ტემპერატურაზე:



სინთეზი მიმდინარეობს ორ საფეხურად. თავდაპირველად კონდენსირდება სამი მოლეკულა ფორმალდეჰიდი და სამი მოლეკულა ამიაკი, რის შედეგად წარმოიქმნება ტრიიმინოწარმოებული. შემდეგ ის აკონდენსირებენ ფორმალდეჰიდთან და ამიაკთან.



აღნიშნული სამკურნალო საშუალებებიდან ფორმალინი და ქლორალჰიდრატი ვიზუალურად განსხვავდება ერთმანეთისგან – ერთი სითხეა, ხოლო მეორე – კრისტალური ნივთიერება, მაგრამ მათი, როგორც დაბალმოლეკულური ალდეჰიდების თვისებები, მსგავსია. ამავე დროს ქლორალჰიდრატი და ჰექსამეთილენტეტრამინი გარეგნულად ჰგავს ერთმანეთს, მაგრამ მათი განსხვავება ადვილია ფიზიკური კონსტანტებით.

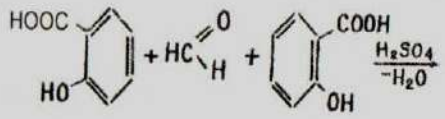
ქლორალჰიდრატს აქვს უნარი ევტექტიური ნარევების წარმოქმნისა.

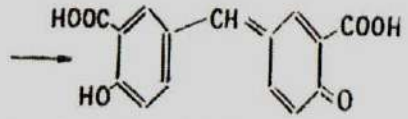
მსგავსად სხვა ალდეჰიდებისა, ფორმალინისა და ქლორალჰიდრატის იგივეობის დასადგენად ფარმაკოპეა ითვალისწინებს ვერცხლის ალდგენის ანუ ვერცხლის სარკის რეაქციის ჩატარებას:

$$HC\overset{O}{<}_{H} + AgNO_3 + 2NH_4OH \rightarrow [Ag(NH_3)_2]NO_3 + 2H_2O$$

$$+2Ag[(NH_3)_2]NO_3 + H_2O \rightarrow 2Ag\downarrow + HCOONH_4 + NH_3\uparrow + 2NH_4NO_3$$

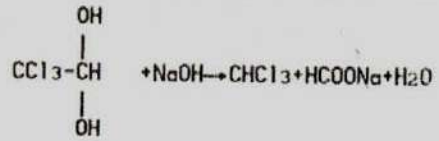
სალიცილმჟავასთან ან ქრომოტროპის მჟავასთან ურთიერთქმედების დროს, კონცენტრირებული გოგირდმჟავის თანაობისას, ფორმალდეჰიდი წარმოქმნის სხვადასხვაგვარად შეფერილ ნაერთებს, რაც შეიძლება გამოვიყენოთ მისი იგივეობის დასადგენად. სალიცილმჟავასთან რეაქციის ტოლობა გამოისახება შემდეგნაირად:





ეს ფორმალდეჰიდისთვის დამახასიათებელი სპეციფიკური რეაქციაა.

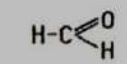
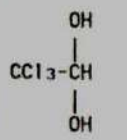
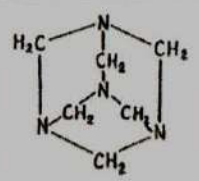
ქლორალჰიდრატი ნატრიუმის ჰიდროქსიდთან ურთიერთქმედებისას, ოთახის ტემპერატურაზე, წარმოქმნის ქლოროფორმს:



აღნიშნული რეაქცია გამოიყენება აგრეთვე ქლორალჰიდრატის რაოდენობრივი განსაზღვრის დროსაც. მას ხსნიან ჭარბ რაოდენობა 0,1 მოლ ნატრიუმის ჰიდროქსიდში, შეურევენ კარგად და გატიტრავენ 0,1 მოლ ქლორწყალბადმჟავას ხსნარით ინდიკატორ ფენოლფთალეინის თანაობისას.

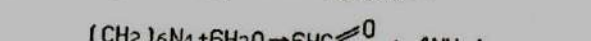
ცხრილი 26

ალდეჰიდებისა და მათი ნაწარმების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალ-ხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Solutio Formaldehydi ფორმალდეჰიდის ხსნარი, Formalinum ფორმალინი		ადვილად იხსნება წყალსა და ეთანოლში, ნებისმიერი თანაფარდობით ერევა მათ. წყალ-ხსნარს სუსტი მჟავა რეაქცია აქვს	გამჭვირვალე, უფერო, დამახასიათებელი მკვეთრი სუნის მქონე სითხე, სიმკვრივე 1,078-1,093
Chloralum hydratum ქლორალჰიდრატი, 2, 2,2 ტრიქლორ-ეთანდიოლ – 1, 1		ძალიან ადვილად იხსნება წყალში, ეთანოლში, ეთერში, ადვილად იხსნება ქლოროფორმში, ხსნარს ნეიტრალური რეაქცია აქვს	გამჭვირვალე, უფერო რისტალები ან წვრილკრისტალური ფხვნილია, დამახასიათებელი სუნითა და მომწარო გემოთი. ლღობ. ტემპ. 49-55°
Hexamethylen-tetraminum- ჰექსამეთილენ-ტეტრამინი Urotropinum- უროტროპინი		ადვილად იხსნება წყალსა და ეთანოლში, ძალიან მცირედ იხსნება ეთერში.	უფერო კრისტალები ან თეთრი ფხვნილი, უსუნო, 40%-იანი ხსნარის pH=7,8-8,2

ჰექსამეთილენტეტრამინის იგივეობის დადგენა შესაძლებელია აზოტშემცველი ჰეტეროციკლური ნაერთების სხვადასხვა ნივთიერებასთან ფერადი პროდუქტების წარმოქმნის საფუძველზე: ასე მაგალითად, პიკრინმჟავა ჰექსამეთილენტეტრამინთან წარმოქმნის ყვითელ ნალექს, იოდის ხსნარი კალიუმის იოდიდში – მოწითალო-რუხ ნალექს, ბრომიანი წყლის მოქმედებით მიიღება ნარინჯისფერი-ყვითელი ნალექი.

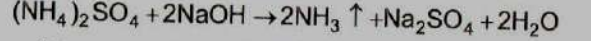
გარდა ამისა, ჰექსამეთილენტეტრამინი წყალხსნარში ადვილად განიცდის ჰიდროლიზს, განსაკუთრებით გაცხელების დროს, რეაქციის შედეგად მიიღება სინთეზის საწყისი პროდუქტები:



უფრო სწრაფად რეაქცია მჟავე არეში მიმდინარეობს. მიღებული ფორმალდეჰიდის დადგენა შეიძლება სალიცილ- ან ქრომოტროპმჟავის დამატებით. მჟავა არეში მიმდინარე რეაქციის ტოლობა შემდეგნაირად გამოისახება:

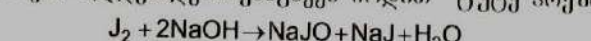


ამ დროს შეიგრძნობა გამოყოფილი ფორმალდეჰიდის სუნი. თუ მიღებულ ხსნარს დავამატებთ ჭარბი რაოდენობით ტუტეს და კვლავ გავაცხელებთ, მივიღებთ ამიაკს, რომელიც სუნით გამოიცნობა:



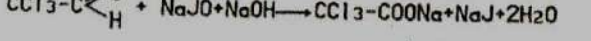
ეს რეაქცია სპეციფიკურია უროტროპინისთვის.

ქლორალჰიდრატისა და ფორმალდეჰიდის რაოდენობრივი განსაზღვრა ტარდება ალდეჰიდებისთვის დამახასიათებელი იოდომეტრიული მეთოდით. ამისათვის ალდეჰიდებს ჯანგავენ იოდით ტუტე არეში:



ჰიპოიოდიდი ჯანგავს ალდეჰიდებს:





შემდეგ ამატებენ ჭარბ გოგირდმჟავას, რომელსაც რეაქციაში შეუსვლელი ჰიპოიოდი გადაჰყავს იოდში. იოდს ტიტრავენ ნატრიუმის თიოსულფატის ხსნარით:

$$NaJO+NaJ+H_2SO_4 \longrightarrow J_2+Na_2SO_4+H_2O$$
$$J_2+2Na_2S_2O_3 \longrightarrow 2NaJ+Na_2S_4O_6$$

ჰექსამეთილენტეტრამინის რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეა ითვალისწინებს მჟავა არეში პრეპარატის ჰიდროლიზის რეაქციის გამოყენებას. ამ მიზნით ნივთიერების ზუსტ წონაკს აცხელებენ 0,1 მოლ გოგირდმჟავის ჭარბ რაოდენობასთან. რეაქციაში შეუსვლელ მჟავას ტიტრავენ 0,1 მოლ ტუტის ხსნარით (ინდიკატორი მეთილ – წითელი).

ჰექსამეთილენტეტრამინის რაოდენობრივი განსაზღვრა შეიძლება უფრო მარტივადაც. როგორც აზოტის ოთხი ატომის შემცველ ნივთიერებას, მის წყალხსნარს აქვს ტუტე რეაქცია, ამიტომ ნეიტრალიზაციის მეთოდის გამოყენება შეიძლება მჟავური ჰიდროლიზის გარეშეც. ამ დროს ინდიკატორად იყენებენ მეტალ-ნარინჯისა და მეთილენის ლურჯის ნარევს:

$$(CH_2)_6N_4+HCl \rightarrow (CH_2)_6N_4 \cdot HCl$$

ფარმაკოპეა ითვალისწინებს ალდეჰიდებისა და მათი ნაწარმების სამკურნალო საშუალებების სისუფთავის შემოწმებას. ნეიტრალიზაციის მეთოდის გამოყენებით. ფორმალდეჰიდში ადგენენ ჭიანჭველმჟავის შემცველობას, რომელიც არ უნდა აღემატებოდეს 0,2%-ს. ჭიანჭველმჟავა წარმოიქმნება ფორმალდეჰიდის დაჟანგვით:

$$2HC\begin{matrix}O\\H\end{matrix} + O_2 \longrightarrow 2HC\begin{matrix}O\\OH\end{matrix}$$

ქლორალჰიდრატი მინარევის სახით შეიძლება შეიცავდეს ტრიქლორნახევარაცეტალს (ქლორალკოჰოლატს), რომლის დაღგენა შეიძლება იოდის მოქმედებით ტუტე არეში. ამ დროს წარმოიქმნება იოდოფორმი:

$$CCl_3-CH\begin{matrix}OH\\OC_2H_5\end{matrix} \xrightarrow{NaOH} CHCl_3+C_2H_5-OH+HCOONa$$

$$C_2H_5-OH+4J_2+6NaOH \longrightarrow CHJ_3+5NaJ+HCOONa+5H_2O$$

ფორმალდეჰიდის ხსნარის შენახვა საჭიროა კარგად თავდახურულ ჭურჭელში არანაკლებ +9° ტემპერატურაზე. უფრო დაბალ ტემპერატურაზე ფორმალდეჰიდი განიცდის პოლიმერიზაციას და წარმოქმნის პარაფორმს $(CH_2O)_n$, რომელიც მყარი თეთრი ნივთიერებაა. ფორმალდეჰიდის სტაბილიზაციისთვის პოლიმერიზაციის თავიდან აცილების მიზნით პრეპარატს ამატებენ 1%-მდე მეთანოლს.

ქლორალჰიდრატი არამდგრადობის გამო უნდა ინახებოდეს ბნელ, გრილ ადგილზე, კარგად თავდახურულ ჭურჭელში, რადგან გარემოს ფაქტორების ზეგავლენით იგი იშლება. წყლიან ხსნარებში და სინათლეზე ქლორალჰიდრატი იშლება და დიქლორძმრისალდეჰიდი და ტრიქლორძმარმჟავა წარმოიქმნება:

$$2CCl_3-CH\begin{matrix}OH\\OH\end{matrix} \longrightarrow CHCl_2-C\begin{matrix}O\\H\end{matrix} + CCl_3-COOH+HCl+H_2O$$

შენახვისას განსაკუთრებული ყურადღება უნდა მიექცეს ჭურჭლის ჰერმეტულობას, რადგან ქლორალჰიდრატი ჰიგროსკოპულია.

ჰექსამეთილენტეტრამინს ინახავენ კარგად თავდახურულ ჭურჭელში, წინააღმდეგ შემთხვევაში იგი იშლება, მისი ხსნარები ადვილად ჰიდროლიზირდება, რის გამოც მათი გასტერილება დაუშვებელია.

ფორმალდეჰიდი, ქლორალჰიდრატი და ჰექსამეთილენტეტრამინი ბევრის პრეპარატებს ეკუთვნის. მედიცინაში მათი გამოყენება სხვადასხვაგვარია. ფორმალდეჰიდის ხსნარის ფარმაკოლოგიური მოქმედება გამოწვეულია მისი მოქმედებით ბაქტერიების ცილაზე – იგი უერთდება ცილას, რაც ბაქტერიების სიკვდილს იწვევს. ამიტომ მედიცინაში ფორმალდეჰიდის 36,5-37,5%-იან ხსნარს – ფორმალინს იყენებენ გარეგან ანტისეპტიკურ საშუალებად. მისი შიგნით მიღება არ შეიძლება, რადგან ნებისმიერი ცილის შეხვეჭას იწვევს. ფორმალდეჰიდის 0,5-1%-იანი ხსნარი გამოიყენება ხელების, კანის, ქირურგიული ინსტრუმენტების სადეზინფექციოდ.

ქლორალჰიდრატის მოქმედება ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე, მსგავსია სპირტების მოქმედებისა. მას ახასიათებს დამამშვიდებელი მოქმედება, აგრეთვე კრუნჩხვის საწინააღმდეგო მოქმედება.

ჰექსამეთილენტეტრამინი გამოიყენება ანტისეპტიკურ საშუალებად, შიგნით მისაღებად და 40%-იანი სტერილური ხსნარის სახით ვენაში

შესაყვანად. მისი ფარმაკოლოგიური მოქმედება დაფუძნებულია ჰიდროლიზის შედეგად წარმოქმნილი ფორმალდეჰიდის მოქმედებაზე, ვინაიდან ფორმალდეჰიდი ძალიან მცირე რაოდენობით წარმოიქმნება, თერაპიული დოზით ჰესაქმეთილენტეტრამინი არ იწვევს თანამოყოლენებს, იგი გამოიყენება საშარდე გზების ანთების, ალერგიულ და სხვა დაავადებათა სამკურნალოდ.

ნახშირწყლები, მონოსაქარიდები და პოლისაქარიდები

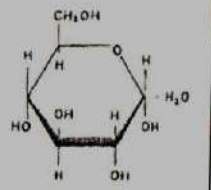
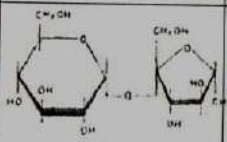
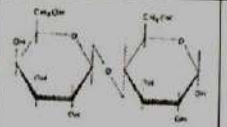
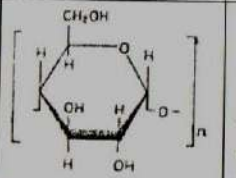
ნახშირწყლები ფართოდაა გავრცელებული ბუნებაში და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ადამიანის სიცოცხლეში. სახელწოდება „ნახშირწყლები“ იმიტომ დაარქვეს, რომ ამ კლასის პირველად შესწავლილი ნაერთები შედგებოდა ნახშირბადისა და წყლისგან – მათი შედგენილობა, გამოისახებოდა ზოგადი ფორმულით $Cn(H_2O)_m$. მიუხედავად იმისა, რომ უფრო გვიან აღმოჩენილი ნახშირწყლების შემადგენლობა ამ ფორმაციას არ შეესაბამება. სახელწოდება აღნიშნული კლასის ნაერთებს შემორჩათ ისტორიულად.

ნახშირწყლები შეიძლება შედგებოდეს ერთი, ორი ან მრავალი მოლეკულისგან, რის მიხედვით არჩევენ მონო, – დი – და პოლისაქარიდებს. მონოსაქარიდების წარმომადგენელია გლუკოზა. მედიცინაში გამოიყენება აგრეთვე დისაქარიდები – საქაროზა, ლაქტოზა და პოლისაქარიდი – სახამებელი.

მონო – და დისაქარიდები ფიზიკური და ქიმიური თვისებებით განსხვავდება მაღალმოლეკულური ნახშირწყლებისგან. დაბალმოლეკულური ნახშირწყლები – გლუკოზა, საქაროზა, ლაქტოზა – ადვილად იხსნება წყალში. სახამებელი კი წყალში უხსნადია. ნახშირწყლების სამკურნალო საშუალებათა აგებულება და თვისებები მოყვანილია 27-ე ცხრილში.

ცხრილი 27

ნახშირწყლების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Glucosa- გლუკოზა, დექსტროზა, α–D-გლუკოპირანოზის მონოჰიდრატი		იხსნება 1,5 ნაწ. წყალში, ძნელად იხსნება ეთანოლში, პრაქტიკულად უხსნადია ეთერში. ხსნარს ნეიტრალური რეაქცია აქვს	უფერო, უსუნო კრისტალებია ან ფხვნილი, ტკბილი გემოსი, ხვედრითი ბრუნვა +51,5°-დან +53°-მდე
Saccharosa- საქაროზა α-D-გლუკოპირანოზილ-β-D-ფრუქტოფურანოზიდი		კარგად იხსნება წყალში, არ იხსნება აბსოლუტურ სპირტში, ბენზოლში, ქლოროფორმში	უფერო რისტალები ან თეთრი წვრილკრისტალური ფხვნილია, ტკბილი გემოსი, ტემპ. ლღ. 160°
Saccharum lactis- ლაქტოზა, რძის შაქარი, -β-D-გალაქტოპირანოზილ-D-გლუკოზა		კარგად იხსნება წყალში, მცირედ ეთანოლში, უხსნადია ეთერსა და ქლოროფორმში	თეთრი რისტალები ან ფხვნილია უსუნო სუსტი ტკბილი გემოსი, ხვედრითი ბრუნვა +52° +52,5°
Amilum- სახამებელი		წყალში უხსნადია, ცხელ წყალში ჯირჯვდება და წარმოქმნის კოლოიდურ ხსნარს	თეთრი წვრილი ფხვნილია, უსუნო და უგემო

გლუკოზა გვხვდება მცენარეთა თითქმის ყველა ორგანოში; ნაყოფებში, ფესვებში, ფოთლებსა და ყვავილებში, განსაკუთრებით ბევრია ყურძნის წვენში, მწიფე ხილსა და კენკრაში.

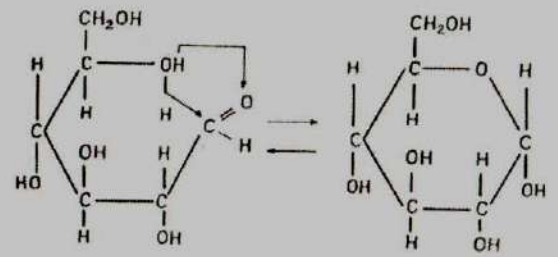
საქაროზა მიიღება შაქრის ჭარხლისგან. ჯერ ჭარხალს წყლით აცლიან საქაროზას. იგი მინარევებს შეიცავს, მათგან გასაწმენდად ხსნარს ამუშავებენ კალციუმჰიდროჟანგით, რომელიც ლექავს ორგანულ მჟავებს და სხვა მინარევებს. საქაროზა კალციუმჰიდროჟანგთან წარმოქმნის საქარატს, რომელსაც შლიან ნახშირორჟანგის დამატებით. ამ დროს გამოილექება კალციუმის კარბონატი, ხოლო ხსნარს ამოაშრობენ და აკრისტალებენ. მიღებულ ფუხნილს დამატებით ასუფთავებენ.

სახამებელს ღებულობენ კარტოფილისგან, რისთვისაც კარტოფილს აქუცმაცებენ და წყლით ჩარეცხავენ. სახამებლის მარცვლები წყალს მიყვება და ილექება. შემდეგ წყალს აცილებენ, აშრობენ და მიიღება სახამებელი.

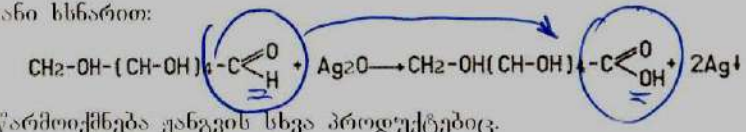
გლუკოზისა და მისი სხვადასხვა კონცენტრაციის ხსნარები შეიძლება განვასხვაოთ ხვედრითი ბრუნვისა და გარდატეხის მაჩვენებელთა სიდიდეებით. ეს კონსტანტები გამოყენებულია პრეპარატების იგივეობისა და კეთილხარისხოვნების დასადგენად.

ნახშირწყლების სტრუქტურა განაპირობებს მათ ქიმიურ თვისებებს. ვინაიდან გლუკოზის მოლეკულაში ხუთი ჰიდროქსილის ჯგუფია, იგი ამჟღვანებს მრავალატომიანი სპირტების დამახასიათებელ თვისებას – მონაწილეობს ეთერიფიკაციის რეაქციაში, მაგალითად ძმარმჟავასთან.

გლუკოზის სტრუქტურული ფორმულა ციკლური მოლეკულის სახით სრულად არ ასახავს მის აღნაგობას. გლუკოზაში არის სწორხაზოვანი მოლეკულებიც და განუწყვეტლივ მიმდინარეობს ერთი ფორმის გადასვლა მეორეში.



ალდეჰიდის ჯგუფის შემცველობის გამო გლუკოზა მონაწილეობს ვერცხლის-აღდგენით რეაქციებში. იგი იჟანგება ვერცხლის ჟანგის ამიაკიანი ხსნარით:



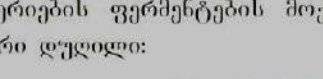
წარმოიქმნება ჟანგვის სხვა პროდუქტებიც.

ანალოგიურად გლუკოზა იჟანგება სპილენძის ჰიდროჟანგითაც (ფელინგის რეაქტივი). რეაქცია მიმდინარეობს გაცხელებით და მიიღება სპილენძის წითელი ქვეჟანგი. გლუკოზისგან ალდეჰიდის ჯგუფის აღდგენით შეიძლება მივიღოთ ექვსატომიანი სპირტი.

გლუკოზის მნიშვნელოვანი ქიმიური თვისებაა დულილი მიკროორგანიზმების მიერ გამომუშავებული ფერმენტების მოქმედებით. არსებობს სპირტული დულილი და რძემჟავური დულილი. გლუკოზის სპირტული დულილის დროს მიიღება ეთილის სპირტი:

$$C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2C_2H_5OH + 2CO_2$$

რძემჟავა ბაქტერიების ფერმენტების მოქმედებით მიმდინარეობს გლუკოზის რძემჟავური დულილი:



საქაროზა, გლუკოზის მსგავსად, შეიცავს სპირტული ჰიდროქსილს და იჟანგება ლითონთა ჰიდროჟანგების მოქმედებით, სპილენძის ჰიდროჟანგთან ურთიერთქმედების დროს მიიღება კაშკაშა ლურჯი შეფერილობის სპილენძის საქარატის ხსნარი.

გლუკოზისგან განსხვავებით, საქაროზაში ალდეჰიდის ჯგუფი არ არის, ამიტომ იგი არ იძლევა რეაქციას ვერცხლის ჟანგის ამიაკიან ხსნართან და არც სპილენძის ჰიდროჟანგთან (ფელინგის რეაქტივთან).

საქაროზისთვის დამახასიათებელია მჟაური ჰიდროლიზი. რეაქციის ჩასატარებლად საქაროზას წამოადუღებენ რამდენიმე წვეთი ქლორწყალბადმჟავასა ან გოგირდმჟავასთან. შემდეგ მჟავას ანეიტრალებენ ტუტით:

$$C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O \rightarrow C_6H_{12}O_6 + C_6H_{12}O_6$$

გლუკოზა ფრუქტოზა

გლუკოზის იგივეობას ადგენენ ფელინგის რეაქტივთან გაცხელებით, რომლის დროსაც გამოილექება სპილენძის ქვეჟანგის წითელი ნალექი.

საქაროზას იზომერს წარმოადგენს ლაქტოზა, ანუ რძის შაქარი, რომლის ჰიდროლიზის დროს მიიღება გლუკოზა და გალაქტოზა.

ფარმაკოპეაში ლაქტოზის იგივეობის დასადგენად მოწოდებულია ფელინგის რეაქტივთან გაცხელებით მიმდინარე რეაქცია, რომლის დროსაც გამოიყოფა ჯერ ყვითელი ნალექი, რომელიც შემდეგ გადადის რუხ-წითელ შეფერვაში. აღნიშნული თავისებურებით შეიძლება ლაქტოზის განსხვავება საქაროზისგან. გარდა ამისა, ფარმაკოპეაში ლაქტოზისთვის რეგლამენტებულია ხვედრითი ბრუნვა +52°-დან +53,5°-მდე (5%-იანი წყლიანი ხსნარისთვის).

სახამებელი ბუნებრივი პოლიმერია. როგორც სხვა მაღალმოლეკულურ ნივთიერებებში, სახამებელში მაკრომოლეკულები ერთნაირი სიდიდის არ არის, მათში $C_6H_{10}O_5$ რგოლი შედის სხვადასხვა რაოდენობით – რამდენიმე ასეულიდან რამდენიმე ათასეულამდე, ამის გამო რგოლების რიცხვის საშუალო მნიშვნელობის მიხედვით მსჯელობენ სახამებლის საშუალო მოლეკულურ მასაზე. ხაზოვანი სტრუქტურის მქონე მოლეკულებთან ერთად არსებობს განშტოებული სტრუქტურის მოლეკულებიც.

სახამებელს არ ახასიათებს სპილენძის ჰიდროჟანგთან სპილენძის ქვეჟანგის წითელი ნალექის წარმოქმნის რეაქცია, რაც განასხვავებს მას მონოსაქარიდებისგან. საქაროზის მსგავსად, სახამებელიც განიცდის ჰიდროლიზს, რომელიც საფეხურებრივად მიმდინარეობს. ჯერ წარმოიქმნება შედარებით ნაკლები მასის შუალედური პროდუქტები – დექსტრინები, შემდეგ საქაროზის იზომერი – მალტოზა და ბოლოს, გლუკოზა. გლუკოზას ადგენენ ფელინგის რეაქტივის დამატებით. სახამებლის ჰიდროლიზის რეაქცია შემდეგი განტოლებით გამოისახება:

$$(C_6H_{10}O_5)_n + nH_2O \rightarrow nC_6H_{12}O_6$$

ნახშირწყლებისთვის ფარმაკოპეა ითვალისწინებს სისუფთავის შემოწმებას. გლუკოზისთვის რეგლამენტებულია ხსნარის გამჭვირვალობა და შეფერილობა, მჟავიანობა, ქლორიდების და სულფატების შემცველობა. გლუკოზის ხსნარი არ უნდა იძლეოდეს რეაქციას კალციუმზე, ბარიუმზე, დექსტრინებზე; გამოშრობისას წონის დაკარგვა

არ უნდა აღემატებოდეს 10%-ს, სულფატური ნაცარი – 0,1%-ს და მძიმე მეტალები – 0,0005%-ს. გარდა ამისა, გლუკოზაში ადგენენ დარიშხის მინარევის შემცველობას. საინიექციო ხსნარებისთვის დამატებით გათვალისწინებულია პიროგენობაზე შემოწმება.

საქაროზა არ უნდა შეიცავდეს წყალში უხსნად ნივთიერებებს, ქლორიდებს, სულფატებს. ფარმაკოპეა ითვალისწინებს რკინის შემცველობის განსაზღვრას, ინვერსირებული შაქრის შემცველობა – 0,1%-ს. ლაქტოზაში მინარევის სახით შეიძლება იყოს ქლორიდები – არა უმეტეს 0,004%-სა, სულფატები არა უმეტეს 0,02%-სა, კალციუმი – 0,06%. გლუკოზისა და საქაროზის შემცველობა არ უნდა აღემატებოდეს 0,5%-ს, სულფატური ნაცარი არ უნდა იყოს 0,1%-ზე მეტი.

გლუკოზისა და საქაროზისთვის ფარმაკოპეა ითვალისწინებს რაოდენობრივ განსაზღვრას. გლუკოზის პროცენტული შემცველობა იხსნება რეფრაქტომეტრიულად, გარდატეხის მახენებლის მიხედვით, ხოლო საქაროზის – საქარიმეტრის საშუალებით. ნახშირწყლების პრეპარატებს ინახავენ კარგად მოხუფულ ჭურჭელში.

გლუკოზა მედიცინაში გამოიყენება მოსამაგრებელ საშუალებად, რაც დაფუძნებულია მის დაჟანგვაზე ადამიანის ორგანიზმში. დაჟანგვის დროს გამოიყოფა ენერგია, რომელიც ხმარდება ადენოზინტრიფოსფორმჟავას სინთეზს. ატფ ორგანიზმში ენერგიის უნივერსალური აკუმულატორია. მისი დაშლის დროს გამოყოფილი ენერგიის ხარჯზე ორგანიზმი ახორციელებს მრავალ ფუნქციას.

სახამებელი ფარმაციაში გამოიყენება ინდიკატორის სახით, იოდეთვე ეთილის სპირტის წარმოებაში.

კარბონმჟავები და მათი ნაწარმები

ალიფატური რიგის კარბონმჟავები მიეკუთვნება ნახშირწყლების ნაწარმებს, რომელთა მოლეკულაში წყალბადის ერთი ატომი ჩანაცვლებულია კარბოქსილის ჯგუფით. კარბონმჟავები შეიძლება განვიხილოთ როგორც სპირტების დაჟანგვის საბოლოო პროდუქტები:

$$R\text{-}CH_2\text{-}OH \xrightarrow{[O]} R\text{-}C\begin{matrix}O\\H\end{matrix} \xrightarrow{[O]} R\text{-}C\begin{matrix}O\\OH\end{matrix}$$

კარბონმჟავები, აგებულების შესაბამისად თხევადია ან მყარი. ჩაის ხსნადობა აღემატება ნახშირწყლებისას, რაც განპირობებულია

კარბოქსილის ჯგუფის შემცველობით. დაბალმოლეკულური კარბონმჟავები წყალში ადვილად იხსნება. კარბონმჟავათა მარილები წყალში ხსნადია.

კარბონმჟავათა ქიმიური თვისებები განპირობებულია კარბოქსილის ჯგუფით. კარბონმჟავები ხსნარებში დისოცირდება იონების წარმოქმნით:

$$R\text{-}COOH \rightleftarrows R\text{-}COO^- + H^+$$

კარბონმჟავები სუსტი მჟავებია, მათი დისოციაციის კონსტანტები $1{,}4\cdot10^{-5}-1{,}0\cdot10^{-4}$-ის ფარგლებში მერყეობს. დისოციაციის კონსტანტის სიდიდე დამოკიდებულია რადიკალის ელექტროფილურობაზე. ტრიქლორძმარმჟავა 700-ჯერ უფრო ძლიერია ძმარმჟავაზე, ხოლო რძემჟავის დისოციაციის ხარისხი ადემატება პროპიონმჟავისას.

ტუტეებთან ურთიერთქმედებით კარბონმჟავები წარმოქმნის მარილებს, რომლებიც ადვილად იხსნებიან წყალში. მათი დისოციაციის დროს წარმოიქმნება სხვადასხვა სახის იონები. მძიმე მეტალთა მარილებთან ორგანული მჟავები წარმოქმნის შეფერილ უხსნად ნაერთებს.

სპირტებთან კარბონმჟავები შედის ეთერიფიკაციის რეაქციებში, რის შედეგად მიიღება რთული ეთერები:

$$R\text{-}C(=O)\text{-}OH + R_1\text{-}CH_2\text{-}OH \rightarrow R\text{-}C(=O)\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}R_1 + H_2O$$

დიდი დოზებით მიღების დროს კარბონმჟავები ავლენენ ნარკოტიკულ მოქმედებას, რომელიც გაცილებით უფრო სუსტია შესაბამისი ნახშირწყალბადების მოქმედებაზე. კარბოქსილის ჯგუფის შემცველობის გამო კარბონმჟავების ტოქსიკურობა ალდეჰიდების ტოქსიკურობაზე ნაკლებია. ჰალოგენების ატომების, ორმაგი ბმების შეყვანა და ნახშირბადის ატომთა ჯაჭვის განშტოება ზრდის კარბონმჟავების აქტივობას.

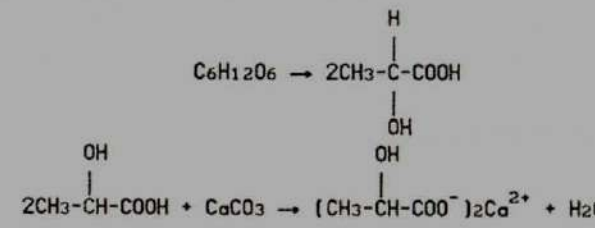
კარბონმჟავების უმეტესობა ფარმაკოლოგიურად ნაკლებადაქტიურია და გამოიყენება აქტიური კათიონების (კალიუმის, კალციუმის, რკინის) მტარებელთა სახით. დაბალმოლეკულურ ალიფატურ მჟავებს ახასიათებს გამღიზიანებელი და მომწველი მოქმედება. სისხლში დიდი რაოდენობით დაგროვების დროს კარბონმჟავები იწვევს ჰემოლიზს, რაც განპირობებულია დისოციაციის დროს წყალბად-იონების წარმოქმნით.

კარბონმჟავათა მარილებიდან მედიცინაში გამოიყენება შემდეგი სამკურნალო საშუალებანი: კალიუმის აცეტატი, კალციუმის ლაქტატი, კალიუმის ჰიდროტარტრატი, ნატრიუმის ციტრატი, კალციუმის გლუკონატი, კალციუმის პანგამატი და კალციუმის პანთოტენატი.

ორგანულ მჟავათა ტუტე მეტალების მარილების მისაღებად მჟავებს ანეიტრალებენ შესაბამისი ტუტით. კალიუმის აცეტატის მისაღებად ძმარმჟავას ანეიტრალებენ კალიუმის კარბონატის ეკვივალენტური რაოდენობით:

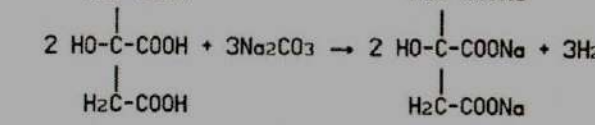
$$2CH_3 - COOH + K_2CO_3 \rightarrow 2CH_3 - COOK + H_2O + CO_2\uparrow$$

რძემჟავასა და გლუკონმჟავას კალციუმის მარილები მიიღება გლუკოზის დაჟანგვით კალციუმის შენაერთების თანაობისას. რძემჟავას მიიღებენ გლუკოზის დუღილის პროცესში, რომელიც მიმდინარეობს რძემჟავური დუღილის ბაქტერიების მოქმედებით 35-45° ტემპერატურაზე. მიღებულ რძემჟავას ანეიტრალებენ კალციუმის კარბონატით.



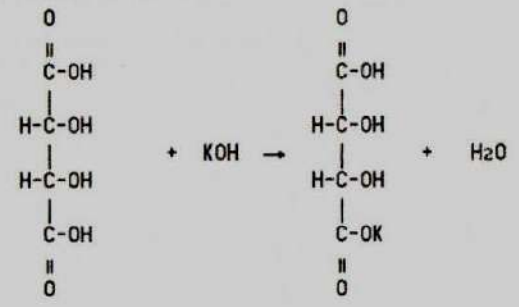
კალციუმის გლუკონატს ღებულობენ გლუკოზის ელექტროქიმიური დაჟანგვის გზით კალციუმის ბრომიდის ან კალციუმის კარბონატის თანაობისას.

ნატრიუმის ციტრატის მისაღებად ლიმონმჟავას ანეიტრალებენ ნატრიუმის კარბონატით სუსტ ტუტე რეაქციამდე.



მიღებულ ნატრიუმის ციტრატს სისუფთავისთვის გადააკრისტალებენ ეთანოლიდან.

კალიუმის ჰიდროტარტრატის მისაღებად ღვინომჟავას ანეიტრალებენ კალიუმის ჰიდროქსიდით, სანამ არის pH გახდება 3,5.



კალციუმის პანთოტენატს ღებულობენ პანთოლაქტონის (α-ოქსი-β, β-დიმეთილ-γ-ბუთიროლაქტონის) და β-ალანინის ურთიერთქმედებით მეორადი ან მესამეულ ამინების თანაობისას, შემდეგ ამატებენ კალციუმის ოქსიდს.

კალციუმის პანგამატი, ანუ B_{15} ვიტამინი ქიმიურად D-გლუკონმჟავას და დიმეთილამინოძმარმჟავას ეთერია. პანგამმჟავის ხინთქს ახორციელებენ გლუკოზისგან.

პანგამმჟავასთან კალციუმის ნაერთების ურთიერთქმედებით მიიღება კალციუმის პანგამატი.

ფიზიკური თვისებებით კარბონმჟავათა მარილები თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო ფერის ფხვნილებია, ჰიგროსკოპულია (კალიუმის აცეტატი) ან ჰაერზე ქარწყლდება (კალციუმის ლაქტატი, ნატრიუმის ციტრატი) კრისტალიზაციური წყლის შემცველობის გამო. ძმარმჟავას და ლიმონმჟავას მარილებს მომლაშო გემო აქვთ, კალიუმის აცეტატს აქვს ძმარმჟავის სუნი. ტუტე მეტალების მარილები წყალში ადვილად იხსნება, კალციუმის მარილები ნელა იხსნება ცივ წყალში. ცხელ წყალში მათი ხსნადობა საგრძნობლად იზრდება, სპირტში იხსნება მხოლოდ კალიუმის აცეტატი. კარბონმჟავების მარილების აგებულება და თვისებები მოყვანილია 28-ე ცხრილში.

კარბონმჟავათა მარილების იგივეობის დასადგენად ფარმაკოპეა საჭიროდ მიიჩნევს შესაბამისი იონის განსაზღვრას. კალციუმის შემცველობას ადასტურებენ ამონიუმის ოქსალატთან თეთრი ნალექის

წარმოქმნით; ნატრიუმი ალს ყვითლად აფერადებს, ხოლო კალიუმი – იისფრად.

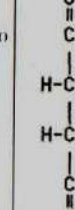
ორგანული მჟავების ანიონების იდენტიფიკაცია ხორციელდება შესაბამისი რეაქციებით: ეთერიფიკაციით (აცეტატი) დაშლით (ლაქტატი), კალციუმის მარილებთან დალექვით (ციტრატი) და რკინის (III) ქლორიდთან ფერადი რეაქციით (კალიუმის აცეტატი, კალციუმის გლუკონატი).

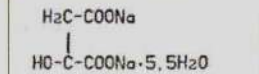
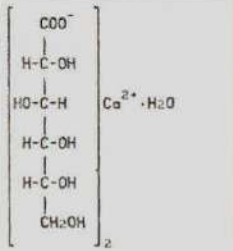
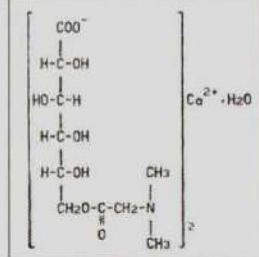
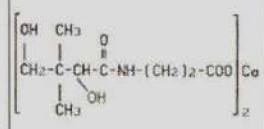
აცეტატ-იონის დადგენა კალიუმის აცეტატში დამყარებულია ეთილის სპირტსა და გოგირდმჟავასთან კალიუმის აცეტატის ურთიერთქმედების რეაქციაზე. რეაქციის პროდუქტია დამახასიათებელი ხილის სუნის მქონე ეთილაცეტატი:

$$2CH_3\text{-}COOK + H_2SO_4 + 2C_2H_5OH \rightarrow 2CH_3\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{-}O\text{-}C_2H_5 + K_2SO_4 + 2H_2O$$

ცხრილი 28

კარბონმჟავათა მარილების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Kalii acetas-კალიუმის აცეტატი	CH_3-COOK	ძალიან ადვილად იხსნება წყალში, ადვილად იხსნება ეთანოლში, წყალხსნარს ტუტე რეაქცია აქვს	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო ან ძმარმჟავას სუნისა, ჰიგროსკოპულია
Calcii lactas-კალციუმის ლაქტატი	$(CH_3\text{-}\underset{\underset{OH}{|}}{CH}\text{-}COO)_2Ca\cdot 5H_2O$	ნელა იხსნება წყალში, ადვილად ცხელ წყალში, მცირედ იხსნება ეთანოლში	თეთრი მსუბუქი, უსუნო ფხვნილია ჰაერზე იფიტება
Kalii hydrotartras-კალიუმის ჰიდროტარტრატი		იხსნება 220 ნაწ. წყალში, უხსნადია ეთანოლში ხსნადია განზავებულ მჟაველებში და ტუტეების ხსნარებში. წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს	უფერო კრისტალები ან თეთრი რისტალური ფხვნილი, უსუნო მჟავა გემოსი. ნაჯერი ხსნარის pH-3,5-3,6

Natrii citras pro injectionibus- ნატრიუმის ციტრატი საინიექციო		ადვილად იხსნება წყალში, პრაქტიკულად უხსნადია ეთანოლში. წყალხსნარს სუსტი ტუტე რეაქცია აქვს	უფერო კრისტალებია ან თეთრი ფხვნილი, უსუნო, ჰაერზე იფიტება ხსნარის pH 7,8-8,3
Calcii gluconas- კალციუმის გლუკონატი		ნელა იხსნება წყალში ადვილად ცხელ წყალში, უხსნადია ეთანოლსა და ეთერში	თეთრი მარცვლოვანი ან კრისტალური ფხვნილია, უსუნო და უგემო
Calcii pangamas- კალციუმის პანგამატი (ვიტამინი B_{15})		ადვილად იხსნება წყალში, პრაქტიკულად უხსნადია ორგანულ გამხსნელებში	თეთრი ან მოყვითალო კრისტალური ფხვნილია დამახასიათებელი სუნით
Calcii panthotenas- კალციუმის პანთოტენატი, D-/+/-α, γ დიოქსი β, β დიმეთილ-ბურილ-N-ამიდ-B^1-ამინო-პროპიონმჟავას კალციუმის მარილი (ვიტამინი B_5)		ადვილად იხსნება წყალში, ძალიან მცირედ იხსნება ორგანულ გამხსნელებში	თეთრი წვრილი კრისტალური ფხვნილია, ჰიგროსკოპულია, ლღ. ტემპ. 193,5-195° ხვედრითი ბრუნვა +25-+28°

ნეიტრალურ ხსნარებში აცეტატ-იონი რკინის (III) ქლორიდთან წარმოქმნის ინტენსიურ წითელ ან რუხ-წითელ ნაერთს:

$$9CH_3COOK + 3FeCl_3 + 2H_2O \rightarrow \left[(CH_3COO)_6Fe_3(OH)_2\right]^+CH_3COO^- + 9KCl + 2CH_3COOH$$

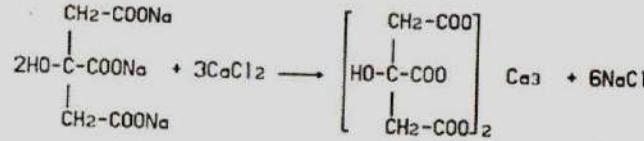
ანალოგიურ პირობებში გლუკონატ-იონი წარმოქმნის ღია მწვანე შეფერილობის ნაერთს.

ლაქტატ-იონის იგივეობის დასადგენად მას შლიან კალიუმის პერმანგანატით მჟავა არეში. წარმოქმნილ აცეტალდეჰიდს დამახასიათებელი სუნი აქვს.

კალიუმის ჰიდროტარტრატში ტარტრატ-იონს ადგენენ კონცენტრირებულ გოგირდმჟავასთან და რეზორცინთან გაცხელებით. წარმოიქმნება დამახასიათებელი ალუბლისფერ-წითელი შეფერილობა.

კალიუმის ჰიდროტარტრატი თერმოლიზის შედეგად ავრცელებს დამწვარი შაქრის სუნს, ნაჯერი ხსნარი ბუფერული თვისებისაა, pH=3,5-3,6.

ციტრატ-იონის იდენტიფიკაცია ტარდება კალციუმის ციტრატის წარმოქმნის რეაქციით. კალციუმის ციტრატის დამახასიათებელი თვისებაა გაცხელებისას ხსნადობის დაქვეითება. ამიტომ თავდაპირველად კალციუმის ქლორიდის დამატება არ იწვევს ხსნარის მღვრევას, ხოლო წამოდუღებით გამოიყოფა თეთრი ნალექი:

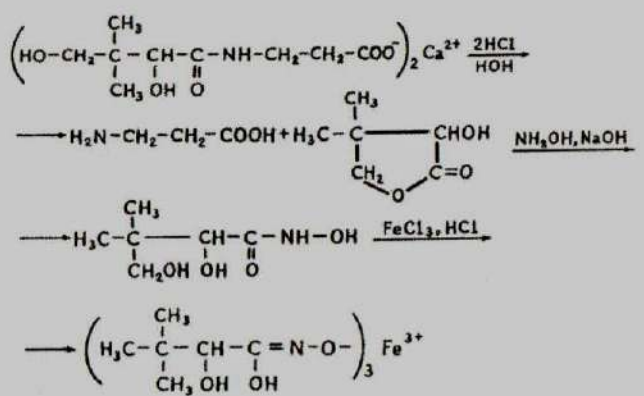


წარმოქმნილი ნალექი იხსნება მარილმჟავაში.

კალციუმის პანგამატის სამკურნალო საშუალება შეიცავს 25% კალციუმის გლუკონატს და 6% კალციუმის ქლორიდს. ამიტომ მასში იდგენენ გლუკონატ-იონის შემცველობას რკინის (III) ქლორიდთან ღია მწვანე შეფერილობის ნაერთის წარმოქმნით. დიმეთილგლიკოკოლს იდგენენ ნატრიუმის ჰიდროქსიდის დამატებისას ამინების დამახასიათებელი სუნის მიხედვით. გარდა ამისა, პრეპარატის იგივეობის დასადგენად იღებენ მის ინფრაწითელ სპექტრს, შთანთქმის მაქსიმუმი აღინიშნება 1760 $სმ^{-1}$ უბანში.

კალციუმის პანთოტენატი β-ამინომჟავის, β-ალანინის ნაწარმია, ამიტომ მასში, კალციუმის იონის გარდა, β-ალანინსაც ადგენენ. პრეპარატს ხსნიან მწვავე ტუტეში და ამატებენ სპილენძის (II) სულფატის ხსნარს, წარმოიქმნება ლურჯი შეფერილობა. α-γ-დიოქსი-β, β-დიმეთილერბომჟავას დასადგენად პრეპარატს ადუღებენ ტუტე არეში, რის შედეგად მიმდინარეობს ჰიდროლიზის რეაქცია. გაცივების შემდეგ ნარევს ანეიტრალებენ ქლორწყალბადმჟავის ეკვივალენტური რაოდენობით და ამატებენ რამდენიმე წვეთ რკინის (III) ქლორიდს. წარმოიქმნება დამახასიათებელი ინტენსიური ყვითელი შეფერილობა.

პანთოტენატ-იონის იდენტიფიკაცია შეიძლება რკინის ჰიდროქსამატის შეფერილი ნაერთის წარმოქმნით. პანთოტენატ-იონის მჟავური ჰიდროლიზით მიიღებენ γ-ბუთიროლაქტონს, რომელიც ტუტე არეში ურთიერთქმედებს ჰიდროქსილამინთან. რეაქციის შედეგად მიიღება ჰიდროქსამმჟავა, რომელზეც მოქმედებენ რკინის (III) ქლორიდით მჟავა არეში:



კარბონმჟავების ტუტე მეტალთა მარილებს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ ნეიტრალიზაციის მეთოდით. კალიუმის აცეტატი ძლიერი ფუძის და სუსტი მჟავის მარილია, მას ტიტრავენ წყლიან არეში ქლორწყალბადმჟავას ტიტრიანი ხსნარით.

$$CH_3-COOK+HCl\rightarrow CH_3-COOH+KCl$$

ინდიკატორად იყენებენ ტროპეოლინ 00-ს.

ფარმაკოპეა ითვალისწინებს კალიუმის აცეტატის რაოდენობრივ განსაზღვრას უწყლო არეში გატიტვრით. ნივთიერებას ხსნიან

ყინულოვან ძმარმჟავაში და ტიტრავენ 0,1 მოლ ქლორმჟავის ხსნარით (ინდიკატორი კრისტალიისფერი).

$$CH_3COOH + HClO_4 \longrightarrow (CH_3COOH_2)^+\cdot ClO_4^-$$

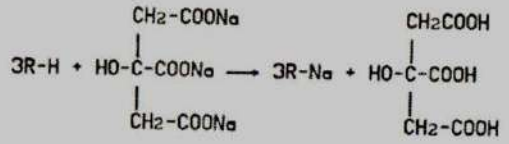
$$CH_3COOK + (CH_3COOH_2)^+ClO_4^- \longrightarrow 2CH_3COOH + KClO_4$$

$$CH_3COOK + HClO_4 \longrightarrow KClO_4 + CH_3COOH$$

კალიუმის ჰიდროტარტრატს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ ალკალიმეტრიულად, ხსნიან ცხელ წყალში და ტიტრავენ 0,1 მოლ ნატრიუმის ჰიდროქსიდით (ინდიკატორი ფენოლფთალეინი).

კალციუმის ლაქტატისა და გლუკონატის რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეა ითვალისწინებს კომპლექსონომეტრიული მეთოდის გამოყენებას. ეს მეთოდი კალციუმის არაორგანული პრეპარატების რაოდენობრივი განსაზღვრის ანალოგიურია.

ნატრიუმის ციტრატის რაოდენობრივი განსაზღვრის ფარმაკოპეული მეთოდია იონცვლითი ქრომატოგრაფია და ნეიტრალიზაცია. ნატრიუმის ციტრატს ხსნიან წყალში და ატარებენ კათიონიტ KY-2-ის H – ფორმის სვეტში. ხდება იონთა გაცვლა:



შემდეგ სვეტს ჩარეცხავენ, ფილტრატსა და ჩანარეცხ წყალს, რომელიც შეიცავს ლიმონმჟავის ეკვივალენტურ რაოდენობას, ტიტრავენ 0,05 მოლ ტუტის ხსნარით.

კალციუმის პანთოტენატში რაოდენობრივად სახლურავენ აზოტსა და კალციუმს.

გარდა ამისა, შეიძლება კალციუმის პანთოტენატის განსაზღვრა სპექტროფოტომეტრიულად. პრეპარატის მჟავური ან ტუტე ჰიდროლიზის შედეგად მიღებული α, β-დიოქსი-β, β-დიმეთილერბომჟავა წარმოქმნის ყვითელ-მწვანე ფერის ნაერთს – 2,7-დიოქსინაფტალინთან ურთიერთქმედებით კონცენტრირებული გოგირდმჟავას თანაობისას. სწორედ

შეფერილ პროდუქტს განსაზღვრავენ სპექტროფოტომეტრიულად 464 ნმ სიგრძის ტალღაზე.

კარბონმჟავების სამკურნალო საშუალებებს ფარმაკოპეა წარუდგენს მოთხოვნებს სისუფთავის მიმართ. კალიუმის აცეტატში განსაზღვრავენ ქლორიდების (არაუმეტეს 0,01%), სულფატების (0,02%), კალციუმის (არაუმეტეს 0,03%), რკინის (არაუმეტეს 0,01%-სა), მძიმე მეტალების (არაუმეტეს 0,001%-სა) და ადმდგენი ნივთიერებების მინარევებს.

განსაკუთრებით ამოწმებენ საინიექციო ნატრიუმის ციტრატის კეთილხარისხოვნებას. ხსნარი უნდა იყოს უფერო და გამჭვირვალე. pH – 7,8-8,3.

კარბონმჟავათა მარილების სამკურნალო საშუალებებისთვის, რომლებიც კრისტალჰიდრატებია, განსაზღვრავენ გამოშრობისას წონაში დანაკარგს. პრეპარატებს ამოწმებენ მჟავიანობასა და ტუტიანობაზე, რადგან მათი მიღების საწყისი პროდუქტებია კარბონმჟავები, ტუტეები და მეტალთა მარილები.

კარბონმჟავათა მარილების პრეპარატებს უნდა ინახავდნენ კარგად მოხუფულ შუშებში, რადგან ისინი ჰიგროსკოპულია. გარდა ამისა, კრისტალჰიდრატებმა შეიძლება დაკარგოს კრისტალიზაციური წყალი. პანთოტენატმა შეიძლება განიცადოს ჰიდროლიზი.

კარბონმჟავათა მარილები მედიცინაში სხვადასხვა მიზნითაა გამოყენებული. კალიუმის აცეტატს ხმარობენ კალიუმის იონების წყაროს სახით, ჰიპოკალიემიის დროს, აგრეთვე დიურეზულ საშუალებად გულის მუშაობის უკმარისობით გამოწვეული შეშუპების დროს. ძლიერი ჰიგროსკოპულობის გამო პრეპარატს უნიშნავენ 33-35%-იანი ხსნარის სახით, სადღეღამისო დოზაა 5-10 გ. ნატრიუმის ციტრატი გამოყენებულია სისხლის შედედების შესაჩერებლად, კონსერვანტად. მას იყენებენ 4-5%-იანი ხსნარის სახით. ნატრიუმის ციტრატის ანტიკოაგულაციური მოქმედება დამყარებულია მის მიერ სისხლში არსებული კალციუმის იონების შებოჭვაზე. კალციუმის იონები ხელს უწყობს პროთრომბინის გარდაქმნას თრომბინად.

კალციუმის ლაქტატი და კალციუმის გლუკონატი ფარმაკოლოგიური მოქმედებით ემსგავსება კალციუმის ქლორიდს. ისინი გამოყენებულია ანტიალერგიულ საშუალებად. ორგანულ მჟავათა მარილებს ახასიათებს კუჭის ლორწოვანზე სუსტი გამღიზიანებელი

მოქმედება, რის გამოც ნაკლებად იწვევს არასასურველ ეფექტს. ამიტომ კალციუმის ლაქტატს უნიშნავენ შიგნით მისადებად, ასევე კანქვეშ და კუნთში შესაყვანად – 10%-იანი ხსნარის 5-10 მლ. კალციუმის გლუკონატს ხმარობენ აგრეთვე პერორარულადაც და საინიექციო ხსნარის სახით, პერორალურად მიღების შემთხვევაში უფრო ეფექტურია.

კალიუმის ჰიდროტარტრატს მრეწველობა უშვებს პრეპარატ „ტრაცეპტინის“ სახით. პრეპარატი მიიღეს და გამოიკვლიეს თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტის ფარმაცევტული ქიმიის კათედრაზე პროფ. ბ. ჭუმბურიძემ და დოც. ნ. შენგელიძემ. ტრაცეპტინი გამოყენებულია ტაბლეტის სახით ჩასახვის საწინააღმდეგო საშუალებად, აგრეთვე ჰიპოკალიემიური მდგომარეობის დროს.

კალციუმის პანგამატს ტაბლეტების სახით ხმარობენ კომპლექსურ მკურნალობაში ღვიძლის ციროზის, ქრონიკული ჰეპატიტის, ათეროსკლეროზის სხვადასხვა ფორმის პროფილაქტიკის, ალკოჰოლიზმისა და სხვა დაავადებათა დროს.

კალციუმის პანთოტენატი გამოყენებულია პოლინევრიტის, ნევრალგიის, ეგზემის, ალერგიის და სხვა პათოლოგიური მდგომარეობების სამკურნალოდ, რომლებიც გამოწვეულია ნივთიერებათა ცვლის დარღვევის, ეპითელიუმის დაზიანების, ჭრილობების, დამწვრობების, წყლულების, ზედა სასუნთქი გზების ანთებადი პროცესის დროს. ადგილობრივ ხმარობენ საფენების და გამოსაყვლები საშუალების სახით.

უჯერი პოლიოქსიკარბონმჟავების ლაქტონები

უჯერი პოლიოქსიკარბონმჟავების ლაქტონების წარმომადგენელია ასკორბინმჟავა.

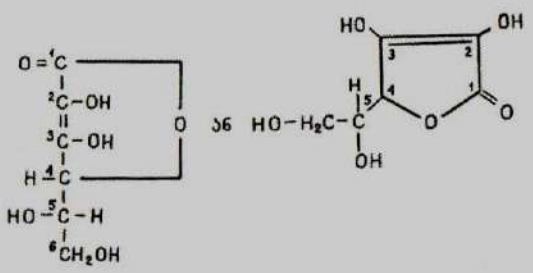
ასკორბინმჟავა ფართოდაა გავრცელებული მცენარეულ სამყაროში. მას შეიცავს კომბოსტო, პომიდორი, კარტოფილი, კენკრა, ხილი, ნაძვის წიწვი, ასკილის ნაყოფი და სხვ. მცირე რაოდენობით მას შეიცავს რძე და კვერცხიც.

ქიმიურად ასკორბინმჟავა 2,3-დეჰიდრო-L-გულონმჟავას γ-ლაქტონია. მოლეკულაში ორმაგი ბმის გამო შესაძლებელია არსებობდეს ასკორბინმჟავას ორი გეომეტრიული იზომერი – ცის- და ტრანს-

იზომერები. თუმცა ჯერ-ჯერობით მხოლოდ cის-იზომერია ცნობილი. მოლეკულაში არის ნახშირბადის ორი ასიმეტრიული ატომი, რის გამოც არსებობს ასკორბინმჟავას ოთხი ოპტიკური იზომერი. მათგან ფარმაკოლოგიურ აქტივობას ავლენს მხოლოდ L-იზომერი.

ასკორბინმჟავას მიღება შეიძლება ბუნებრივი ნედლეულისგან, აგრეთვე სინთეზურად. ასკილის ნაყოფიდან მიღებისას მას ჯერ წყლით გამოწვლილავენ, შეასქელებენ, დალექავენ სპირტით და ეთერით თანმხლებ ნივთიერებებს, ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიული მეთოდებით და გადააკრისტალებენ.

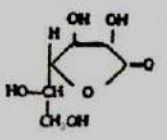
ასკორბინმჟავას ქიმიური სტრუქტურა ორგვარად გამოისახება:



სინთეზურად მიღების დროს ჯერ ღებულობენ D-გლუკოზას, რომელსაც ადადგენენ კატალიზური ჰიდრირებით და მიიღებენ D-სორბიტს. შემდეგ ახორციელებენ D-სორბიტის ბაქტერიოქიმიურ დაჟანგვას (დულილს) L-სორბოზის წარმოქმნამდე. ოთხი ჰიდროქსილის ატომის დაჟანგვის აცილების მიზნით ატარებენ L-სორბოზის აცეტონირებას და მიიღებენ დიაცეტონ-L-სორბოზას, შემდეგ ახორციელებენ გასაპნას და 2 კეტო-L-გულონმჟავის ლაქტონიზაციას ასკორბინმჟავას მიღებამდე.

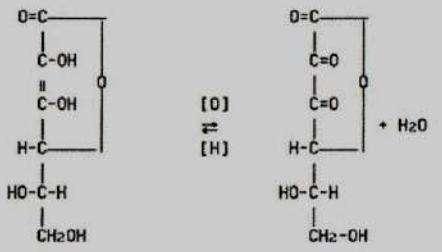
ასკორბინმჟავა ადვილად იხსნება წყალში, სპირტში, პრაქტიკულად არ იხსნება ორგანულ გამხსნელებში. პრეპარატის იგივეობის დადგენა შეიძლება მისი ფიზიკური კონსტანტებით.

ასკორბინმჟავას აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური ფორმულა	ხსნადობა, წყალ-ხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Acidum ascorbinicum- ასკორბინმჟავა 2,3-დეჰიდრო-L-გულონმჟავის γ-ლაქტონი		ადვილად იხსნება წყალში, მცირედ იხსნება ეთანოლში, პრაქტიკულად უხსნადია ეთერში, ბენზოლში, ქლოროფორმში, წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს.	თეთრი რისტალური ფხვნილია, უსუნო, მჟავე გემოსი, ლღ. ტემპ. 190-193° (დაშლით), ხვედრითი ბრუნვა +22°-დან +24°-მდე

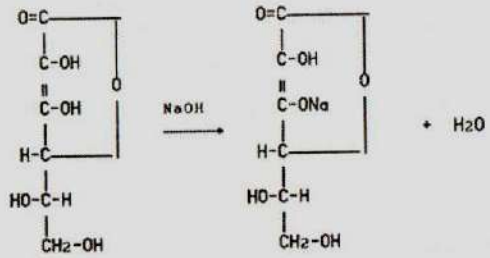
გარდა ფიზიკური კონსტანტებისა, ასკორბინმჟავას იგივეობის დასადგენად გამოიყენება ქიმიური მეთოდებიც. მას აქვს უნარი გამოავლინოს როგორც აღმდგენი, ისე მჟანგავი თვისებები.

კრისტალურ ფორმაში ასკორბინმჟავა მდგრადი ნაერთია. მაგრამ ხსნარებში სხვადასხვა ბუნების სუსტი მჟანგავების მოქმედებით იგი იჟანგება და დეჰიდროასკორბინმჟავა წარმოიქმნება.

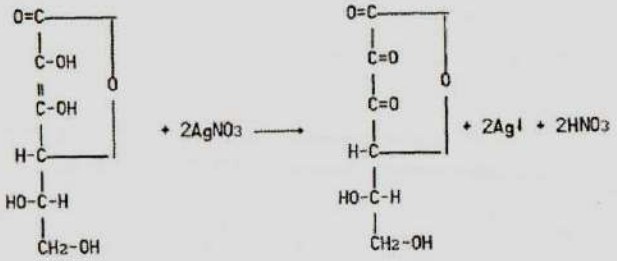


პროცესი შექცევადია.

ასკორბინის მჟავის მჟავური თვისებები გამომდინარეობს მისი მოლეკულის აღნაგობიდან – მოლეკულა შეიცავს ორ ენოლურ ჯგუფს, ამიტომ ტუტეების განზავებული ხსნარების მოქმედების დროს ასკორბინმჟავა ავლენს ერთფუძიანი მჟავის თვისებებს. ამგვარ პირობებში ლაქტონური ციკლი არ ირღვევა და წარმოიქმნება ნეიტრალური, ხსნადი, ერთწანაცვლებული მარილები:



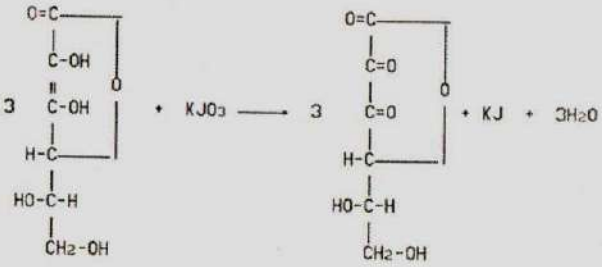
ასკორბინმჟავის აღმდგენი თვისებები ვლინდება ვერცხლის ნიტრატის ხსნართან ურთიერთქმედების დროს – აღდგება მეტალური ვერცხლი:



აღმდგენელ თვისებას იჩენს აგრეთვე 2,6-დიქლორფენოლინდოფენოლის ხსნართან ურთიერთქმედების დროს; ლურჯი შეფერილობა უფერულდება ლეიკოფუძის წარმოქმნის გამო.

ანალოგიურად მიმდინარეობს რეაქცია მეთილენის ლურჯის, ნიტრატები გარდაიქმნება ნიტრიტებად, იოდის ხსნარი უფერულდება, არსენატები გარდაიქმნება არსენიტებად, ფოსფორმოლიბდენმჟავასთან ურთიერთქმედებს ლურჯად შეფერილი ნაერთის წარმოქმნით, რაც აგრეთვე ასკორბინმჟავის აღმდგენი თვისებით არის განპირობებული.

ასკორბინმჟავის აღმდგენ თვისებაზე დამყარებულია მისი რაოდენობრივი განსაზღვრის ფარმაკოპისეული მეთოდი. ტიტრანტად მჟანგავის სახით იყენებენ კალიუმის იოდატის 0,1 მოლ ხსნარს კალიუმის იოდიდის თანაობისას:



კალიუმის იოდატის ჭარბი რაოდენობა მჟავა არეში ჟანგავს იოდიდს და თავისუფალი იოდი წარმოიქმნება:

$$KJO_3 + 5KJ + 6HCl \rightarrow 3J_2 + 6KCl + 3H_2O$$

იოდი სახამებელს აფერადებს ლურჯად.

ამის გამო, რომ ასკორბინმჟავის ხსნარები მჟავა რეაქციას იძლევა, მისი რაოდენობრივი განსაზღვრა ხდება ნეიტრალიზაციის მეთოდითაც. 2,6-დიქლორფენოლინდოფენოლთან, ფოსფორმოლიბდენმჟავასთან და სხვა რეაქტივებთან შეფერილი ნაერთების წარმოქმნას ემყარება ასკორბინმჟავის რაოდენობრივი განსაზღვრის ფოტოკოლორიმეტრიული მეთოდი.

როგორც აღვნიშნეთ, კრისტალური ასკორბინმჟავა საკმაოდ მდგრადი ნაერთია, მაგრამ ხსნარებში იგი ადვილად იჟანგება. ხსნარები ფერადდება და კარგავს აქტიურობას. განსაკუთრებით ადვილად ხდება დაჟანგვა ჰაერზე, მეტალთა კვალის არსებობისას, ტუტე ან მჟავე არეში. ამიტომ ფარმაკოპეა ითვალისწინებს ასკორბინმჟავის პრეპარატებისთვის სტაბილიზატორების – აღმდგენების: ნატრიუმის მეტაბისულფიტის ან ნატრიუმის სულფიტის დამატებას. ასკორბინმჟავის სამკურნალო წამლის ფორმებს ინახავენ კარგად მოხუფულ ჭურჭელში, ბნელ ადგილზე, რომ აიცილონ სინათლისა და ჰაერის ჟანგბადის ზემოქმედება.

ასკორბინმჟავა (C-ვიტამინი) მეტად მნიშვნელოვანია ორგანიზმისთვის, იგი აქტიურად მონაწილეობს ჟანგვა-აღდგენით პროცესებში. მისი ნაკლებობა საკვებში იწვევს ავიტამინოზს, რომელიც ვლინდება სურავანდის სახით.

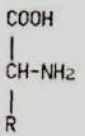
ასკორბინმჟავას უნიშნავენ პროფილაქტიკური და სამკურნალო მიზნებით სურავანდის, სხვადასხვა ეტიოლოგიის სისხლის დენის, ინფექციური დაავადებების, ინტოქსიკაციის, ღვიძლისა და

თირკმლის დაავადებათა სამკურნალოდ და სხვ. ვარაუდობენ, რომ ასკორბინმჟავა ხელს უშლის ათეროსკლეროზული პროცესის განვითარებას.

ასკორბინმჟავის წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს, ამასთან იგი ადვილად შედის რეაქციაში მჟანგავებთან და აღმდგენლებთან. ეს თვისებები უნდა გავითვალისწინოთ რთული წამლის ფორმებში მისი ქიმიური შეთავსების დროს. ექიმები უწერენ ავადმყოფებს ასკორბინმჟავის რთული შედგენილობის სითხოვან წამლის ფორმებს; რეცეპტარის დიდი ყურადღებაა საჭირო, რათა არ მოამზადონ შეუთავსებელი წამლის ფორმა.

ალიფატური ამინომჟავები და მათი ნაწარმები

ამინომჟავები კარბონმჟავების ნაწარმებია, რომელთა მოლეკულა შეიცავს ერთ ან რამდენიმე ამინოჯგუფს. α-ამინომჟავები ცილების სტრუქტურაში შედის და ფართოდ არის გავრცელებული ბუნებაში. ცილების ჰიდროლიზის შედეგად მიღებულია 20-ზე მეტი ამინომჟავა. მათი ზოგადი ფორმულაა:



ამინომჟავების მიღება შეიძლება როგორც ბუნებრივი, ისე სინთეზური გზით. ბუნებრივ ამინომჟავებს ღებულობენ ცილების ჰიდროლიზით გოგირდმჟავის ან ქლორწყალბადმჟავის თანაობისას. ცილები შედის ხორცის, ჟელატინის, თმის, ბუმბულის, ხაჭოს და სხვ. შემადგენლობაში.

უფრო მნიშვნელოვანია ამინომჟავებისა და მათი ანალოგების მიღების სინთეზური გზა. სინთეზის საწყისი პროდუქტებია კარბონმჟავათა α-ჰალოგენნაწარმები, ამინომალონის ეთერი, ოქსიმები, ჰიდრაზონები, არომატული და ჰეტეროციკლური ნაერთების ოქსონაწარმები. ზოგჯერ ერთ ამინომჟავას გარდაქმნიან მეორე ამინომჟავად. სინთეზის დროს წარმოიქმნება ოპტიკური იზომერების და რაცემატების

ნარევი. მათგან ოპტიკურად აქტიურ კომპონენტებს გამოყოფენ ფერმენტაციული გზით ან ოპტიკურად აქტიური მჟავების ეთერთა დიასტერეომერული მარილების მიღების საშუალებით.

ამინომჟავების ქიმიური სტრუქტურა განაპირობებს მათ ფიზიკურ და ქიმიურ თვისებებს. ალიფატური რიგის ამინომჟავები თეთრი ფერის კრისტალური ნივთიერებებია, რომლებიც იხსნებიან წყალში და არ იხსნებიან ორგანულ გამხსნელებში. ყველა ბუნებრივი ამინომჟავა მათის მოლეკულაში შეიცავს ასიმეტრიული ნახშირბადის ატომს, რაც განაპირობებს ოპტიკურ იზომერიას. ამინომჟავების მოლეკულა შეიცავს ორ ფუნქციურ ჯგუფს – კარბოქსილს და ამინოჯგუფს, რომელთაგან პირველი ავლენს მჟავურ, ხოლო მეორე – ფუძე თვისებას. ამის გამო ამინომჟავები წყალხსნარებში არსებობს დიპოლარული იონების სახით $^{+}NH_3RCOO^{-}$. რენტგენოსტრუქტურული გამოკვლევებით დადგინდა, რომ კრისტალურ მდგომარეობაშიც ამინომჟავები დიპოლების სახით არსებობს. სწორედ ამიტომ აქვთ მათ საკმაოდ მაღალი ლღობის ტემპერატურა – 220°-დან 315°-მდე.

ამინომჟავების მოლეკულაში აღნიშნული ფუნქციური ჯგუფების შერწყმულობა განსაზღვრავს მათი იდენტიფიკაციის და რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდებს, აგრეთვე ქიმიურ თვისებებს.

ამინომჟავების იგივეობის დასადგენად გამოყენებულია მათი უნარი სხვადასხვა კათიონთან (ვერცხლთან, სპილენძთან, ვერცხლისწყალთან, ტყვიასთან, თუთიასთან, კობალტთან და სხვ.) წარმოქმნის შიგაკომპლექსური ნაერთები.

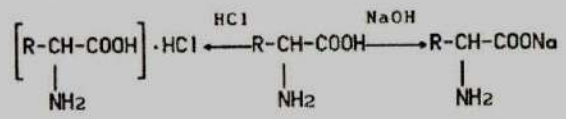
სპილენძის (II) კათიონთან ამინომჟავები წარმოქმნის მუქი ლურჯი ფერის ნაერთს. გარდა ამისა, ამინომჟავების იგივეობის დასადგენად აწარებენ ნინჰიდრინთან რეაქციას, რომელიც განასხვავებას მათ პეპტიდებისა და ცილებისგან. რეაქციაში მონაწილეობს ერთდროულად კარბოქსილი და ამინოჯგუფი.

ამინომჟავები მონაწილეობს ეთერიფიკაციის რეაქციაში (კარბოქსილის ჯგუფით), ალკილირებისა და აცილირების (ამინოჯგუფის ატომზე) რეაქციებში, მათ აქვთ აღდგენის, დეკარბოქსილირების, პეპტიდების წარმოქმნის უნარი და სხვ.

ზოგიერთი ამინომჟავა შეიცავს გოგირდის ერთ ან ორ ატომს (ცისტეინი, მეთიონინი). მათში აღგენენ თიოჯგუფის ან თიომეთილის

ჯგუფის შემცველობას, რისთვისაც ამატებენ ნატრიუმის ნიტროპრუსიდს, რკინის (III) ქლორიდს ან ნატრიუმის ნიტრიტს. ორგანულად შეკავშირებულ გოგირდს ჯანგავენ სულფატ-იონის წარმოქმნამდე ან შლიან ამინომჟავას გოგირდწყალბადის წარმოქმნამდე, რომელიც სუნით გამოიცნობა.

ამინომჟავები ამფოტერული ნაერთებია, ამიტომ ისინი წარმოქმნიან მარილებს მჟავებთან და ფუძეებთანაც:



ამინომჟავების ეს თვისებები გამოყენებულია მათგან ჰიდროქლორიდების (ფენიბუტი) მიღების დროს, აგრეთვე ნეიტრალიზაციის მეთოდით რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის წყლიან ან უწყლო არეში.

ამინომჟავების რაოდენობრივი განსაზღვრა შეიძლება აგრეთვე კიელდალის მეთოდით აზოტის მიხედვით. გოგირდის ატომის შემცველ ამინომჟავებს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ იოდომეტრიულად. ამინომჟავების ფოტოკოლორიმეტრიული განსაზღვრა ემყარება ნინჰიდრინთან, სპილენძის მარილებთან ან სხვა რეაქტივებთან ფერად რეაქციას. იმისდა მიხედვით, თუ რა ფუნქციურ ჯგუფს შეიცავს ამინომჟავათა მოლეკულები, მათი იდენტიფიკაციისა და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის შეიძლება გამოვიყენოთ სხვა ქიმიური ან ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები.

მედიცინაში ამინომჟავების გამოყენება განპირობებულია მათი მონაწილეობით აზოტის ცვლაში, სიცოცხლისათვის აუცილებელი ცილების, პეპტიდების, ჰორმონების სინთეზში. ზოგიერთი ამინომჟავა არ სინთეზდება ადამიანის ორგანიზმში, რის გამოც ისინი საჭიროების შემთხვევაში შეჰყავთ ვენაში ან უნიშნავენ პარენტერულად.

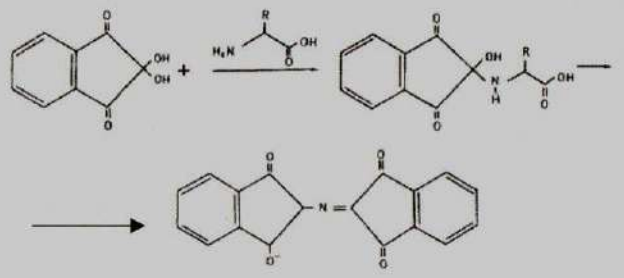
ალიფატური ამინომჟავებიდან მედიცინაში ფართოდაა გამოყენებული გლუტამომჟავა-გამა-ამინოურობომჟავა, ცისტეინი, აცეტილცისტეინი, მეთიონინი, ამინოკაპრონის მჟავა, მეთილმეთიონინსულფონიუმის ქლორიდი (ვიტამინი U), ეთილენდიამინოტეტრა-ძმარმჟავას ნატრიუმისა და კალციუმის მარილები. აღნიშნულ სამკურნალო საშუალებებს ღებულობენ სხვადასხვა მეთოდით.

გლუტამინმჟავას და მეთიონინის მიღება შეიძლება ცილოვანი ნივთიერებების ჰიდროლიზით. მიოზინი, კაზეინი, α-ლაქტოგლობულინი შეიცავს 20%-მდე გლუტამინმჟავასა და 3%-მდე მეთიონინს. 45%-მდე გლუტანინმჟავას შეიცავს ხორბლის გლიადინი, რომლისგანაც, ჩვეულებრივ ღებულობენ მას. ცილების ჰიდროლიზატებიდან ამინომჟავებს გამოყოფენ ქრომატოგრაფიული მეთოდით.

სინთეზურად გლუტამინმჟავისა და მეთიონინის მიღება ხორციელდება ამინომალონის ეთერიდან, გლუტამინმჟავას მიღების დროს საჭიროა მისი აცეტილირება, აკრილონიტრილით კონდენსირება, ხოლო შემდეგ ჰიდროლიზი და დეკარბოქსილირება.

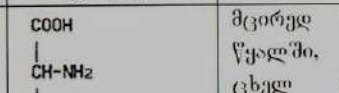
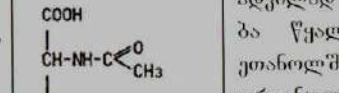
ამინომჟავების სამკურნალო საშუალებათა უმეტესობა თეთრი კრისტალური ნივთიერებებია, სუსტი სპეციფიკური სუნით, მათი იგივეობის დადგენა შეიძლება ფიზიკური და ოპტიკური კონსტანტებით – ლღობის ტემპერატურითა და ხვედრითი ბრუნვით. ამინალონი და აცეტილცისტეინი წყალში ადვილად ხსნადი ნივთიერებებია, ცისტეინი იხსნება წყალში. აცეტილცისტეინი ადვილად იხსნება ეთანოლში. სხვა ორგანულ გამხსნელებში ამინომჟავები არ იხსნება ან მცირედ იხსნება, მაგრამ იხსნება მწვავე ტუტეებსა და მჟავებში, რაც აიხსნება მათი ამფოტერული თვისებებით. 30-ე ცხრილში მოყვანილია ამინომჟავების სამკურნალო საშუალებათა აგებულება და თვისებები.

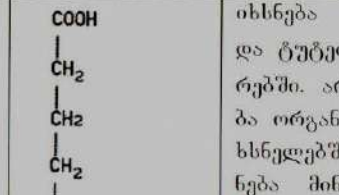
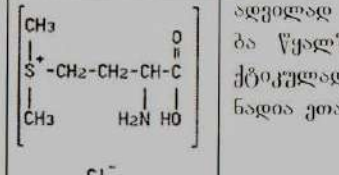
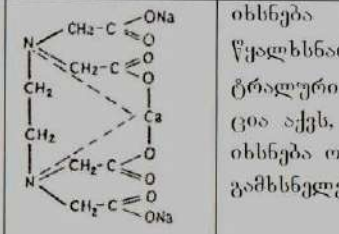
ამინომჟავების სამკურნალო საშუალებათა იგივეობა მოწმდება ნინჰიდრინთან რეაქციით. რეაქცია მიმდინარეობს საფეხურებრივ. ჯერ ამინომჟავა იშლება გაცხელებით ნატრიუმის ჰიდროქსიდის თანაობისას. ამ დროს წარმოიქმნება ალდეჰიდი და ამიაკი:



ცხრილი 30

ამინომჟავების აგებულება და თვისებები

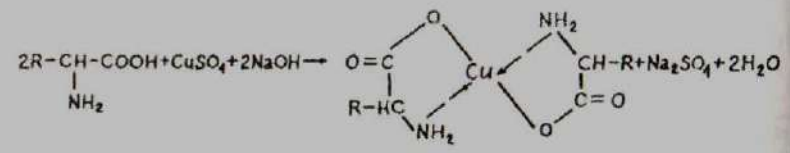
ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალ-ხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Acidum glutaminicum- გლუტამინმჟავა, ამინოგლუტარმჟავა		მცირედ ხსნადია წყალში, იხსნება ცხელ წყალში, უხსნადია ეთანოლსა და ეთერში, იხსნება ტუტეების ხსნარებში, წყალხსნარის pH=3,1-3,7	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, მჟავა გემოსი, ოდნავ სუნით, ლღ. ტემპ. არანაკლებ 190°, ხვ. ბრ. +30°-დან +34°-მდე.
Acidum aminobutyricum- ამინობუტირმჟავა Aminalonum- ამინალონი, γ-ამინოერბომჟავა		ადვილად იხსნება წყალში და ტუტეების ხსნარებში, არ იხსნება ორგანულ გამხსნელებში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, მწარე გემოსი და სუსტი სუნის. დაშლის ტემპ. 200-205°
Cysteinum- ცისტეინი, L-ამინო-2-მერკაპტო-პრო-პიონმჟავა		იხსნება წყალში და ტუტის ხსნარში. არ იხსნება ორგანულ გამხსნელებში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, სუსტი სუნის, ხვედრითი ბრუნვა – 9-დან – 13°
Acetylcysteinum- აცეტილცისტეინი, N-აცეტილ-L-ცისტეინი		ადვილად იხსნება წყალში, და ეთანოლში, სხვა ორგანულ გამხსნელებში უხსნადია	თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო კრისტალური ფხვნილია, სუსტი დამახასიათებელი სუნის. ლღ. ტემპ. 106-110° ბრუნვა +21°-დან +26°-მდე

Methionium- მეთიონინი, D, L-α-ამინო-γ-მეთილთიოერბომჟავა		ძნელად იხსნება წყალში, იხსნება ცხელ წყალში, უხსნადია ორგანულ გამხსნელებში. იხსნება ტუტეების ხსნარებში და მინერალურ მჟავებში	თეთრი რისტალური ფხვნილია, მოტკბო გემოსი და მერკაპტოშეერთებისათვის დამახასიათებელი სუსტი სუნის
Acidum aminocapronicum- ამინოკაპრონის მჟავა		იხსნება წყალში და ტუტეთა ხსნარებში. არ იხსნება ორგანულ გამხსნელებში. იხსნება მინერალურ მჟავაში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, ლღ. ტემპ. 200-204° აქვს სუსტი სუნი
Methylmethionin-sulfonii chloridum- მეთილმეთიონინ სულფონიუმის ქლორიდი, ვიტამინი U D, L-2-ამინო-4-(დიმეთილსულფონიუმ) ქლორიდი ერბომჟავისა		ადვილად იხსნება წყალში, პრაქტიკულად უხსნადია ეთანოლ-ში	თეთრი ან მოყვითალო ელფერის კრისტალური ფხვნილია, სპეციფიკური სუნის, მოტკბო გემოსი, ჰიგროსკოპულია
Solucio Tetacinicalcii 10% pro injectionibus- ტეტაცინ-კალციუმის 10%-იანი საინიექციო ხსნარი		იხსნება წყალში წყალხსნარს ნეიტრალური რეაქცია აქვს, მცირედ იხსნება ორგანულ გამხსნელებში	უფერო გამჭვირვალე სითხეა, უსუნო, მომწარო გემო აქვს, pH=5,0-7,0

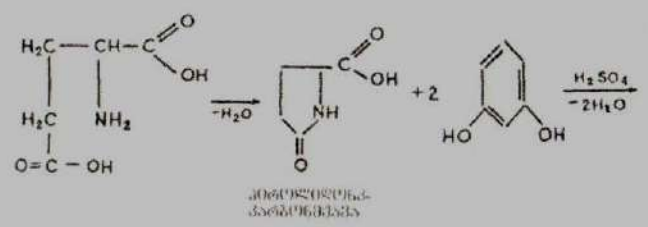
გამოყოფილი ამიაკი მაშინვე შედის რეაქციაში ნინჰიდრინთან და დიკეტოჰიდრინდენთან.

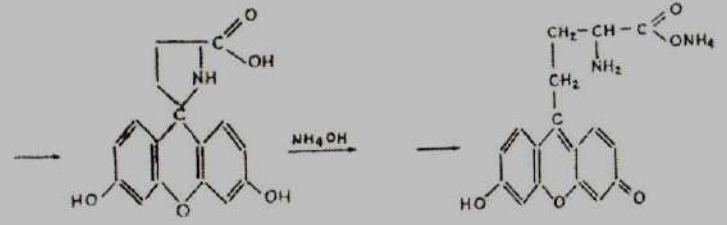
რეაქციის შედეგად წარმოიქმნება დიკეტოჰიდრინდენკეტოჰიდრინამინის ამონიუმის მარილის ენოლური ფორმა, რომელსაც აქვს ლურჯი-იისფერი შეფერილობა. აღნიშნული რეაქცია გამოდგება α-ამინომჟავათა პრეპარატების იგივეობის დასადგენად, ე.ი. განხილული ნაერთებიდან ყველასთვის, გარდა აცეტილცისტეინის და ტეტაცინ-კალციუმისა. ამინალონს ჯერ ქრომატოგრაფიულად აანალიზებენ სილუფოლის ფირფიტაზე სისტემაში: ბუთანოლი-ჭიანჭველმჟავა-წყალი, ხოლო ნინჰიდრინს იყენებენ გამომჟღავნებელი რეაქტივის სახით. მიიღება ნარინჯისფერი ლაქა, რომლის Rf დაახლოებით 0,2-ის ტოლია.

სპილენძის (II) მარილებთან ურთიერთქმედების დროს ამიომჟავები წარმოქმნის მუქი-ლურჯი ფერის კომპლექსურ ნაერთებს:



გარდა საერთო რეაქციებისა, იგივეობის დასადგენად იყენებენ ცალკეული ამინომჟავებისთვის დამახასიათებელ რეაქციებსაც. გლუტამინმჟავას იდენტიფიკაციისთვის ფარმაკოპეა ითვალისწინებს ფერად რეაქციას რეზორცინთან კონცენტრირებული გოგირდმჟავას თანაობისას. ამ ნივთიერებებთან გაცხელების დროს გლუტამინმჟავა წარმოქმნის წითელი ფერის შენაერთს, რომელიც ამიაკის ხსნარში გახსნის დროს მიიღებს მოწითალო-იისფერ შეფერვას. რეაქცია დამყარებულია გლუტამინმჟავას დეჰიდრატაციაზე პიროლიდონკარბონმჟავას წარმოქმნამდე და უკანასკნელის კონდენსაციაზე რეზორცინთან:

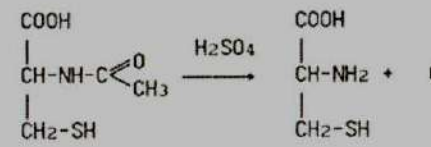


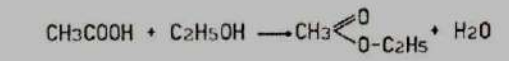


გოგირდის ატომის შემცველ ამინომჟავებში ატარებენ მასზე იდენტიფიკაციის რეაქციას. ცისტეინის მოლეკულაში თიოჯგუფის დადგენა შეიძლება ნატრიუმის ნიტროპრუსიდის დამატებით ტუტე არეში. რეაქციის პროდუქტი შეფერადებულია წითელ-იისფრად.

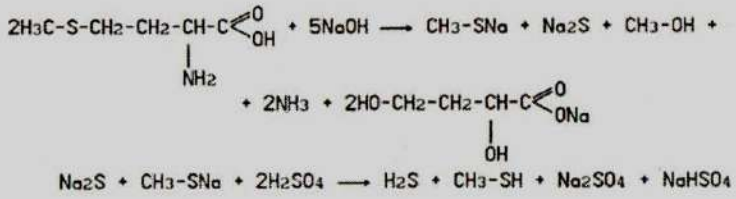
აცეტილცისტეინში, გარდა თიოჯგუფისა, აცეტილის ჯგუფის იდენტიფიკაციასაც ახდენენ. თიოჯგუფს ადგენენ ან რკინის (III) ქლორიდთან ლურჯი შეფერილობის წარმოქმნის ან ნატრიუმის ნიტრიტთან წითელი შეფერილობის წარმოქმნის საფუძველზე.

აცეტილის ჯგუფის იგივეობას ადგენენ ეთილაცეტატის წარმოქმნის რეაქციით, რისთვისაც აცეტილცისტეინს ადუღებენ კალიუმის დიქრომატის ხსნართან გოგირდმჟავაში და შემდეგ ამატებენ ეთანოლს:





მეთიონინში თიომეთილის ჯგუფის დასადგენად მას შეალღობენ ნატრიუმის ჰიდროქსიდის 30%-იან ხსნართან. მეთიონინის მოლეკულა იშლება და წარმოიქმნება მერკაპტან ნატრიუმი, რომელიც ნიტროპრუსიდთან მოწითალო-იისფერ შეფერილობას წარმოქმნის. გოგირდმჟავის დამატების დროს გოგირდწყალბადისა და მერკაპტანის სუნი გავრცელდება. რეაქციის ტოლობა შემდეგნაირად გამოისახება:

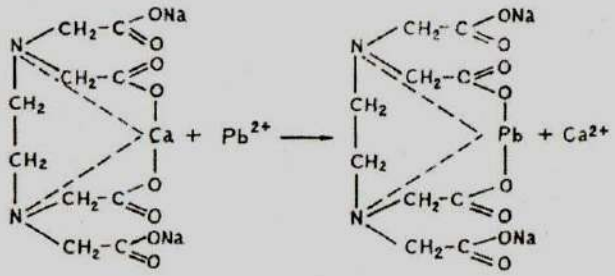


მეთილმეთიონინსულფონიუმ ქლორიდის იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია მეთიონინის თვისებრივი რეაქციები, მეთილმეთიონინსულფონიუმქლორიდზე დამატებით ატარებენ რეაქციას ქლორიონზე.

ცალკეული ამინომჟავებისა და მათი ნარევების იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია სორბენტის თხელ ფენასა და ქაღალდზე ქრომატოგრაფიული მეთოდები: გადაადგილების კოეფიციენტის სიდიდის მიხედვით და სტანდარტული ნიმუშებით სარწმუნო შედეგებს ღებულობენ ამინომჟავების იგივეობისა და სიწმინდის ხარისხის შესახებ.

ტეტაცინ-კალციუმში ფარმაკოპეა ითვალისწინებს ნატრიუმის, კალციუმის და ეთილენდიამინოტეტრაძმარმჟავის იონების დადგენას. ნატრიუმის იონი ალს აფერადებს ყვითლად. კალციუმი ამონიუმის ჰიდროჟანგით შეტუტიანებისას, ამონიუმის ოქსალატთან ნალექს წარმოქმნის. რეაქცია დამყარებულია იმაზე, რომ ტეტაცინ-კალციუმი არამდგრადი ნაერთია და კალციუმის იონი ადვილად შედის რეაქციაში ამონიუმის ოქსალატთან.

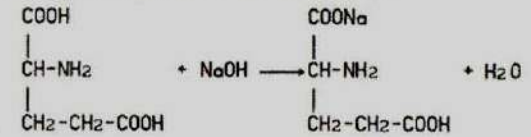
ეთილენდიამინოტეტრაძმარმჟავას კალციუმის მარილის მძიმე მეტალებთან რეაქცია დამყარებულია იმაზე, რომ ტყვიის იონები ჩაანაცვლებს კალციუმის იონს ტეტაცინ-კალციუმის ხსნარში:



ანალოგიურად მიმდინარეობს რეაქცია სხვა მძიმე ლითონებთანაც. ბარიუმისა და სტრონციუმის იონებთან ტეტაცინ-კალციუმი არ ურთიერთქმედებს, რადგან მათი კომპლექსების pk ტეტაცინ-კალციუმის pk-ზე ნაკლებია.

ეთილენდიამინოტეტრაძმარმჟავას იონის იდენტიფიკაციის დროს ტყვიის იონების შებოჭვის სისრულე მოწმდება კალიუმის იოდიდის ხსნარით. ამ დროს არ უნდა წარმოიქმნას ტყვიის იოდიდის ყვითელი ნალექი.

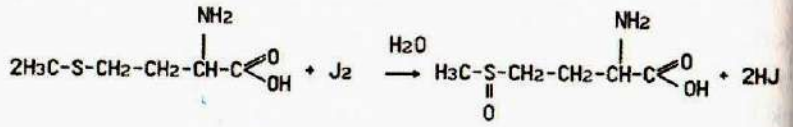
ამინომჟავების სამკურნალო პრეპარატების რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის იყენებენ სხვადასხვა მეთოდს: კიელდალის მეთოდით საზღვრავენ აზოტს. ეს მეთოდი გამოყენებულია გლუტამინმჟავას და მეთიონინის განსაზღვრისთვის, მაგრამ სხვა პრეპარატებს ამ მეთოდით არ საზღვრავენ. ამინალონს განსაზღვრავენ უწყლო არეში ტიტრით. ტიტრანტად იყენებენ ქლორმჟავას, ყინულოვანი ძმარმჟავის არეში (ინდიკატორი – კრისტალური იისფერი). გლუტამინმჟავის განსაზღვრა შეიძლება ნეიტრალიზაციის მეთოდითაც. ფარმაკოპეა ითვალისწინებს მის გატიტვრას ნატრიუმის ჰიდროქსიდის 0,1 მოლ ხსნარით ინდიკატორ ბრომთიმოლ-ლურჯის თანაობისას. ტუტე ანიეტრალებს კარბოქსილის ჯგუფს α-მდგომარეობაში, ვინაიდან pka_1 2,19-ის ტოლია, ხოლო pka_2 იმავე ჯგუფის γ-მდგომარეობაში 4,25-ის ტოლი.



გოგირდის შემცველ ამინომჟავებს რაოდენობრივად საზღვრავენ იოდომეტრიულად. ცისტეინსა და აცეტილცისტეინს ტიტრავენ 0,1 მოლ იოდის ხსნარით მჟავა არეში. ამ დროს სულფჰიდრილური ჯგუფები იჟანგება საერთო სქემით:

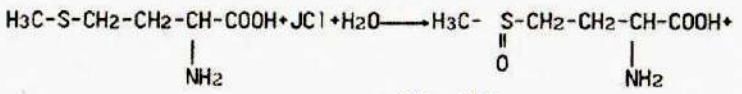
$$2R-SH + J_2 \rightarrow R-S-S-R + 2HJ$$

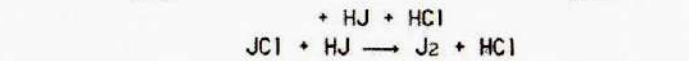
მეთიონინს წინასწარ ხსნიან ერთ- და ორჩანაცვლებულ კალიუმის ფოსფატში კალიუმის იოდიდის თანაობისას, ხოლო შემდეგ ჟანგავენ 0,1 მოლ იოდით:



მეთიონინი სულფოქსიდი

იოდქლორომეტრიული ტიტვრის დროს მეთიონინი იჟანგება და შესაბამისი სულფოქსიდი წარმოიქმნება:





ტეტაცინ-კალციუმის რაოდენობრივი განსაზღვრა დამყარებულია ტყვიის მარილთან მისი ურთიერთქმედების რეაქციაზე. პრეპარატს ტიტრავენ ტყვიის ნიტრატის 0,05 მოლ ხსნარით ჰექსამეთილენტეტრამინისა და განზავებული ქლორწყალბადმჟავის თანაობისას, რომლებიც ბუფერის როლს ასრულებენ. ინდიკატორად იყენებენ ქსილენოლ-ნარინჯს.

ამინომჟავების თვისებრივი ანალიზისთვის განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს პოლარიმეტრიულ მეთოდს, რადგან ფარმაკოპეაში აღწერილია გარკვეული სტერეოიზომერი.

ფარმაკოპეა ითვალისწინებს მოთხოვნებს ამინომჟავების სამკურნალო საშუალებების კეთილხარისხოვნების მიმართ. პრეპარატებში ადგენენ სხვა ამინომჟავების მინარევების შემცველობას. გლუტამინმჟავაში ამის შემოწმება შეიძლება ფელინგის რეაქტივის დამატებით. აცეტილცისტეინი არ უნდა შეიცავდეს ცისტეინისა და სხვა ამინომჟავების მინარევს. მათ დასადგენად მიმართავენ სილუფოლის ფირფიტებზე თხელფენოვან ქრომატოგრაფიულ მეთოდს. გამოსამუღავნებელ რეაქტივად იყენებენ კადმიუმ-ნინჰიდრინის ხსნარს. ტეტაცინ-კალციუმის საინიექციო ხსნარი არ უნდა შეიცავდეს 0,05%-ზე მეტ კალციუმის იონებს. ტეტაცინ-კალციუმისთვის ფარმაკოპეა ითვალისწინებს აგრეთვე შემოწმებას პიროგენობაზე.

ამინომჟავების პრეპარატებს ინახავენ კარგად მოხუფულ შუშებში, ბნელ, გრილ და მშრალ ადგილზე, რათა ისინი არ დაიშალოს. აცეტილცისტეინს ინახავენ ბ სიის შესაბამისად.

ამინომჟავების ფარმაკოლოგიური თვისებები დამოკიდებულია იმაზე, თუ რომელ ფიზიოლოგიურ პროცესებს არეგულირებენ ისინი. გლუტამინმჟავა და ამინალონი მოქმედებს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე. გლუტამინმჟავას იყენებენ შიზოფრენიის, ეპილეფსიისა და სხვა ნერვულ დაავადებათა სამკურნალოდ. გლუტამინმჟავა უჭირებელყოფს ორგანიზმში ამიაკს, იწვევს დამუანგველი პროცესების სტიმულირებას, მონაწილეობს ცილებისა და ნახშირწყლების ცვლაში.

ამინალონს ნეიროტროპული მოქმედება ახასიათებს. მას იყენებენ მეხსიერების დაქვეითების, ტვინის სისხლძარღვების ათეროსკლეროზის, ტვინში სისხლის მიმოქცევის დარღვევისა და სხვა დროს. ცისტეინი ეფექტურია კატარაქტის საწყის სტადიებზე, ახასიათებს მუკოლიზური მოქმედება. მეთიონინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ორგანიზმში გადამეთილირების პროცესსა და აზოტოვანი ბალანსის შენარჩუნებაში.

U ვიტამინს იყენებენ კუჭის წყლულის და ქრონიკული გასტრიტის სამკურნალოდ.

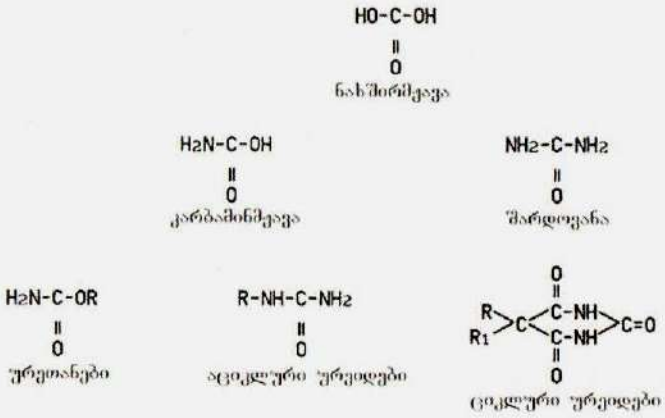
ტეტაცინ-კალციუმის ხსნარს ხმარობენ დეტოქსიკაციის მიზნით, ტყვიით, ვერცხლისწყლით, კობალტით, კადმიუმით, იტრიუმით, ცერიუმითა და სხვა ნივთიერებებით მწვავე და ქრონიკული მოწამვლის დროს. ტეტაცინ-კალციუმი წარმოქმნის მათთან კომპლექსნაერთებს, რომლებიც ნაკლებ ტოქსიკურნი არიან და ადვილად გამოიდევნებიან ორგანიზმიდან. ადამიანის ორგანიზმში მოხვედრილი ამინომჟავები განიცდის ბიოტრანსფორმაციას და თვითონ არის მრავალი სამკურნალო ნივთიერების ბიოტრანსფორმაციის რეაგენტი. ცისტეინი სხვადასხვა ჯგუფის ნაერთებთან ურთიერთქმედების დროს წარმოქმნის ე.წ. მერკაპტომჟავებს.

ურეთანები და აციკლური ურეიდები

ნახშირმჟავა წარმოქმნის ორი ტიპის ამიდებს: კარბამინმჟავას, ანუ არასრულ ამიდს და შარდოვანას, ანუ სრულ ამიდს. კარბამინმჟავას რთულ ეთერებს ეწოდება ურეთანები. შარდოვანა მჟავებთან წარმოქმნის ორი ტიპის ნაერთებს – აციკლურ ურეიდებსა

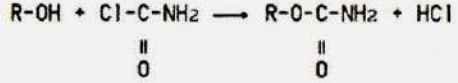
(კარბამიდები) და ციკლურ ურეიდებს (ბარბიტურმჟავას ნაწარმები). აღნიშნული ნაერთების სტრუქტურა შეიძლება გამოისახოს შემდეგი სქემით:

ნახშირმჟავას ამიდირებული ნაწარმების ქიმიური სტრუქტურის სქემა:



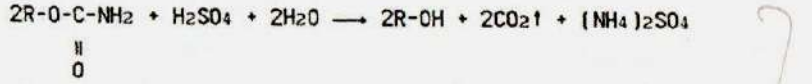
აღნიშნული ნაერთებისთვის დამახასიათებელია მსგავსი ფარმაკოლოგიური მოქმედება – კერძოდ დამამშვიდებელი და ძილისმომგვრელი ეფექტი, რაც გამოწვეულია ამინოჯგუფების და რთული ეთერის დაჯგუფების არსებობით მოლეკულაში. ჰალოგენის (მაგალითად, ბრომის) შეყვანა მოლეკულაში იწვევს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში დამამშვიდებელი მოქმედების გაძლიერებას.

ურეთანების მიღების საერთო მეთოდია სპირტების კარბამოილქლორიდთან ურთიერთქმედების რეაქცია:



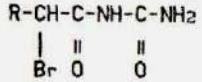
მწვავე ტუტეებთან ურთიერთქმედების დროს ურეთანები იშლება და სპირტები, ამიაკი და კარბონატი წარმოიქმნება:

განზავებულ მჟავებთან ურეთანების გაცხელებით გამოიყოფა სპირტები, ამონიუმის მარილი და ნახშირბადის დიოქსიდი:

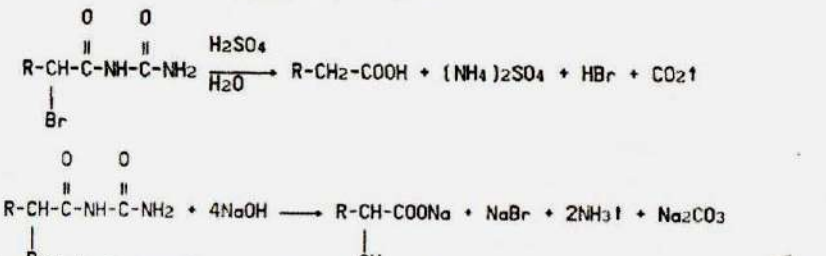


აღნიშნული რეაქციები გამოყენებულია ურეთანების იგივეობის დასადგენად.

მედიცინაში გამოყენებული აციკლური ურეიდების ზოგადი ფორმულაა:



ორგანულად შეკავშირებულ ბრომს აციკლური ურეთანების მოლეკულაში საზღვრავენ პრეპარატების ერთდროული დაჰალოგენირებითა და მჟავური ან ტუტე ჰიდროლიზით:



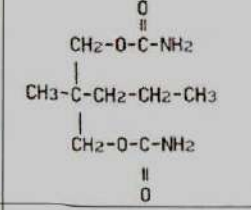
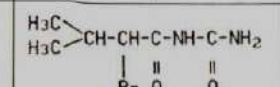
შემდეგ ბრომიდიონს რაოდენობრივად საზღვრავენ არგენტომეტრიული მეთოდით.

ურეთანების წარმომადგენელია მეპროტანი, რომელიც ქიმიურად წარმოადგენს დიურეთანს. ფარმაკოპეაში შეტანილია აციკლური ურეიდების წარმომადგენელი – ბრომიზოვალი.

მეპრობამატის და ბრომიზოვალის იგივეობის და კეთილხარისხოვნების დადგენა შეიძლება მათი ფიზიკური კონსტანტებით – ლღობის ტემპერატურის მიხედვით. 31 ცხრილში მოყვანილია პრეპარატების ფიზიკური თვისებები და აგებულება.

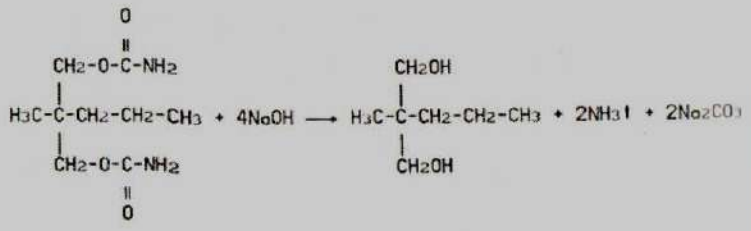
ცხრილი 31

ნახშირმჟავას ამიდების აგებულება და თვისებები

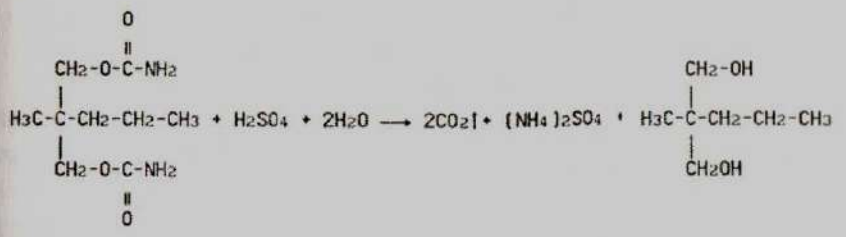
ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Meprobamat მეპრობამატი 2-მეთილ-2-პროპილპროპანდიოლ-1,3-ის დიკარბამინის ეთერი მეპროტანი		მცირედ იხსნება წყალსა და ეთერში, ადვილად იხსნება ეთანოლსა და აცეტონში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო ან სუსტი სუნის. ლღობის ტემპ. 103-170°
Bromisovalum- ბრომიზოვალი N-(α-ბრომიზოვალერი-ანილ) – შარდოვანა		ძალიან მცირედ იხსნება წყალში, იხსნება ეთანოლში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, სუსტი სუნის მომწარო გემოთი. ლღობის ტემპ. 145-150°

გარდა ფიზიკური კონსტანტებისა, პრეპარატების იგივეობის დასადგენად ფარმაკოპეა ითვალისწინებს ქიმიურ მეთოდებს.

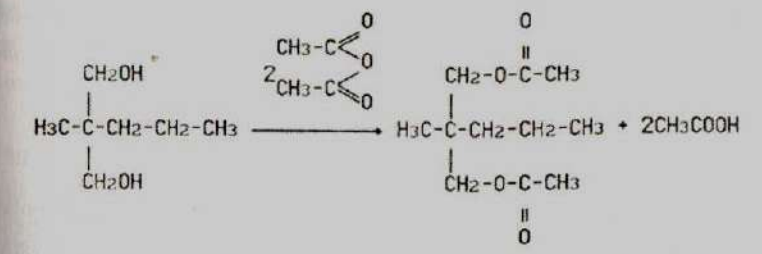
მეპრობამატის იდენტიფიკაცია ტარდება ურეთანებისათვის დამახასიათებელი ზოგადი რეაქციით. დუღილის დროს ნატრიუმის ჰიდროქსიდის ხსნართან გამოიყოფა ამიაკი, რომელსაც ადგენენ სუნით, ან ლაკმუსის წითელი ქაღალდის ფერის შეცვლით.



მეპრობამატის გაცხელებით განზავებულ გოგირდმჟავასთან გამოიყოფა ნახშიროროჟანგი, რომელიც კირიან წყალში გატარებისას იწვევს მის შემღვრევას:

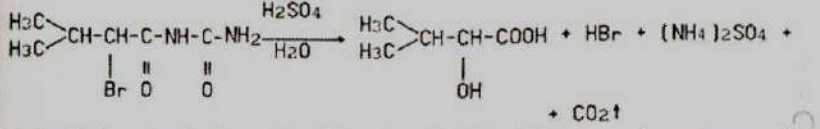


მეპრობამატის ჰიდროლიზის შედეგად მჟავა არეში და შემდგომ ცხრის ანჰიდრიდის მოქმედებით წარმოიქმნება 2-მეთილ-2-პროპილ-პროპანდიოლ-1,3-ის დი-ძმარმჟავა ეთერი:

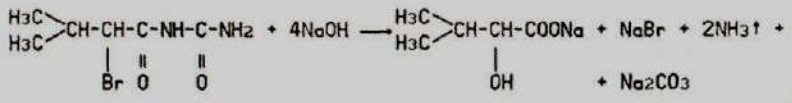


აღნიშნულ რეაქციას ატარებენ მეპრობამატის მოლეკულაში სპირტული ჰიდროქსილის დასადასტურებლად, რეაქციის პროდუქტს ფილტრავენ, ნალექს რეცხავენ, აშრობენ და სახსენებენ ლღობის ტემპერატურას, რომელიც უნდა იყოს 123-125°-ს ის ფარგლებში.

ბრომიზოვალის იგივეობის დასადგენი ფარმაკოპეული მეთოდი გულისხმობს მის ჰიდროლიზს კონცენტრირებული გოგირდმჟავის ან მწვავე ტუტეების ხსნარების მოქმედებით და დეჰალოგენირებას. კონცენტრირებული გოგირდმჟავის მოქმედებით გამოიყოფა დამახასიათებელი მკვეთრი სუნის იზოვალერიანმჟავა:



ნატრიუმის ჰიდროქსიდის ხსნართან ბრომიზოვალის დუღილის დროს გამოიყოფა ამიაკი, რომელსაც სუნის მიხედვით გამოიცნობენ:



შემდეგ ბრომ-იონს ჟანგავენ ქლორით თავისუფალ ბრომამდე, რომელსაც ადგენენ ქლოროფორმის ფენის ყვითლად შეფერვის მიხედვით:

$$2NaBr + Cl_2 \rightarrow Br_2 + 2NaCl$$

მეპრობამატს რაოდენობრივ საზღვრავენ კიელდალის მეთოდით აზოტის მიხედვით.

ბრომიზოვალის რაოდენობრივი განსაზღვრა ემყარება მის ჰიდროლიზს მწვავე ტუტის მოქმედებით და ბრომის გადაყვანას იონურ მდგომარეობაში. გამოყოფილი ბრომიდების ეკვივალენტურ რაოდენობას ადგენენ არგენტო-მეტრიული მეთოდით (ინდიკატორი – რკინა-ამონიუმის შაბი):

$$NaBr + AgNO_3 \rightarrow AgBr\downarrow + NaNO_3$$

$$AgNO_3 + NH_4CNS \rightarrow AgNCS\downarrow + NH_4NO_3$$

მეპრობამატის და ბრომიზოვალის კეთილხარისხოვნებისთვის ფარმაკოპეა აყენებს რიგ მოთხოვნებს; ორივე პრეპარატისთვის ადგენენ მჟავიანობის ზღვარს. ჰალოგენების ზღვრულ შემცველობას. სულფატურ ნაცარსა და მძიმე მეტალთა რაოდენობას, ბრომიზოვალი არ უნდა შეიცავდეს გარეშე ორგანულ მინარევებს.

ორივე პრეპარატი მიექუთვნება ბ სიას. ინახავენ კარგად თავდაცობილ ჭურჭელში, რათა არ მოხდეს ჰიდროლიზი. ბრომიზოვალს ინახავენ მუქი ფერის ჭურჭელში, რადგან იგი შეიძლება დაიშალოს ჰაერის ჟანგბადისა და სინათლის მოქმედებით.

მეპრობამატს ხმარობენ დამამშვიდებელ (ტრანკვილიზატორულ) საშუალებად სხვადასხვა ნერვულ-ფსიქიკური დაავადების დროს.

ბრომიზოვალს იყენებენ მედიცინაში დამამშვიდებელ და ზომიერ სედაციურ საშუალებად.

ბეტალაქტამიდები
(ბუნებრივი და ნახევრადსინთეზური პენიცილინები და ცეფალოსპორინები)

ანტიბიოტიკები ეწოდება მიკროორგანიზმების, უმაღლესი მცენარეების, ცხოველური ქსოვილების მიერ პროდუცირებულ ნივთიერებებს, რომელთაც აქვთ უნარი ამორჩევით ბაქტერიოსტატიკულად ან ბაქტერიოციდულად იმოქმედონ მიკროორგანიზმებზე, უმარტივესებსა და ზოგიერთ ვირუსზე. ისინი მიეკუთვნებიან ქიმიოთერაპიულ საშუალებებს.

ანტიბიოტიკები არღვევენ სხვადასხვა სახის მიკრობების ძირითად სასიცოცხლო პროცესებს (სუნთქვას, კვებას, გამრავლებას და ა.შ.). სწორედ აქედან წარმოსდგა მათი სახელწოდება (ლათ. ანტი – წინააღმდეგ, ბიოს – სიცოცხლე).

პირველი ანტიბიოტიკი ობის სოკოს სხვადასხვა შტამიდან იყო გამოყოფილი. ობს ჯერ კიდევ ავიცენა იყენებდა ჩირქოვანი ჭრილობების სამკურნალოდ. პენიცილიუმის ანტიბაქტერიული თვისებების შესახებ მონაცემები გვხვდება ლ. პასტერისა და ი. მეჩნიკოვის შრომებში.

წვანე ობის სოკოს (Penicillium notatum) პირველ გამოკვლევას უკავშირებენ ინგლისელი მიკრობიოლოგის ალექსანდრე ფლემინგის სახელს, მან 1928 წელს დაადგინა ობის ანტიბაქტერიული მოქმედება ოქროსფერ სტაფილოკოკებზე. მაგრამ ფლემინგმა ვერ შეძლო სუფთა სახით გამოეყო ანტიბიოტიკი, რომელსაც მან პენიცილინი უწოდა. გურდნობოდნენ რა ა. ფლემინგის მონაცემებს, მასთან ერთად 1939-1940 წწ. ინგლისელმა ბიოლოგებმა ხ. ფლორმა და ჯ. ჩეინმა შეიმუშავეს კულტურალური სითხიდან კრისტალური პენიცილინის მიღების მეთოდი.

1939 წლიდან ფართო გამოკვლევები დაიწყო ანტიბიოტიკების სფეროში. 1942 წელს მეცნიერებმა გ. ჰაუზემ და მ. ბრაჟნიკოვამ მიიღეს გრამიციდინი. 1944 წელს ზ. ვაქსმანმა აღმოაჩინა სტრეპტომიცინი. 1948 წელს ასევე აღმოაჩინეს პირველი ანტიბიოტიკები პოლიმიქსინების ჯგუფიდან, ხოლო ორი წლის შემდეგ – ტეტრაციკლინები. 1951-1954 წლებში მიიღეს ბევრი ახალი ანტიბიოტიკი (კანამიცინი, ნეომიცინი, ოლეანდომიცინი და სხვ.).

ცნობილია ანტიბიოტიკების სხვადასხვა სახის კლასიფიკაცია. შესწავლის პირველ პერიოდში ანტიბიოტიკებს ჰყოფდნენ მაპროდუცირებელი მიკროორგანიზმების მიხედვით. მაგრამ აღმოჩნდა, რომ სხვადასხვა სახის მიკროორგანიზმებს შეუძლიათ ერთი და იმავე ან რამდენიმე სახის ანტიბიოტიკის პროდუცირება. ცნობილია ასევე ანტიბიოტიკების კლასიფიკაცია მათი ანტიმიკრობული მოქმედების სპექტრის მიხედვით. მაგალითად, არჩევენ გრამდადებით მიკროორგანიზმებზე მოქმედ (პენიცილინები, მაკროლიდები, რიფამიცინები), გრამდადებით და გრამუარყოფითზე მოქმედ (სტრეპტომიცინი, ცეფალოსპორინები, ნეომიცინი), ფართო სპექტრის (ლევომიცეტინი, ტეტრაციკლინები, ამინოგლიკოზიდური), ანტიბიოტიკები სოკოვან მიკროორგანიზმებზე მოქმედ (ნისტატინი, ლევორინი), სიმსივნის საწინააღმდეგო (ოლივომიცინი, რუბომიცინი) ანტიბიოტიკებს.

უფრო მიზანშეწონილია და მეცნიერულად დასაბუთებული ქიმიური კლასიფიკაცია. იგი საშუალებას გვაძლევს დავამყაროთ დამოკიდებულება ანტიბიოტიკების ქიმიურ სტრუქტურას, ფიზიკურ-ქიმიურ თვისებებსა და მათ ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას შორის. ქიმიური სტრუქტურის ცოდნა კი შესაძლებლობას იძლევა დავამუშავოთ მათი ხარისხის კონტროლის მეთოდები. ქიმიური კლასიფიკაცია შემოიღეს მ. შემიაკინმა, ა. ხოხლოვმა და სხვ. 1961 წელს.

ამჟამად ანტიბიოტიკების ქიმიურ კლასიფიკაციას ასეთი სახე აქვს:

1. ალიციკლური აგებულების ანტიბიოტიკები (ტეტრაციკლინები, მათი ნახევრადსინთეზური ანალოგები და სხვ.).

2. არომატული რიგის ანტიბიოტიკები (ქლორამფენიკოლის ანუ ლევომიცეტინის ჯგუფი).

3. ჰეტეროციკლური სტრუქტურის ანტიბიოტიკები (პენიცილინები, მათი ნახევრადსინთეზური ანალოგები, ბიცილინები, ცეფალოსპორები და სხვ.).

4. ანტიბიოტიკები – გლიკოზიდები: სტრეპტომიცინები; ანტიბიოტიკები – ამინოგლიკოზიდები (კანამიცინი, ნეომიცინი, გენტამიცინი, მონომიცინი). მაკროლიდები (ერითრომიცინი და ოლეანდომიცინი); რიფამიცინები (რიფამიცინი და მისი ნახევრადსინთეზური ანალოგები); პოლიენური ანტიბიოტიკები (ნისტატინი, ამფოტერიცინი, მიკოცეპტინი).

5. სიმსივნის საწინააღმდეგო ანტიბიოტიკები: აურეოლის მჟავას საწარმო (ოლივომიცინი); ანტრაციკლინები (რუბომიცინი, ადრიამიცინი, კარმინომიცინი); ქინოლინ – 5,8 – დიონის წარმოებულები (სტრეპტონიგრინი, ბრუნეომიცინი და სხვ.); აქტინომიცინები (ქრიზომალინი, აურანტინი, დაქტინომიცინი).

6. პოლიპეპტიდური ანტიბიოტიკები (გრამიციდინი, პოლიმიქსინი და სხვ.).

ანტიბიოტიკების შემდგომი შესწავლის შემდეგ ეს კლასიფიკაცია შეიძლება უფრო დაიხვეწოს.

უკანასკნელი ორი ათეული წლის განმავლობაში ანტიბიოტიკების კვლევა წარიმართა ახალი მიმართულებით, კერძოდ, ბუნებრივი მოლეკულების ტრანსფორმაციის პროდუქტების გამოკვლევის შედეგად შეიქმნა ნახევრად სინთეზური პენიცილინები და ტეტრაციკლინები, ცეფალოსპორინები და რიფამიცინები. ეს ნივთიერებები აღმოჩნდა უფრო ეფექტური, ვიდრე მათი ბუნებრივი წინამორბედები. მნიშვნელოვანი მიღწევებია აგრეთვე სიმსივნის და სოკოვან დაავადებათა საწინააღმდეგო ახალი ანტიბიოტიკების მიღებისა და კვლევის საქმეში. უკანასკნელ ხანებში ზოგიერთი ანტიბიოტიკი გამოიყენეს გულის დარღვეული ფუნქციის ნორმალიზაციისთვის. მაგალითად, ბაქტერიების რიგიდან (Streptomyces) გამოყვეს ანტიბიოტიკი პირობითი სახელწოდებით A-23187, რომელიც კალციუმის იონოფორის ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას ამჟღავნებს და შეიძლება მისი გამოყენება გულის უკმარისობის დროს.

ანტიბიოტიკი, როგორც სამკურნალო საშუალება შეიძლება გამოიყენონ იმ შემთხვევაში, თუ იგი ამჟღავნებს ანტიმიკრობულ აქტივობას ადამიანის ორგანიზმში და არ ახასიათებს ტოქსიკური მოქმედება. ანტიბიოტიკებს ფართოდ გამოიყენებენ სხვადასხვა ინფექციური დაავადების დროს. მათი მედიცინაში დანერგვით აცილებულია ბევრი საშიში ინფექცია, მაგრამ ანტიბიოტიკებს ახასიათებს უარყოფითი თვისებებიც: კერძოდ, ზოგ ავადმყოფს მათი გამოყენების დროს უვლინდება ალერგიული მოვლენები, კუჭ-ნაწლავის დისბაქტერიოზი, სოკოვანი დაავადებები (კანდიდომიკოზები) და სხვ. ზოგიერთი ანტიბიოტიკის მიმართ წარმოიქმნა მდგრადი მიკრობები, რის შედეგად პრეპარატების ეფექტურობა დაქვეითდა.

ანტიბიოტიკების ფართო მასშტაბით გამოყენების გამო შეიქმნა ანტიბიოტიკების მრეწველობა. ცნობილია, რომ მათი მიღების ძირითადი წყაროა მიკრობები და სოკოები 1. Streptomyces, Penicillinum, Bacillus. მაგრამ არის მცირე ჯგუფი ანტიბიოტიკებისა, რომელთაც ღებულობენ ხავსებისაგან, წყალმცენარეებისაგან.

ანტიბიოტიკების მიღების პროცესი შეიძლება 3 ჯგუფად დაეყოთ:

1. მიკრობიოლოგიური სინთეზით მიღება: ტეტრაციკლინები, პენიცილინები, გლიკოზიდური ბუნების ანტიბიოტიკები.

2. მარტივი ორგანული ნივთიერებების ქიმიური სინთეზით (ლევომიცეტინი და მისი ნაწარმები).

3. მიკრობიოლოგიური და ქიმიური სინთეზების შეერთება, ბუნებრივი ანტიბიოტიკების მოლეკულების ტრანსფორმაციის საფუძველზე ღებულობენ ნახევრადსინთეზურ ანტიბიოტიკებს (პენიცილინები, ცეფალოსპორინები, ტეტრაციკლინები, მაკროლიდები და სხვ.).

ბუნებრივი ანტიბიოტიკების მიღება, როგორც ცნობილია, ძირითადად ხორციელდება ბიოსინთეზის გზით, რომელიც მიკრობის უჯრედში მიმდინარეობს, ეს პროცესი ძალიან რთულია და ჯერ-ჯერობით ორგანული სინთეზისათვის მიუწვდომელი. ბიოსინთეზის ტიპიური სქემა ასეთია:



ანტიბიოტიკების მიღებაში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება მაღალმწარმოებლური შტამების მიღებას, რისთვისაც ჯერ შეარჩევენ ბუნებრივი ნედლეულიდან უფრო მაღალპროდუქტიულ შტამებს, მათ პროდუქტიულობას ზრდიან მუტაგენური ფაქტორების და სელექციის

გამოყენებით. ასეთი შტამების შერჩევით ანტიბიოტიკების გამოსაყოფიანობა იზრდება.

ანტიბიოტიკების მისაღებად საკვებ ნიადაგებად ძირითადად იყენებენ სიმინდის, ხორბლის ექსტრაქტებს, სოიოს ფქვილს – აზოტის წყარო. მინერალური აზოტის წყაროა ამონიუმის ნიტრატი, ამონიუმის სულფატი და სხვა მარილები. იმისთვის, რომ განხორციელდეს მიზანდასახული ბიოსინთეზი, საკვებ ნიადაგს უნდა დაუმატონ აგრეთვე სხვადასხვა ნივთიერება გვერდითი ჯაჭვის შესაქმნელად.

ფერმენტაციის პროცესის განხორციელებაში დიდ როლს ასრულებს ტემპერატურა, აერაცია და არის pH.

ანტიბიოტიკების გამოყოფა კულტურალური სითხიდან ხდება დალექვით, ადსორბციული და იონცვლითი ქრომატოგრაფიის გამოყენებით, ორგანული გამხსნელებით ექსტრაქციით სხვადასხვა pH-ის პირობებში. ხოლო გასუფთავება ხორციელდება ქრომატოგრაფიულად ან დინების საწინააღმდეგო ექსტრაქციის მეთოდით და შემდგომი გადაკრისტალებით ან ლიოფილური შრობით. ბოლოს ახდენენ გამოყოფილი ანტიბიოტიკის ქიმიურ და ბიოლოგიურ სტანდარტიზაციას. ანტიბიოტიკების წარმოების მთელი ეს პროცესი ტარდება სპეციალურ ფერმენტერებში მკაცრი ასეპტიკის პირობებში.

ანტიბიოტიკების სტანდარტიზაციის თავისებურებანი დაკავშირებულია მათ ქიმიურ სტრუქტურასთან, აგრეთვე მიღების მეთოდებთან, სტაბილურობასთან და გარდაქმნის პროდუქტების ხასიათთან. ანტიბიოტიკები ქიმიური აგებულებით მკვეთრად განსხვავდებიან ერთმანეთისგან (ალიციკლური, არომატული, ჰეტეროციკლური, ამინოგლიკოზიდური, პოლიპეპტიდური და სხვ.). ამიტომ მათი იდენტიფიკაციისათვის არ არის საერთო დამახასიათებელი რეაქციები. ფუნქციური ჯგუფების მიხედვითაც ფართო ხასიათისაა. ამიტომ იგივეობის დასადგენად გამოყენებულია ფუნქციურ ჯგუფებზე რეაქციები, რომლებიც აღწერილია ორგანული ნაწილის შესავალში.

ცალკეული ჯგუფების დამახასიათებელი კერძო ფერადი რეაქციები მოყვანილი იქნება ანტიბიოტიკური პრეპარატების განხილვის დროს შესაბამის ქვეთავებში.

სტანდარტიზაციისთვის გამოყენებული მეთოდებიდან აღსანიშნავია ულტრაიისფერი და ინფრაწითელი სპექტროფოტომეტრია, პოლა-

რიმეტრია, მას-სპექტრომეტრია, პოტენციომეტრია, ტურბიდიმეტრია, ქრომატოგრაფია, აგრეთვე ბიოლოგიური მეთოდები. პენიცილინების, ცეფალოსპორინების, არომატული და ტეტრაციკლინური ანტიბიოტიკების იგივეობის, სიწმინდისა და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ფართოდ არის გამოყენებული სპექტრული, პოტენციონმეტრიული, ქრომატოგრაფიული და პოლარიმეტრიული მეთოდები, რაც განპირობებულია მათი მოლეკულების აგებულებით, კერძოდ იმით, რომ ახასიათებთ შთანთქმა ულტრაიისფერ და ინფრაწითელ სფეროში, ასიმეტრიული ნახშირბადის შემცველობის გამო ოპტიკურად აქტიურნი არიან და მედიცინაში უპირატესად გამოყენებულია ბეტალაქტამიდებისა და ამინოგლიკოზიდების მარჯვნივმბრუნავი იზომერები. განსაკუთრებით რთული აგებულების ანტიბიოტიკების სტანდარტიზაციისთვის გამოყენებულია ინფრაწითელი და მას-სპექტრომეტრიული მეთოდები, აგრეთვე ქრომატოგრაფიული მეთოდები: ქაღალდზე, იონცვლითი, გაზურ-სითხოვანი და მაღალეფექტური სითხოვანი.

საინიექციო პრეპარატების იდენტიფიკაციისა და სტაბილურობის განსაზღვრისთვის გამოყენებულია pH-ის განსაზღვრის პოტენციომეტრიული მეთოდი.

ანტიბიოტიკების აქტივობის დადგენისთვის ფარმაკოპეაში აღწერილია დიფუზიური და ტურბიდიმეტრიული მეთოდები, რომლებიც დამყარებულია ტესტ-მიკროორგანიზმების ზრდის დათრგუნვის განსაზღვრაზე.

ფარმაკოპეით განსაზღვრა ხდება აგარში დიფუზიური მეთოდით; უნდა შედარდეს გამოსაკვლევი ანტიბიოტიკისა და სტანდარტული ნიმუშის განსაზღვრული კონცენტრაციის ხსნარების მოქმედება ტესტ-მიკროორგანიზმზე. ანტიბიოტიკის სტანდარტული ნიმუში უნდა შეესაბამებოდეს საერთაშორისო სტანდარტს. სტანდარტი მოთავსებულია მირჩილულ ამპულებში, მას ინახავენ არა უმეტეს 0° ტემპერატურაზე.

ინკუბაციის პროცესი მიმდინარეობს 36-38°-ზე 16-18 საათის განმავლობაში, რის შემდეგ ადარებენ ტესტ-მიკროორგანიზმების დიფუზიის ზონის სიდიდეს. მიკრომეტრით საზღვრავენ ზონის ფართს და ადარებენ სტანდარტული ნიმუშის ფართთან; ამისათვის

გამოყენებულია საკალიბრო გრაფიკები, რომლებითაც გამოითვლიან ანტიბიოტიკების აქტიურობას მოქმედების ერთეულებში.

მოქმედების ერთეული განზომილებაა, რომელშიც გამოისახება ანტიბიოტიკის ბიოლოგიური აქტივობა. მოქმედების ერთეულად მიღებულია ანტიბიოტიკის ის მინიმალური რაოდენობა, რომელსაც შეუძლია დათრგუნოს ტესტ-მიკროორგანიზმის განვითარება განსაზღვრული მოცულობის საკვებ ნიადაგში. მოქმედების ერთეულები უმთავრესად გამოსახულია მიკროგრამობით; მაგალითად, ტეტრაციკლინის 1 მოქ. ერთ. შეადგენს 1 მკგ-ს, ბენზილპენიცილინისა კი – 0,59 მკგ-ს და ა.შ.

ნორმატიულ-ტექნიკური დოკუმენტით ეტიკეტზე აღნიშნულ რაოდენობასთან შედარებით ფლაკონში ანტიბიოტიკის რაოდენობა დასაშვებია 90-დან 110%-ის ფარგლებში.

ბიოლოგიურ სითხეებში (ავადმყოფის სისხლში) ანტიბიოტიკების კონცენტრაციის განსაზღვრისთვის გამოყენებულია რადიოიმუნური და იმუნოფერმენტული მეთოდები.

რადიოიმუნური მეთოდი დამყარებულია ტრიტიუმით ნიშანდებული და გამოსაკვლევი ანტიბიოტიკის, იმუნური შრატის სპეციფიკურ ანტისხეულთან ანტიბიოტიკის კონკურენციის შედარებით შეფასებაზე.

მეთოდი გამოირჩევა განსაკუთრებული მგრძნობელობით (3-10 ნგ/მლ, ანალიზისთვის საკმარისია 1-2 საათი).

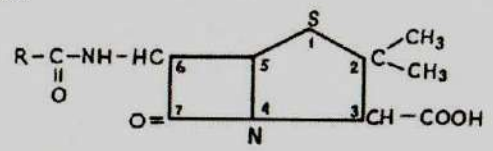
იმუნოფერმენტული მეთოდი ემყარება სისხლში სპეციფიკური ფერმენტების ზემოქმედებით ანტიბიოტიკის ინაქტივაციას. რადიოაქტიური ნახშირბადის ^{14}C მოხიშნული ფერმენტების გამოყენებისას რადიომეტრიულად განისაზღვრება ინაქტივირებული ან უცვლელი ანტიბიოტიკის კონცენტრაცია, რაც უშუალო კავშირშია ანტიბიოტიკის აქტივობასთან. ზემოაღნიშნული მეთოდებით შეისწავლება ანტიბიოტიკების ფარმაკოკინეტიკა.

ანტიბიოტიკების დიდი უმრავლესობა გამოყენებულია საინიექციო წამლის ფორმების სახით, სტერილური, ჰერმეტულად თავდახურულ ფლაკონებში. მათი ხსნარების გასტერილება არ შეიძლება თერმოლაბილურობის გამო, ამიტომ ამზადებენ ასეპტიკურად ხმარების წინ, ცხადია გამხსნელი წინასწარ გასტერილებული და აპიროგენული უნდა იყოს.

ანტიბიოტიკების მოლეკულების ლაბილურობა განაპირობებს მათ ქიმიურ შეუთავსებლობას მჟავა და ფუძე ხასიათის ნივთიერებებთან, აგრეთვე მჟანგაგებთან და მარილებთან. რეკომენდებულია, სხვადასხვა ანტიბიოტიკური პრეპარატი არ შედიოდეს რთული წამლის ფორმაში, ე.ი. ერთჯერადი ინიექციის დროს შეყვანილი იქნას მხოლოდ ერთი ანტიბიოტიკი.

პენიცილინები

პენიცილინი პირველი ანტიბიოტიკია, რომლის აღმოჩენითაც საფუძველი დაედო მეცნიერებას ანტიბიოტიკების შესახებ. პენიცილინის წყაროა ობის სოკოს სხვადასხვა შტამები, რომელთაგანაც წარმოებაში ორი სახეობა გამოიყენება: Penicillium notatum და Penicillium chrysogenium. ანტიბიოტიკს, რომელსაც ისინი გამოიმუშავებენ, აქვს შემდეგი აღნაგობა:



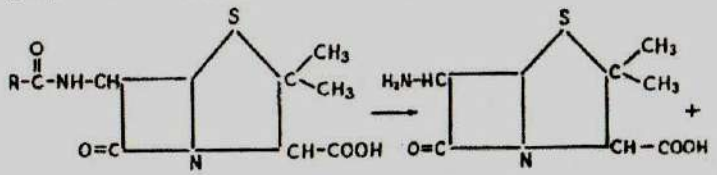
პენიცილინების ტიპის მიხედვით რადიკალი R შეიძლება იყოს სხვადასხვა ხასიათის (ალიფატური, ციკლური). პენიცილინების მოლეკულას საფუძვლად უდევს 6-ამინოპენიცილანმჟავა (ბიციკლური სისტემა), რომელიც შედგება 2 კონდენსირებული ბირთვისგან: 5-წევრიანი თიაზოლიდინის და 4-წევრიანი β-ლაქტამურის.

პენიცილინებს ღებულობენ ბიოსინთეზის გზით. მათი მიღების სქემა ისეთივეა, როგორც საერთოდ ანტიბიოტიკებისა, მაგრამ საჭიროებენ ფერმენტაციის გარკვეულ პირობებს: დროის ხანგრძლივობა 4-6 დღე, ტემპერატურა 26±1°, არის pH-6,0-6,5, აერაციის ხარისხი 0,8-1,0 მ³/წთ ფერმენტატორის ყოველ 1მ³-ზე. ნიშანდებული ნაერთებით პენიცილინის ბიოსინთეზის შესწავლამ გვიჩვენა, რომ მოლეკულა ფორმირდება საკვებ ნიადაგში არსებული ამინომჟავების (ცისტეინი, ვალინი) ხარჯზე, აგრეთვე იმ ნივთიერებების ხარჯზე, რომელთა ჩანაცვლებაც ხდება შემდგომ გვერდით ჯაჭვში (ფენილძმარმჟავა, ფენოქსიძმარმჟავა და სხვ.).

პენიცილინის გამოიყოფა კულტურალური სითხიდან, ხორციელდება ფილტრაციით ან ცენტრიფუგირებით. შემდეგ ახდენენ ექსტრაგირებას მეთილციკლოჰექსანონით. პენიცილინის ხსნარს დიქლორეთანში ან ეთერში უმატებენ ნატრიუმის თიმოლიატს და გამოყოფენ პენიცილინს მისი ნატრიუმის მარილის სახით. სხვადასხვა პენიცილინის ერთმანეთისგან დაცილება ხდება ადსორბციული ქრომატოგრაფიით, დაყოფითი ქრომატოგრაფიით ან დინების საწინააღმდეგო ექსტრაქციით.

იყო ცდები პენიცილინის მიღებისა სინთეზის გზითაც 1946 წელს (დიუვინიო), მაგრამ დაბალი გამოსავლიანობის გამო წარმოებაში ვერ დაინერგა. 1957 წელს შეიძლო მიეღო სინთეზური ფენოქსიმეთილპენიცილინი შედარებით მაღალი გამოსავლიანობით (1%).

ბენზილპენიცილინის β-ლაქტამური რგოლი ადვილად ირღვევა ფერმენტ პენიცილინაზის ზემოქმედებით, ამიტომაც დაისვა ნახევრადსინთეზური პენიცილინების მიღების საკითხი. საკითხი გადაიჭრა იმის შემდეგ, რაც აღმოაჩინეს (1957 წ.) 6-ამინოპენიცილანმჟავა, რომელიც პენიცილინის „ბირთვია". მას ღებულობენ ან ქიმიური გახლეჩის გზით ან პენიცილინაზას მოქმედებით.



ბუნებრივი პენიცილინები

6-ამინოპენიცილან მჟავა (6 აპმ)

ნახევრადსინთეზურმა პენიცილინებმა შეინარჩუნეს მაღალი ეფექტურობა და დაბალი ტოქსიკურობა. გაიზარდა მდგრადობა და მოქმედების სპექტრი.

ქიმიური სტრუქტურა განაპირობებს პენიცილინების ფიზიკურ-ქიმიურ თვისებებსა და ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას.

ფიზიკური თვისებების მიხედვით ისინი მომწარო გემოს თეთრი ფხვნილებია, მცირედ იხსნებიან წყალში (გარდა მარილებისა), უკეთ – ორგანულ გამხსნელებში, ახასიათებთ ჰიგროსკოპულობა (გარდა ფენოქსიმეთილპენიცილინისა).

იდენტიფიკაციის საერთო რეაქცია, რომელიც დამახასიათებელია თითქმის ყველა პენიცილინისთვის (გარდა მეტიცილინ-ნატრიუმისა), არის ტუტე ჰიდროლიზის შემდეგ მეტალების ჰიდროქსამატების წარმოქმნის ფერადი რეაქციაა (ლაქტამურ ბირთვზე); ამ დროს წარმოიქმნება შიდაკომპლექსური მარილი. რეაქციაში მონაწილეობს ჰიდროქსილამინი და რკინის ქლორიდი (წითელი შეფერადება) ან სპილენძის ნიტრატი (მწვანე შეფერადება).

პენიცილინების ერთმანეთისაგან გასარჩევად გამოიყენება რეაქცია ქრომოტროპმჟავასთან, კონცენტრირებული გოგირდმჟავას თანაობისას. ამ დროს წარმოიქმნება სხვადასხვა შეფერადება.

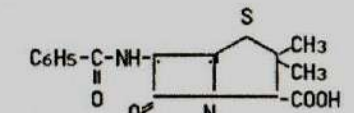
თიაზოლიდინის ბირთვში არსებული გოგირდი კოვალენტური ბმით არის შეკავშირებული. მისი არსებობის დადასტურება შეიძლება პრეპარატის შელღობით ტუტესთან და მისი გადაყვანით სულფიდში.

პენიცილინების იდენტიფიკაციისთვის იყენებენ პოლარიმეტრიას, ულტრაიისფერ და ინფრაწითელ სპექტროფოტომეტრიას, პოლაროგრაფიას, ქრომატოგრაფიას; ეს უკანასკნელი საშუალებას გვაძლევს ნარევში დავადგინოთ სხვადასხვა პენიცილინი.

პენიცილინების რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის იყენებენ ბიოლოგიურ, ქიმიურ და ფიზიკურ-ქიმიურ მეთოდებს.

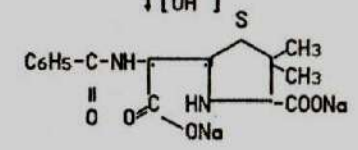
პენიცილინების ბიოლოგიურ აქტივობას საზღვრავენ აგარზე დიფუზიის მეთოდით. ტესტ-მიკრობია სხვადასხვა შტამი: Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis და სხვ. მეთოდის ცდომილება 5-10%-ია.

ქიმიური მეთოდებიდან ყველაზე მიღებულია მათი განსაზღვრა იოდომეტრიულად ტუტე ჰიდროლიზის შემდეგ. რეაქციის არსი იმაში მდგომარეობს, რომ ოთახის ტემპერატურაზე, 1 მოლ ნატრიუმის ჰიდროქსიდით პენიცილინის ჰიდროლიზით მიღებული პენიცილინის ინაქტივაციის პროდუქტი – პენიცილინ ნატრიუმი იჟანგება იოდით და იერთებს 6-დან 9 გრამექვივალენტ იოდს. თუ რეაქციას ჩავატარებთ აცეტატური ბუფერის გამოყენებით pH-4,5, რეაქციაში შევა 8 გრამექვივალენტი იოდი.



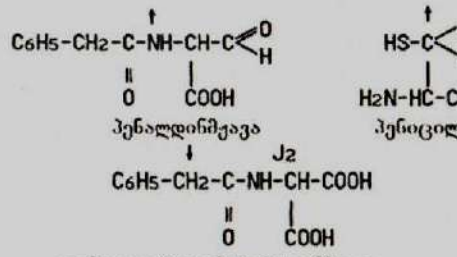
ბენზილპენიცილინი

↓ [OH⁻]



პენიცილოინმჟავის ნატრიუმის მარილი

↓ [H⁺]



პენილაცეტილამინომალონმჟავა — პენიცილამინის მჟავა

ჭარბი $J_2 + 2Na_2S_2O_3 \longrightarrow 2NaJ + Na_2S_4O_6$

პარალელურად ატარებენ საკონტროლო ცდას და ორივე ტიტრაციაზე დახარჯული თიოსულფატის ხსნარების სხვაობის მიხედვით იგებენ პენიცილინების ჯამის შემცველობას პრეპარატში.

ამ მეთოდით პენიცილინების განსაზღვის მეორე ეტაპი სხვადასხვა პენიცილინისთვის განსხვავებულია. ამ მეთოდის ნაკლი ის არის, რომ იტიტრება ყველა მინარევი.

პენიცილინების განსაზღვრისთვის ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებიდან ყველაზე ხშირად გამოიყენება ფოტოკლორიმეტრიული მეთოდი, რომელიც დაფუძნებულია ჰიდროქსამატების წარმოქმნის რეაქციაზე და ფლუორომეტრიული მეთოდი, რომელიც ემყარება მათ თვისებას β-ლაქტამური რგოლის გახლეჩის შემდეგ რეაქციაში შევიდეს სხვადასხვა ამინთან. ამ დროს წარმოიქმნება პენიცილინმჟავას ამიდები, რომლებსაც აქვთ ფლუორესცირების უნარი.

აღსანიშნავია სპექტროფოტომეტრიული მეთოდი; ეს მეთოდი არ გვაძლევს საკმაო ინფორმაციას, პენიცილინების დასახასიათებლად, რადგანაც ისინი სუსტად შთანთქავენ ულტრაიისფერ უბანში. ეს მეთოდი უფრო ინფორმაციულია პენიცილინის ზოგიერთი დაშლის პროდუქტისა და დაშლის ხარისხის დასადგენად.

პენიცილინების ბიოლოგიური აქტივობა დამოკიდებულია მათ მოლეკულაში ორივე ბირთვის არსებობაზე. თუნდაც ერთ-ერთი მათგანის გახლეჩა იწვევს ბიოლოგიური აქტივობის სრულ დაკარგვას, რადგანაც დესტიოპენიცილინი და პენიცილინმჟავა ბიოლოგიურად არააქტიურია. ანტიბაქტერიული აქტივობის შენარჩუნებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს პენიცილინების მოლეკულის სივრცითი კონფიგურაცია. თავისუფალი კარბოქსილის ჯგუფის გავლენა პენიცილინის აქტივობაზე მთლიანად არ არის გარკვეული. დადგენილია, რომ იგი მოლეკულას ანიჭებს მჟავურ თვისებებს, ამიტომ პენიცილინი წარმოქმნის მარილებს (Na, K) ტუტეებთან და ტუტე მიწათა მარილებთან (Ca, Mg, Ba), ასევე ორგანულ ფუძეებთან, მაგალითად, დიბენზილეთილდიამინთან (ბიცილინი). მე-2 და მე-3 მდგომარეობაში ჯგუფების დაკავშირება არ ახდენს მნიშვნელოვან გავლენას ბიოლოგიურ აქტიურობაზე. სხვადასხვა ქიმიური სტრუქტურა შეიძლება ჰქონდეს მე-6 მდგომარეობაში დაკავშირებულ რადიკალს, რომელიც ჩაენაცვლება ამინოჯგუფის წყალბადის ატომს. აქედან წარმოსდგება სწორედ სხვადასხვა პენიცილინების სახელწოდება. მიღებულია აგრეთვე ბუნებრივ პენიცილინთან შედარებით უფრო სტაბილური, ნახევრადსინთეზური ანალოგები. პენიცილინის მოლეკულაში რადიკალის ხასიათს არა აქვს არსებითი მნიშვნელობა ბიოლოგიური აქტივობის გაზრდისთვის, მაგალითად, ფენილის რადიკალის შეცვლა თიოფენით ან სელენის ატომის შეყვანა აცეტილის ნაშთში მცირედ ზრდის ამ ნაერთის ანტიბაქტერიულ აქტივობას, ბენზილპენიცილინის ბენზოლის ბირთვში სხვადასხვა ჩამნაცვლებლის შეყვანა ასევე არ ახდენს დიდ გავლენას მის ბიოლოგიურ აქტივობაზე.

სამედიცინო პრაქტიკაში გამოიყენება პენიცილინების შემდეგი პრეპარატები: პენიცილინ ნატრიუმი (კალიუმი), ნოვოცილინი, ფენოქსიმეთილ-პენიცილინი და ნახევრადსინთეზური პენიცილინები – მეტიცილინ ნატრიუმი, ოქსაცილინ-ნატრიუმი, ამპილიცინი, კარბენიცილინ-დინატრიუმი (იხ. ცხრილი 32).

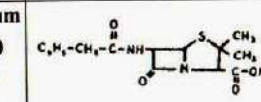
ყველა ამ პრეპარატის მიღების სქემა ისეთივეა, როგორც პენიცილინის, განსხვავდებიან ისინი მხოლოდ გვერდით ჯაჭვში ჩანაცვლებლების მიხედვით.

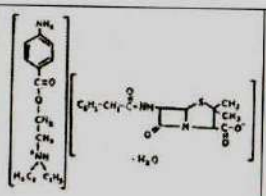
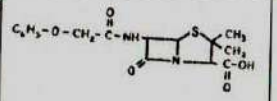
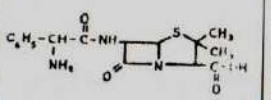
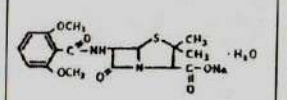
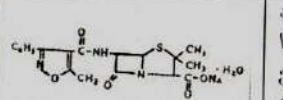
უნდა აღვნიშნოთ, რომ პენიცილინების წარმოებაში მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია მაღალპროდუქტიული შტამების მიღებას. დასაწყისში ხდება ბუნებრივი წყაროდან მაღალპროდუქტიული ვარიანტების შერჩევა, შემდგომ კი პროდუქტიულობის გაზრდა მუტაგენური ფაქტორების საშუალებით. მაგალითად, სხვადასხვა შერჩევის გზით მიღებულია შტამი X-162, რომლიდანაც შემდეგ ცვლილებაზე პროდუქტიულად მიიჩნიეს შტამი Q-176, რომელიც იძლეოდა 1000 მ.ე. პენიცილინს 1 მლ-ში. შემდგომ ამ კულტურიდან მიიღეს უფრო აქტიური შტამები. ამჟამად პენიცილინების წარმოებაში გამოიყენება Penicillium chrysogenium-ის ისეთი მაღალპროდუქტიული შტამები, რომლებიც 100-140 სთ ბიოსინთეზის პროცესისას იძლევიან 5000-10000 მ. ე. პენიცილინს.

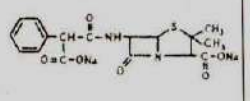
მათი იგივეობის დასადგენად მოწოდებულია იდენტიფიკაციის ცვლილებაზე ის რეაქცია, რომლებიც აღწერილია პენიცილინების შესავალ ნაწილში. განსხვავებისათვის შეიძლება აღვნიშნოთ შემდეგი რეაქციები:

ცხრილი 32

პენიცილინებისა და მისი სინთეზური ანალოგების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალ-ხსნარის რეაქცია	თვისებები კონსტანტები
1	2	3	4
Benzylpenicillinum natrium (kalium) ბენზილპენიცილინის ნატრიუმი (კალიუმი)		ადვილად იხსნება წყალში იხსნება ეთანოლსა და მეთანოლში. წყალხსნარს ნეიტრალური რეაქცია აქვს	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, ჰიგროსკოპული, ხვ. ბრ. +270° λmax-263ნმ pH=5,5-7,5

Benzylpenicilinum-novocainum- ბენზილპენიცილინ ნოვოკაინი		მცირედ იხსნება წყალში, ეთანოლსა და მეთანოლში, ძნელად ქლოროფორმში	უსუნო, თეთრი, კრისტალური ფხვნილია, ხვ.ბრ. +165-185° pH=5,0-7,5 (30% წყლიანი სუსპენზია)
Phenoxymethylpenicillinum- ფენოქსიმეთილპენიცილინი		ძალიან მცირედ იხსნება წყალში იხსნება ეთანოლსა და მეთანოლში, აცეტონში, ქლოროფორმში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, პიგროსკოპული, ხვ. ბრ. +180-200°, λmax-268ნმ, pH=2,4-4,0
Ampicillinum- ამპიცილინი, (α-ამინობენზილაცეტამიდო პენიცილინი)		მცირედ იხსნება წყალში, იხსნება ეთანოლსა და მეთანოლში, წყალხსნარს სუსტი მჟავა რეაქცია აქვს	უსუნო, თეთრი წვრილკრისტალური ფხვნილია, ხვ.ბრ. +280+300°, λmax-256ნმ 261, 267 ნმ
Methicillinum-natrium- მეტიცილინ-ნატრიუმი, 2,6-დიმეტოქსიფენილპენიცილინ-ნატრიუმის მონოჰიდრატი		ადვილად იხსნება წყალში ძნელად ეთანოლში, უხსნადია ეთერში	თეთრი წვრილი კრისტალური ფხვნილია, ხვ. ბრ. +215+233°, λmax-280, 264 ნმ pH=5,5-8,0
Oxacillinum-natrium ოქსაცილინ ნატრიუმი, 3-ფენილ-5-მეთილ, 4-იზოქსაზოლილპენიცილინ-ნატრიუმის მონოჰიდრატი		ადვილად იხსნება წყალში, ძნელად ეთანოლში, მცირედ – ქლოროფორმში	თეთრი, წვრილკრისტალური ფხვნილია, ხვ. ბრ. + 185°

Carbenicillinum-dinatricum კარბენიცილინ-დინატრიუმი, 6-(α-კარბოქსიფენილაცეტამიდო)პენიცილანმჟავას დინატრიუმის მარილი		ადვილად იხსნება წყალში, ნელა-ეთანოლში, წყალხსნარს სუსტი ტუტე რეაქცია აქვს	თეთრი ფერის ფხვნილია ან ამორფული მასა, პიგროსკოპული

პენიცილინი კონცენტრირებულ გოგირდმჟავასთან და რეზორცინთან გაცხელებით იძლევა მოყვითალო-მომწვანო შეფერადებას, ხოლო პარადიმეთილამინობენზალდეჰიდთან და 20% ქლორწყალბადმჟავასთან გაცხელებით წარმოქმნის ვარდისფერ შეფერადებას. პენიცილინში K^+-ს და Na^+-ის შემცველობა დგინდება შესაბამისი რეაქციებით.

ფარმაკოპეა პენიცილინებისთვის ითვალისწინებს აგრეთვე pH-ის განსაზღვრას პოტენციომეტრიულად, ხვედრითი ბრუნვისა და შთანთქმის მაქსიმუმებისა და მინიმუმების განსაზღვრას შესაბამის ტალღებზე ულტრაიისფერ არეში (იხ. ცხრილი 32); აგრეთვე ისპრაზითელი სპექტრის გადაღებას და სტანდარტთან შედარებას.

ყველა პრეპარატი მოწმდება ტოქსიკურობაზე, პიროგენობასა და სტერილურობაზე, ხოლო ბენზილპენიცილინ ნატრიუმისა და კალიუმის მარილები თერმოსტაბილურობაზეც.

ბენზილპენიცილინ ნოვოკაინი იძლევა პირველადი არომატული ამინების დამახასიათებელ რეაქციას. ასევე ქრომოტროპის მჟავასთან მიიღება მოწითალო-მოყავისფრო შეფერადება.

ფენოქსიმეთილპენიცილინი ქრომოტროპმჟავასთან იძლევა ლურჯ-იისფერ შეფერადებას.

ამპიცილინი ფელინგის ხსნართან წარმოქმნის იისფრად შეფერილ ნაერთს.

რაოდენობრივი (იოდომეტრიული) განსაზღვრის I სტადია ყველა პრეპარატისთვის ერთნაირია, მეორე სტადიაზე კი ხორციელდება მათი სხვადასხვა მეთოდით განსაზღვრა.

ბენზილპენიცილინისთვის რეკომენდებულია გრავიმეტრიული მეთოდი, იგი დამყარებულია პენიცილინის ეთილპიპერიდინის მარილის

მიღებაზე, რომელიც ცუდად იხსნება ამილაცეტატისა და აცეტონის ნარევში. მიღებულ ნალექს აშრობენ და დაჰყავთ მუდმივ წონამდე. შემდეგ კი ხდება გადაანგარიშება ბენზილპენიცილინზე.

ბენზილპენიცილინ ნოვოკაინში პენიცილინს სახლვრავენ ისევე, როგორც ბენზილპენიცილინს, გარდა ამისა ცალკე სახლვრავენ ნოვოკაინს ნეიტრალიზაციით.

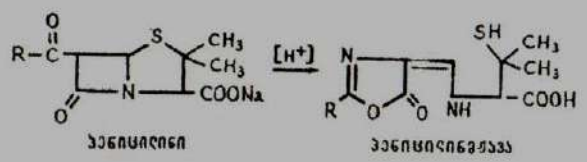
ფენოქსიმეთილპენიცილინის, მეტიცილინისა და ოქსაცილინის რაოდენობრივი განსახლვრაც ორი სტადიისგან შედგება, მხოლოდ იმ განსხვავებით, რომ მეორე სტადიაზე ხორციელდება მათი სპექტროფოტომეტრირება შესაბამის ტალღებზე. ოქსაცილინი წინასწარ საჭიროებს ტუტით ჰიდროლიზს.

პენიცილინები მიეკუთვნება ბ სიის პრეპარატებს.

კრისტალური პენიცილინები უფრო მდგრადია გარემო ფაქტორების მიმართ, ვიდრე მათი წყალხსნარები. ხსნარების მდგრადობა დამოკიდებულია არის pH-სა და და ტემპერატურაზე (გაცხელებით იშლება). წყალხსნარი ნეიტრალურია, უნდა ინახებოდეს მაცივარში 4-5°-ზე.

პენიცილინის ხსნარებზე აქტიურად მოქმედებს მძიმე მეტალთა იონები (Cu Pb Fe Hg). ინაქტივაცია ჩქარდება მჟანგავების თანაობისას, რძემჟავა, რომელიც ყოველთვის თან სდევს პენიცილინს, ასევე აჩქარებს ინაქტივაციას.

როგორც აღვნიშნეთ არის pH-ს აქვს განსაკუთრებული მნიშვნელობა პენიცილინის წყალხსნარებისთვის. მჟავა არეში პენიცილინების ჰიდროლიზის სქემა ასეთია:



პენიცილინი პენიცილინმჟავა

ტუტეების მოქმედებით იშლება β-ლაქტამური ბირთვი და წარმოიქმნება პენიცილინმჟავა, რომელიც გაცხელებით დეკარბოქსილირდება და მიიღება პენილოინმჟავა. ამიტომაც პენიცილინების ხსნარებს ამზადებენ ან ნატრიუმის ქლორიდის იზოტონურ ხსნარზე ანდა სტერილურ გამოხდილ წყალზე.

პენიცილინებზე მოქმედებს აგრეთვე ფერმენტი პენიცილინაზა, რომელსაც ზოგიერთი მიკრობი გამოიმუშავებს.

პენიცილინის პრეპარატებს ინახავენ მინის ფლაკონებში, რომლებიც თავდახურულია ჰერმეტულად რეზინის საცობებით და შეკეთლებული აქვს ალუმინის ფოლგა.

ვინაიდან მჟავა არეში პენიცილინი იშლება, ამიტომ მიიღეს სინთეზური პენიცილინები-ფენოქსიმეთილპენიცილინი და ამპიცილინი, რომლებიც მდგრადია მჟავა არის მიმართ. მათ უნიშნავენ შიგნით ხსნადებად, ამიტომ გამოდის ტაბლეტების სახით. ბენზილპენიცილინისინოვოკაინი პროლონგირებული მოქმედებისაა.

პენიცილინს ახასიათებს ამორჩევითი ანტიმიკრობული მოქმედება. იგი აქტიურია ძირითადად გრამდადებითი მიკრობების მიმართ და სუსტად მოქმედებს გრამუარყოფით მიკრობებზე. გრამუარყოფით მიკრობებზე დადებითი მოქმედებით გამოირჩევა მეტიცილინი, რომელიც არამდგრადია მჟავა არის მიმართ, მაგრამ მდგრადია პენიცილინაზასადმი. მოქმედების ფართო სპექტრი ახასიათებს ამპიცილინს. იგი მოქმედებს არამარტო გრამდადებით და გრამუარყოფით მიკროორგანიზმებზე, აგრეთვე აჩერებს მუცლის ტიფის, პარატიფის, დიზენტერიის გამომწვევი მიკრობების ზრდას.

კარბენიცილინ დინატრიუმის მარილი ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკია, მოქმედებს გრამდადებით და გრამუარყოფით მიკრობებზე, მაგრამ არ მოქმედებს სტაფილოკოკის შტამებზე.

პენიცილინის პრეპარატები ფართოდაა გამოყენებული სხვადასხვა ინფექციური დაავადების დროს. პენიცილინს იყენებენ აგრეთვე ტუბერკულოზის ზოგიერთი სახეობის, აგრეთვე ფილტვების ანთების, სეპსისური ენდოკარდიტის, ოსტეომიელიტის, მენინგიტის, პერიტონიტის დროს. მას ხმარობენ ქირურგიაში, გინეკოლოგიაში, ეფექტური საშუალებაა ვენერული დაავადებების სამკურნალოდ.

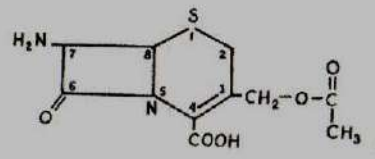
როგორც აღვნიშნეთ, პენიცილინები ადვილად იშლება მჟავა და ტუტე არეში, შედარებით მდგრადია ნეიტრალურ არეში. აქედან ცხადია, რომ წამლის ფორმებში სხვა მედიკამენტებთან მათი შერევა იწვევს ქიმიურ გარდაქმნას და ინაქტივაციას.

ცეფალოსპორინები

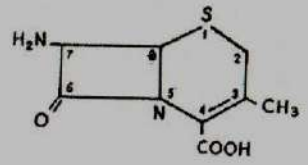
1945 წელს იტალიელმა მიკრობიოლოგმა ბროსტმა სარდინიის ნაპირებთან აღმოაჩინა სოკო, რომელიც ბაქტერიების ზრდას აფერხებდა. 1948 წელს ფლორის ლაბორატორიაში (ინგლისი) დაადგინეს, რომ აღნიშნული სოკო მიეკუთვნება Cephalosporinum salmosynnematum-ის გვარს და გამოიმუშავებს ანტიბიოტიკს. 5 ანტიბიოტიკს გააჩნდა ლიპიდების მსგავსი ხსნადობა, ერთ-ერთ მათგანს ჰქონდა სტეროიდული სტრუქტურა, მას უწოდეს ცეფალოსპორინი P. ორი დანარჩენი ანტიბიოტიკი აღმოჩნდა წყალში ხსნადი. მათ უწოდეს ცეფალოსპორინი N და ცეფალოსპორინი C. ეს უკანასკნელი, ამჟამად ნახევრად სინთეზური ცეფალოსპორინების მიღების ძირითადი წყაროა.

ცეფალოსპორინებს საფუძვლად უდევს კონდენსირებული სისტემა, რომელიც შედგება დიჰიდროთიაზინისა და β-ლაქტამური ციკლებისგან.

ქიმიური აგებულების მიხედვით ცეფალოსპორინები პენიცილინების მსგავსია. კერძოდ, ცნობილია, რომ პენიცილინები 6-ამინოპენიცილანმჟავის ნაწარმია (6-ამპ), ხოლო ეს უკანასკნელი 7-ამინოცეფალოსპორინმჟავისა (7-აცმ) და 7-ამინოდეზაცეტოქსიცეფალოსპორინმჟავის (7-ადცმ) ნაწარმი:

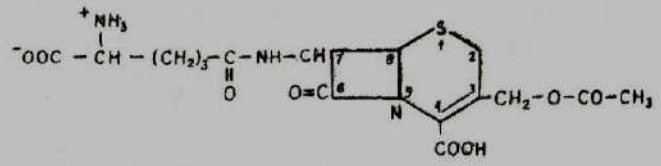


7-აცმ



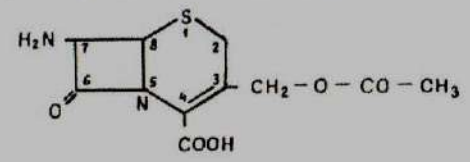
7-ადცმ

ცეფალოსპორინ C-ს გვერდითი რადიკალია D-α-ამინოადიპინმჟავა. მისამე ნახშირბადთან მიერთებულია აცეტოქსიმეთილის ჯგუფი, ხოლო მეოთხე ნახშირბადის ატომთან – კარბოქსილის ჯგუფი.



ცეფალოსპორინების და პენიცილინების ბიოსინთეზი მსგავსია; ორივე შემთხვევაში შუალედი პროდუქტია ტრიპეპტიდ –L-α-ამინოადიპილ-H-ცისტეინილ-D-ვალინი. კრისტალურ ცეფალოსპორინ C-ს გამოჰყოფენ ნატრიუმის მარილის სახით, რომელიც წყალში კარგად ხსნადია. იგი აქტივობას ინარჩუნებს ოთახის ტემპერატურაზე 4 საათის განმავლობაში, სწრაფად ინაქტივირდება ტუტე არეში, როდესაც pH>11. იგი მდგრადია პენიცილინაზასადმი, ხოლო ფერმენტი აცეტილესთერაზა მას შლის და მიიღება ძმარმჟავა და დეზაცეტილცეფალოსპორინი C, რომლის ბიოლოგიური აქტივობა დაბალია. ცეფალოსპორინ C-ს დაბალი ტოქსიკურობა აქვს, იგი არ იწვევს ავადმყოფის ალერგიულ რეაქციას.

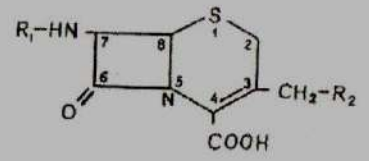
1961 წელს ლოდერმა, მორინმა და სხვ. ცეფალოსპორინი C-ს მჟავური ჰიდროლიზით გამოყვეს 7-ამინოცეფალოსპორინმჟავა (7-აცმ), რომლის საფუძველზე სინთეზურად მიიღეს ცეფალოტინი.



ნახევრადსინთეზური ცეფალოსპორინების მიღების მეორე მიმართულება დამყარებულია მე-3 მდგომარეობაში აცეტოქსირადიკალის სხვადასხვა ჯგუფით შეცვლაზე. ამინოადიპილური რადიკალის ქიმიური გენიზაციით და მოხლეჩით ახდენენ 7 ადცმ-ის (7-ამინოდეზაცეტოქსიცეფალოსპორინმჟავა) სინთეზს.

ეს უკანასკნელი წარმოადგენს ცეფალექსინის საფუძველს. ამჟამად სინთეზირებულია ნახევრადსინთეზური ცეფალოსპორინები,

რომლებიც მიიღებიან მე-3 და მე-7 მდგომარეობაში რადიკალების ჩანაცვლებით.

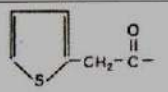
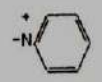
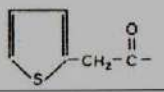
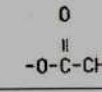
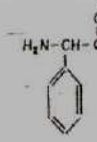
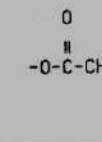
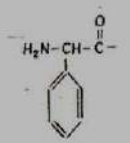


ცეფალოსპორინების შესწავლაში დიდი ღვაწლი მიუძღვით ინგლისელ მეცნიერებს აბრაჰამს და ნიუტონს (1961, 1962 წწ.).

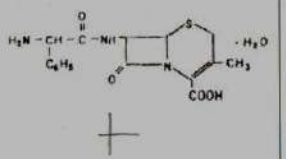
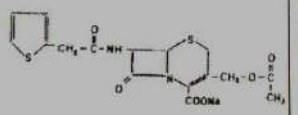
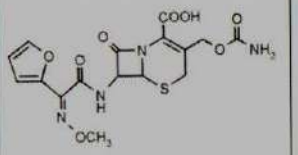
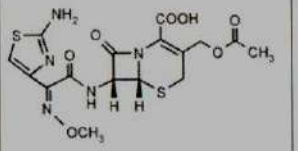
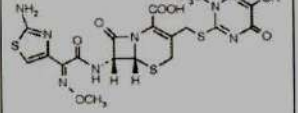
ცეფალოსპორინების ანტიბიოტიკური აქტივობა განპირობებულია ლაქტამური ციკლით, აციკლური ჩამნაცვლებლების ინდუქციური და მოლეკულის სტერიული ეფექტით. ახასიათებს მოქმედების უფრო ფართო სპექტრი, ვიდრე პენიცილინებს. ისინი მდგრადებია მჟავეების და პენიცილინაზასადმი, ახასიათებთ დაბალი ტოქსიკურობა და ნაკლებად გამოხატული თანამოვლენები. ინახავენ ბ სიით.

ცხრილი 33

ცეფალოსპორინების სტრუქტურა და კლასიფიკაცია

სახელწოდება	რადიკალი R_1	რადიკალი R_2
ცეფალორიდინი (ცეპორინი)		
ცეფალოტინი		
ცეფალოგლიცინი		
ცეფალექსინი		H

ცეფალოსპორინების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Cefalexinum- ცეფალექსინი, (7-D-α-ამინოფენილაცეტამიდო (-3-მეთილ-3-ცეფემ-4 კარბონმჟავას მონოჰიდრატი)		პრაქტიკულად უხსნადია ქლოროფორმსა და ეთერში,ძნელად წყალში და არ იხსნება ეთანოლში	თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო ფხვნილია, დამახასიათებელი სუნით
Cefalotinum natrium-7- (თიოფენ-2-აცეტამიდო)-ცეფალოსპორინმჟავა ნატრიუმი, ცეფალოტინნატრიუმი		ადვილად იხსნება წყალში, მცირედ – ეთანოლში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, ხვ. ბრ. +124+134°, λmax-237 ნმ
Cefuroxim- ცეფუროქსიმი, ზინაცეფი		იხსნება წყალში, მცირედ ეთანოლში. წყალხსნარს ნეიტრალური რეაქცია აქვს	თეთრი ფერის ფხვნილია უსუნო, $\alpha_D^{20°} = +59 + 66°$ λmax-273 ნმ
Cefotaxim- ცეფოტაქსიმი Claforanum კლაფორანი		იხსნება წყალში, მცირედ ეთანოლში. წყალხსნარს ნეიტრალური რეაქცია აქვს	თეთრი ფერის ამორფული ფხვნილია, უსუნო, ჰიგროსკოპულია, λmax-255 ნმ, pH-4,5-6,5
Ceftriaxon- ცეფტრიაქსონი ულტრაცეფი		იხსნება წყალში ძნელად ეთანოლში. წყალხსნარს ნეიტრალური რეაქცია აქვს	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, ჰიგროსკოპული, ხსნარის pH=6,0-8,0; $\alpha_D^{20°} = 155-170°$, λmax-254 ნმ

იდენტიფიკაციისათვის სარგებლობენ 80%-იანი გოგირდმჟავის და 1% აზოტმჟავის ნარევით. ცეფალექსინი იფერება ყვითლად, ხოლო ცეფალოტინ ნატრიუმი – მწვანედ, რომელიც გადადის მოწითალო ფაიფერში. იდენტიფიცირება ხდება აგრეთვე ნატრიუმის იონის.

პრეპარატების უფრო ობიექტური იდენტიფიკაციისთვის გამოიყენება ინფრაწითელი სპექტროგრაფია (400-4000 სმ$^{-1}$).

ცეფალოტინ-ნატრიუმის იდენტიფიკაციას ასევე ახორციელებენ სპექტროფოტომეტრიულად, სპექტრის ულტრაიისფერ უბანში, 237 ნმ-ზე.

რაოდენობრივი განსაზღვრა ემყარება წინასწარ ჰიდროლიზს ტუტით (მიიღება 7-ადცმ და 7-აცმ). ჰიდროლიზის პროდუქტებს ჟანგავენ იოდის ხსნარით (პენიცილინის განსაზღვრის მსგავსად).

ცეფალოსპორინებს ახასიათებს მოქმედების ფართო სპექტრი. მათ აქვთ უნარი შეაღწიონ ზოგიერთი ბაქტერიის ოსმოსურ ბარიერში. ისინი აქტიურები არიან გრამდადებით, გრამუარყოფით, პენიცილინის გამძლე სტაფილოკოკების, პნევმოკოკების, სტრეპტოკოკების, ენტეროკოკების, გონოკოკების, დიფთერიის ჩხირების, ნაწლავის ჩხირებისადმი. მათ იყენებენ სასუნთქი გზების, შარდ-სასქესო სისტემის, კუჭ-ნაწლავის ინფექციის, აგრეთვე კანის, ძვლოვანი სისტემის, პერიტონიტის, სეფსისის, სტაფილოკოკური და პნევმოკოკური მენინგიტის და სხვა დაავადებების დროს.

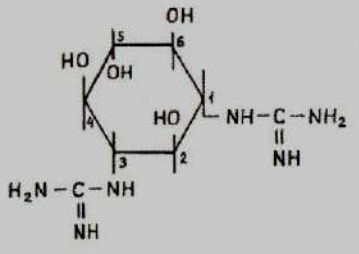
ცეფალოტინი ძნელად შეიწოვება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, ამიტომ შეჰყავთ პარენტერულად (კუნთებში, ვენაში). ვენაში შეყვანისას ცეფალოტინმა შეიძლება გამოიწვიოს ტრომბოფლებიტი, რაც საშიშროებას ქმნის ავადმყოფის მკურნალობაში. ცეფალოტინი მდგრადია. სოკო Pseudomonas პრეპარატის ხანგრძლივი ხმარებისას შეიძლება განვითარდეს ამ მიკროორგანიზმებით გამოწვეული სუპერინფექცია.

ცეფალექსინი მდგრადია მჟავა არეში, ამიტომ უნიშნავენ პერორალურად. იგი კარგად შეიწოვება ორგანიზმში. ორივე პრეპარატი ძირითადად ცვლელი სახით გამოიყოფა შარდთან ერთად პირველი ექვსი საათის განმავლობაში.

ანტიბიოტიკების ამ ჯგუფში გაერთიანებულია სტრეპტომიცინი, კანამიცინი, გენტამიცინი და სინთეზური ანტიბიოტიკი – ამიკაცინი.

ქიმიური სტრუქტურის მიხედვით ისინი შეიძლება განვიხილოთ, როგორც გლიკოზიდი, N-მეთილ-α-L-გლიკოზამინო-β-L-სტრეპტოზიდ-სტრეპტიდინი.

სტრეპტომიცინში აგლიკონია სტრეპტიდინი (1,3-დიგუანიდინ-2,4,5,6,-ტეტრაოქსიციკლოჰექსანი) ან სპირტი ინოზიტი, რომელშიც ორი ოქსიჯგუფი ჩანაცვლებულია გუანიდინის ნაშთით. შაქროვანი კომპონენტია სტრეპტობიოზამინი, რომელიც შედგება N-მეთილ-L-გლიკოზამინისა და L-სტრეპტოზისგან.



გენტამიცინისა და კანამიცინის აგლიკონებიც ინოზიტის ნაწარმებია, რომელშიც ორი ოქსიჯგუფი ჩანაცვლებულია ამინოჯგუფებით. ამრიგად, აგლიკონია 2-დეზოქსისტრეპტამინი. შაქროვან კომპონენტს წარმოადგენენ შაქრები: ამინოგლუკოზა, ამინოპირანოზა, რიბოზა და სხვ.

კანამიცინი წარმოადგენს კანამიცინ A (94%), B და C ნარევს. კანამიცინ A-ს სტრუქტურაში შედის აგლიკონი 2-დეზოქსისტრეპტამინი (მეზო-1,3-დიამინო-4,5,6-ტრიოქსიციკლოჰექსანი) და ორი შაქრის ნაშთი: 6-ამინო-6-დეზოქსი-D-გლუკოზა და 3-ამინო-3-დეზოქსი-D-გლუკოზა.

გენტამიცინიც თავის შემადგენლობაში შეიცავს სამ ანტიბიოტიკს: გენტამიცინი C_1, C_2 და C_3, სადაც C_1 – R=CH_3; C_2 – R=CH_3; R^1=H; C_3 – R=H; R^1=H. მედიცინაში სწორედ ეს ნარევია გამოყენებული.

ფიზიკური თვისებების მიხედვით ისინი თეთრი ფერის, უსუნო, მომწარო გემოს ფხვნილია, ახასიათებთ ჰიგროსკოპულობა. პრეპარა-

ტები კარგად იხსნება წყალში, ხოლო ფუძე სახით – ორგანულ გამხსენელებში (იხ. ცხრილი 35).

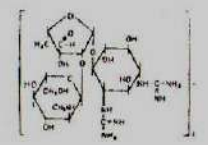
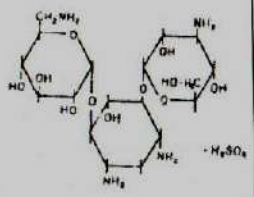
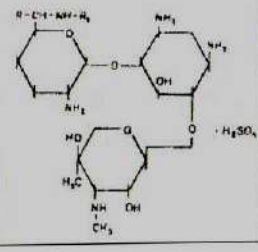
მიუხედავად იმისა, რომ ეს პრეპარატები ერთ ჯგუფშია გაერთიანებული, იდენტიფიკაციის საერთო რეაქციები მათ არ ახასიათებთ, გარდა სულფატ-იონზე რეაქციისა. მათთვის დამახასიათებელია ცალკეული რეაქცია, როგორც სპეციფიკური, ასევე არასპეციფიკური.

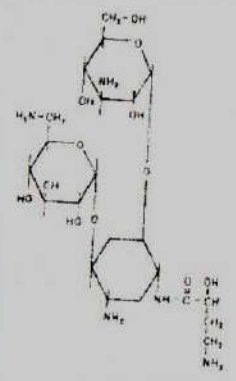
ამინო-გლიკოზიდების რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდები შეიძლება 2 ჯგუფად დავყოთ: ბიოლოგიური და ფიზიკურ-ქიმიური (სპექტროფოტომეტრია, პოლარიმეტრია, ინფრაწითელი სპექტროფოტომეტრია, პოლაროგრაფია, კოლორიმეტრია, ქრომატოგრაფია). ამ მეთოდების გამოყენება განპირობებულია ანტიბიოტიკების ფუნქციური ჯგუფების ხასიათით და მათთვის დამახასიათებელი შესაბამისი რეაქციებით.

ამინოგლიკოზიდების ანტიბაქტერიული აქტივობა განპირობებულია მათ მოლეკულაში ერთდროულად, სტრეპტიდინისა და ამინოშაქრების არსებობით. ცალკეულ მათგანს არ გააჩნია ანტიბიოტიკური აქტიურობა. სტრეპტიდინში არსებითი მნიშვნელობა ენიჭება გუანიდინის ნაშთს. თუ მას მოეხლეჩთ, ნაერთი დაკარგავს ანტიბაქტერიულ აქტივობას. ნახშირწყლოვან ნაწილში ცვლილება ბიოლოგიურ აქტივობაზე არსებით გაელენას არ ახდენს. მნიშვნელოვანი ფუნქცია ენიჭება სტრეპტოზის ალდეჰიდურ ჯგუფს. თუ მას დავუანგავთ კარბოქსილამდე, ეს გამოიწვევს პრეპარატის ინაქტივაციას. ალდეჰიდური ჯგუფი შეიძლება გარდაექმნათ N-ალკილამინომეთილად. ამ დროს ნაერთის ბიოლოგიური აქტივობა არ შეიცვლება, მაგრამ ტოქსიკურობა ძალიან გაიზრდება. სტრეპტოზაში მეთილის ჯგუფი გაელენას არ ახდენს ფარმაკოლოგიურ აქტივობაზე, მაგრამ მისი გარდაქმნით ოქსიჯგუფად, ტოქსიკურობა იზრდება.

სტრეპტომიცინი აღმოაჩინეს 1944 წელს აშშ (ვაქსმანმა და მისმა თანამშრომლებმა). პროდუცენტია სხივოსანი სოკო – Streptomyces griseus.

ამინოგლიკოზიდების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები კონსტანტები
1	2	3	4
Streptomycini sulfas სტრეპტომიცინის სულფატი	 $\cdot 3H_2SO_4$	ადვილად იხსნება წყალში, უხსნადია ეთანოლში, ქლოროფორმში, ეთერში. წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს	თეთრი ან თითქმის უფერო ფხვნილია. უსუნო, მწარე გემოსი, ჰიგროსკოპული, pH=4,5-6,0 λmax -275ნმ
Kanamycini monosulfas- კანამიცინის მონოსულფატი		ადვილად იხსნება წყალში, პრაქტიკულად უხსნადია ეთანოლში, ქლოროფორმში, ეთერში	თეთრი ან მოყვითალო ფერის, უსუნო ფხვნილია, ჰიგროსკოპული, ხვ. ბრ. +50-58°, λmax -275-280 ნმ, მონოსულფატისათვის $\alpha_D^{20°}$ =+121°, pH=7,5-8,5
Gentamycini sulfas- გენტამიცინის სულფატი		ადვილად იხსნება წყალში, უხსნადია ეთანოლში, წყალხსნარს სუსტი მჟავა რეაქცია აქვს	თეთრი ფხვნილია, ჰიგროსკოპული ხვბრ. +107-+121°

Amikacinum- ამიკაცინი, ო-3-ამინო-3-დეზოქსი-გლუკოპირანოზილ (1-4) –ო-(6-ამინო-6-დეზოქსი-α-D-გლუკოპირანოზილ)-2-დეზოქსისტრეპტამინი		იხსნება წყალში არ იხსნება ეთანოლში. წყალხსნარს სუსტი მჟავა რეაქცია აქვს	თეთრი ფხვნილია, უსუნო, ჰიგროსკოპული

სტრეპტომიცინს ძირითადად ღებულობენ მიკრობიოლოგიური მეთოდით. ტექნოლოგიის ძირითადი ეტაპები ისეთივეა, როგორც პენიცილინის შემთხვევაში.

ვინაიდან სტრეპტომიცინი სუფთა არ არის, მისი თანამგზავრი პროდუქტების (ოქსი, მანოზიდსტრეპტომიცინი და ნეომიცინი) დასადგენად მიმართავენ ქაღალდზე ქრომატოგრაფიის მეთოდს.

კანამიცინი გვაძლევს რეაქციას ნინჰიდრინთან, ასევე შაქრებზე მოლიშისა და ჰექსოზამინებზე ელსონ-მორგანის რეაქციას. დამახასიათებელია აგრეთვე რეაქცია ორცინთან და კონცენტრირებულ ქლორწყალბადმჟავასთან რკინის ქლორიდის თანაარსებობისას, გაცხელებისას მიიღება მწვანე შეფერილობა.

გენტამიცინის იდენტიფიკაციისათვის მიმართავენ თხელფენოვან ქრომატოგრაფიას სორბენტის დამაგრებულ ფენაზე. ლაქებს ამჟღავნებენ იოდის ორთქლში და ადარებენ სტანდარტს.

სამივე პრეპარატი გვაძლევს სულფატ-იონებისათვის დამახასიათებელ რეაქციას.

რაოდენობრივი განსაზღვრის ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებიდან სტრეპტომიცინისათვის იყენებენ მალტოლის რეაქციას, სპექტრომეტრიულად განსაზღვრავენ ოპტიკურ სიმკვრივეს ულტრაიისფერ არეში (275 ნმ-ზე მჟავა არეში და 325 ნმ ტუტე არეში).

ლიტერატურაში აღწერილია სტრეპტომიცინის განსაზღვრის პოლაროგრაფიული მეთოდი. სტრეპტომიცინში არსებული ალდეჰიდური ჯგუფი აღდგება მწვეთავ ვერცხლისწყლის კათოდზე და მიიღება

შესაბამისი პოლაროგრაფიული ტალღები. მეთოდის სირთულე იმაში მდგომარეობს, რომ სტანდარტი აბსოლუტურად სუფთა უნდა იყოს.

გენტამიცინის რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის მოწოდებულია ფოტოკოლორიმეტრიული და პოლარიმეტრიული მეთოდები. პირველი დამყარებულია გენტამიცინის უნარზე მოგვცეს შეფერილი კომპლექსი ნინჰიდრინთან ტუტე არეში.

ფარმაკოპეა სამივე პრეპარატისთვის მოითხოვს აქტიურობის განსაზღვრას ბიოლოგიური მეთოდით, აგარზე დიფუზიით შესაბამის ტესტ-მიკრობზე. ქიმიურად სუფთა ანტიბიოტიკის 1 მკგ-ს შეესაბამება 1 მ.ე.

იდენტიფიკაციის რეაქციებისა და რაოდენობრივი განსაზღვრის გარდა, ფარმაკოპეა სტრეპტომიცინის სულფატზე მოითხოვს წყალბადის მაჩვენებლის სიდიდის pH=4,5-6,0 (28% ხსნარის), სინამის, გამჭვირვალობისა და შეფერილობის განსაზღვრას. ატარებენ გამოკვლევებს ტოქსიკურობაზე, პიროგენობაზე, სტერილურობაზე და ჰისტამინის მსგავსი ნივთიერებების შემცველობაზე.

კანამიცინისთვის ატარებენ სპექტროფოტომეტრირებას ულტრაიისფერ არეში. კანამიცინს შთანთქმის მაქსიმუმები არა აქვს, მაგრამ მისი ჰიდროლიზის პროდუქტები გოგირდმჟავასთან შთანთქავენ 275-280 ნმ სიგრძის ტალღებს. კანამიცინს აქვს აგრეთვე შთანთქმის მაქსიმუმები სპექტრის ინფრაწითელ უბანში. ხვედრითი ბრუნვა ტოლია +121°.

სტრეპტომიცინი როგორც კრისტალური სახით, ისევე წყალხსნარში, უფრო მდგრადია, ვიდრე პენიცილინები. წყლიან ხსნარები მდგრადია ნეიტრალურ არეში. ანტიბიოტიკის აქტიურობა მკვეთრად ქვეითდება მჟავა არეში, ანტიბიოტიკური აქტიურობის გამომჟღავნებისთვის რეკომენდებულია ტუტე არე. სტრეპტომიცინი უფრო მდგრადია მარილის სახით. ტემპერატურული ფაქტორი გაჟღენას ახდენს სტრეპტომიცინზე, ხანმოკლე გაცხელებაც კი (100°) დაუშვებელია. ამიტომ საინექციო ხსნარებს ამზადებენ ხმარების წინ. ვინაიდან ამინოგლიკოზიდური აგებულების ანტიბიოტიკები ძლიერ ჰიგროსკოპულია, მათ ინახავენ ჰერმეტულად დახურულ, რეზინის საცობიან და ლითონის ფოლგიან ფლაკონებში. ისინი მიეკუთვნებიან ბ სიის პრეპარატებს.

სტრეპტომიცინი ეფექტურია იმ დაავადებების დროს, რომელთაც იწვევენ გრამდადებითი, გრამუარყოფითი და მჟავაგამძლე მიკრობები. სტრეპტომიცინი განსაკუთრებით ეფექტურია ტუბერკულოზური მენინგიტის დროს, გამოდის ჰერმეტულ ფლაკონებში საინიექციოდ.

კანამიცინი ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკია, იგი მოქმედებს ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის იმ შტამებზე, რომლებიც მდგრადი არიან სტრეპტომიცინის, ერითრომიცინის, ლევომიცეტინის, ტეტრაციკლინის, ნოვობიოცინის მიმართ. ანაერობულ ბაქტერიებზე, სოკოებზე, ვირუსებსა და უმარტივესებზე არ მოქმედებს.

კანამიცინსულფატს იყენებენ კუნთებში და წვეთობრივად ვენაში შესაყვანად, ასევე აეროზოლის სახით.

გენტამიცინი ერთ-ერთი ძირითადი საშუალებაა მძიმე ჩირქოვანი ინფექციის საწინააღმდეგოდ, რომელსაც იწვევს რეზისტენტული გრამუარყოფითი ფორმები. იგი მოქმედებს აგრეთვე პროტოზოებზე, ნაწლავის ჩხირზე, სალმონელებზე.

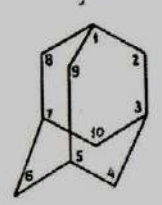
ამიკაცინის სუფლატი ერთ-ერთი ყველაზე აქტიური ანტიბიოტიკი ამინოგლიკოზიდია, ახასიათებს მოქმედების ფართო სპექტრი. იყენებენ კუნთებსა ან ვენაში შესაყვანად.

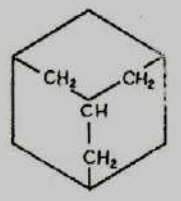
ყველა ამ პრეპარატს მაღალეფექტურობასთან ერთად ახასიათებს უარყოფითი თვისებები, რაც ვლინდება მათი ნეფრო- და ნეიროტოქსიკურ მოქმედებაში.

ალიფატური ციკლური ნაერთები

ადამანტანის ნაწარმები

ადამანტანი მიეკუთვნება ციკლოალკანების ჯგუფს. ქიმიურად იგი [3 3 1 1^{3,7}] ტრიციკლოდეკანია.





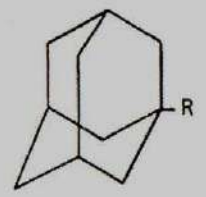
ადამანტანი თავდაპირველად ნავთობიდან იქნა მიღებული. მისი სინთეზი შესაძლებელია ენდოტეტრაჰიდროციკლოპენტადიენისგან,

რომელიც მალონმჟავას ეთერისა და ფორმალდეჰიდის კონდენსაციის პროდუქტია.

ადამანტანი ქაფურის სუსტი სუნის მქონე კრისტალური ნივთიერებაა, რომლის ლღობის ტემპერატურაა 269°.

ფარმაკოლოგიური აქტიურობით ხასიათდება L ამინოადამანტანის ნაწარმები. პირველი ცნობები მათი ვირუსების საწინააღმდეგო მოქმედების შესახებ გამოქვეყნდა 1964 წელს. შემდგომი გამოკვლევებით დადგინდა, რომ აღნიშნულ ნაერთებს ახასიათებს მოქმედების ფართო სპექტრი, – ანტიბაქტერიული, კრუნჩხვის საწინააღმდეგო, ანტისეკრეციული და სისხლძარღვების გამფართოებელი.

სამედიცინო პრაქტიკაში გამოიყენება ადამანტანის ნაწარმები: მიდანტანი, რემანტადინი და გლუდანტანი. მათი ზოგადი ფორმულაა:



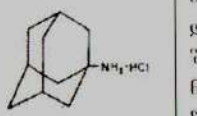
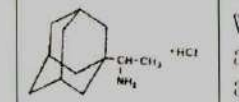
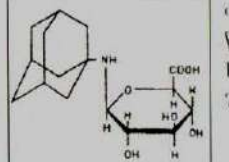
ფიზიკურად ადამანტანის ნაწარმები თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო ფერის, მწარე გემოს კრისტალური ნივთიერებებია, უსუნო (რემანტადინი) ან სუსტი სუნისა (მიდანტანი). პრეპარატების იდენტიფიკაციას ახდენენ მათი ფიზიკური კონსტანტების განსაზღვრით.

ადამანტანის ნაწარმების იგივეობის დადგენას ახორციელებენ ქიმიური რეაქციების საშუალებითაც. მიდანტანის მოლეკულაში ამინოჯგუფის არსებობას ადგენენ ნატრიუმის ტუტესთან დუღილის დროს გამოყოფილი ამიაკის საშუალებით. ამიაკი ფერს უცვლის წითელი ლაკმუსის ქაღალდს. მიდანტანის ფუძის – L-ამინოადამანტანის იდენტიფიკაცია ხდება 2-ნიტროინდანდიონ-1,3-თან მოქმედების დროს მოყვითალო ფერის ნალექი წარმოიქმნება.

რემანტადინის ხსნარი ნატრიუმის ნიტროპრუსიდთან ურთიერთქმედებით აცეტონისა და ნატრიუმის კარბონატის თანაობისას ღებულობს მელნისფერ შეფერილობას.

მიდანტანისა და რემანტადინის მოლეკულაში ქლორიდ-იონის დასადგენად ატარებენ შესაბამის რეაქციას ვერცხლის ნიტრატთან.

ადამანტანის ნაწარმთა აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური ფორმულა	ხსნადობა, წყალ-ხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Midantanum- მიდანტანი, L-ამინოადამანტანის ჰიდროქლორიდი		იხსნება წყალში და ქლოროფორმში ადვილად იხსნება ეთანოლში, წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს	მწარე გემოსი და სუსტი სუნის მქონე თეთრი კრისტალური ფხვნილია
Remantadinum- რემანტადინი, α-მე-თილ-L-ადამანტილმე-თილამინის ჰიდროქლორიდი		ძნელად იხსნება წყალში, იხსნება ეთანოლში, ადვილად იხსნება ქლოროფორმში	მწარე გემოს, უსუნო კრისტალური ფხვნილია. წყალხსნარის pH=4,5-6,5
Gludantanum- გლუდანტანი, L-ამინოადამანტანის (მიდანტანის) გლუკურონიდი		ძნელად იხსნება წყალში, მცირედ ხსნადია ეთანოლში	თეთრი ან მოყვითალო ფერის კრისტალური ფხვნილია

ფარმაკოპეა ითვალისწინებს ადამანტანის ნაწარმების შემოწმების სიწმინდეზე. მიდანტანისა და რემანტადინისთვის რეგლამენტებულია გამოშრობისას წონაში დანაკარგი (არა უმეტეს 0,5%-სა), სულფატური ნაცრისა (0,1%) და მძიმე მეტალების შემცველობა (არა უმეტეს 0,001%-სა), ხსნარის გამჭვირვალობა და შეფერილობა. საჭიროა მიდანტანის მჟავიანობისა და ტუტიანობის დადგენა, ხოლო რემანტადინისთვის – ამონიუმის ქლორიდის (არაუმეტეს 0,1%-სა) და სხვა მინარევების შემცველობის დადგენა. ამ უკანასკნელს ახორციელებენ თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდის გამოყენებით სილუფოლის ფირფიტაზე (გამხსნელთა სისტემა – ქლოროფორმი-ეთერი 25:5). ქრომატოგრამაზე უნდა იყოს მხოლოდ ერთი ლაქა.

მიდანტანსა და რემანტადინს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ სხვა ორგანული ფუძეების ჰიდროქლორიდების მსგავსად უწყლო არეში

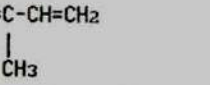
ტიტრის მეთოდით ყინულოვანი ძმარმჟავას თანაობისას. გატიტრის დროს აუცილებლად ამატებენ ვერცხლისწყლის (II) აცეტატს. ტიტრანტად გამოყენებულია ქლორმჟავის 0,1 მოლ ხსნარი (ინდიკატორი – კრისტალ იისფერი).

ადამანტანის წარმოებული სამკურნალო საშუალებები მიეკუთვნება ბ სიის პრეპარატებს. მათ ინახავენ სინათლისგან დაცულ ადგილზე, რათა დაშლის საშიშროება აცილონ.

მიდანტანი სამედიცინო პრაქტიკაში გამოყენებულია პარკინსონიზმის სამკურნალოდ. რემანტადინს ვირუსების საწინააღმდეგო მოქმედების გამო იყენებენ გრიპის მკურნალობის დროს. გლუდანტანს იყენებენ მიდანტანის მსგავსად, განსაკუთრებით ეფექტურია იგი ნეიროლეპსური და ტრავმისშემდგომი პარკინსონიზმის დროს. გარდა ამისა, გლუდანტანს უნიშნავენ ვირუსების საწინააღმდეგო საშუალებად ადენოვირუსული კონიუნქტივიტის და ეპიდემიური კერატოკონიუქტივიტის დროს.

ტერპენები

ტერპენები ეწოდება ნახშირწყალბადებს და მათ ჟანგაბადშემცველ ნაწარმებს, რომლებსაც შეიცავს ეთერზეთები და წიწვოვანი მცენარეების ფისები. მათი მოლეკულები შედგება ერთმანეთთან დაკავშირებული იზოპრენის ნაშთების სხვადასხვა რაოდენობისგან:

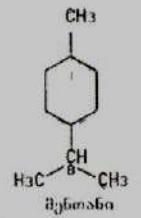


ამიტომ ტერპენების ზოგადი ფორმულა ასეთია: $(C_5H_8)_n$. ტერპენები შეიძლება იყოს ციკლური ან აციკლური აგებულების. ციკლურ ტერპენებს შორის არჩევენ მონოციკლურს – $C_{10}H_{16}$, სესქვიტერპენებს – $C_{15}H_{24}$, დიტერპენებს – $C_{20}H_{32}$, ტრიტერპენებს – $C_{30}H_{48}$ და პოლიტერპენებს – $(C_5H_8)_n$. ციკლურ ტერპენებს შეიძლება ჰქონდეთ მონო- და ბიციკლური აგებულება. ციკლთან დაკავშირებული ფუნქციური ჯგუფების მიხედვით ტერპენების ნაწარმებში არჩევენ სპირტებს, ალდეჰიდებს, კეტონებს, მჟავებს, ჰალოგენნაწარმებს და ა.შ.

ტერპენების სინთეზისა და ქიმიური სტრუქტურის დასადგენად პირველი გამოკვლევები ჩაატარა ფარმაცევტმა კინდმა 1803 წელს, რომლის შედეგადაც სკიპიდრისგან მიიღო ბორნილქლორიდი.

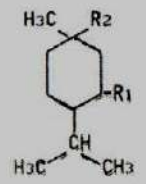
დიდი მნიშვნელობა ჰქონდა სამამულო მეცნიერთა კვლევას ტერპენების ქიმიის შესწავლაში. ა. ბუტლეროვმა შეისწავლა ეთერზეთების ქიმიური შედგენილობა. XX საუკუნის დასაწყისში ე. ვაგნერმა დაადგინა პინენის, კამფენის, ტერპინისა და სხვა ტერპენების აგებულება.

მონოციკლური ტერპენებიდან ფარმაკოპეაში შეტანილია მენთოლი, ვალიდოლი და ტერპინჰიდრატი. ქიმიურად ისინი ჰიდროარომატული ნახშირწყალბადის – მენთანის ნაწარმებია:



მენთანი

მონოციკლური ტერპენების ზოგადი ფორმულა შემდეგნაირად გამოისახება:

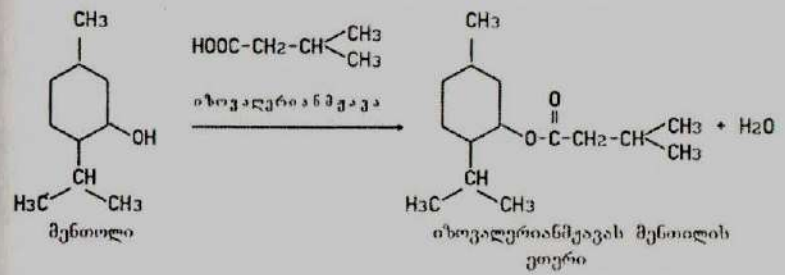


მენთოლი მენთანის მეორადი სპირტია (მენთანოლ-3). იგი შეიძლება განვიხილოთ აგრეთვე, როგორც ციკლოჰექსანის ნაწარმი. ვალიდოლი მენთანის ხსნარია იზოვალერიანმჟავას მენთილის ეთერში, ხოლო ტერპინჰიდრატი – მენთანის ორატომიანი სპირტი (α-მენთანდიოლ 1,8).

მენთოლის მიღება ხორციელდება პიტნის სხვადასხვა სახეობაში შემავალი პიტნის ზეთისგან ან სინთეზური გზით. პიტნის ზეთი შეიცავს 40-დან 80%-მდე მენთოლს.

სინთეზურად მიიღება მენთოლის რაცემატი, განსხვავებით ბუნებრივი L-მენთოლისაგან.

ვალიდოლის შემადგენლობაში შემავალი იზოვალერიანმჟავას მენთილის ეთერის სინთეზი ეთერიფიკაციის რეაქციას ემყარება:



მენთოლი

იზოვალერიანმჟავას მენთილის ეთერი

შემდეგ, მიღებულ იზოვალერიანმჟავას მენთილის ეთერში ხსნიან მენთოლს 25%-იანი ხსნარის მიღებამდე.

ტერპინჰიდრატის მისაღებად საწყისი ნივთიერების სახით იყენებენ სკიპიდარს, რომლის ძირითადი კომპონენტია პინენი. სკიპიდარის ფრაქციული გამოხდის დროს გამოყოფენ 155-161° დუღილის ტემპერატურის მქონე პინენის ფრაქციას.

მონოციკლური ტერპენების იდენტიფიკაციისთვის ფიზიკურ კონსტანტებს საზღვრავენ. მენთოლი და ტერპინჰიდრატი კრისტალური ნივთიერებებია, მაგრამ მენთოლს ახასიათებს პიტნის სუნი და გემო. ვალიდოლი აგრეგატული მდგომარეობით სითხეა.

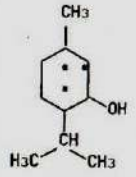
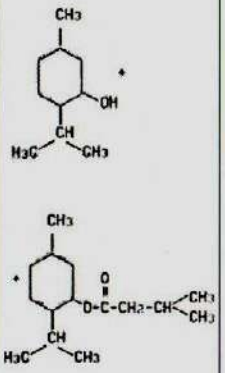
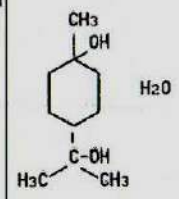
მენთოლის მოლეკულაში სამი ასიმეტრიული ნახშირბადის ატომის შემცველობა განაპირობებს რვა ოპტიკური იზომერის არსებობას (ორ-ორი მენთოლის, ნეომენთოლის, იზომენთოლისა და ნეოიზომენთოლის იზომერი). ფარმაკოპეული პრეპარატი ბუნებრივი მარცხნივბრუნავი L-მენთოლია. ამიტომ პოლარიმეტრიულ ანალიზს განსაკუთრებული ინფორმაციული მნიშვნელობა აქვს. $\alpha_D^{20°}$ უნდა იყოს -49-51°-ის ფარგლებში.

ჩვეულებრივ ტემპერატურაზე მენთოლი აქროლადია. მას ახასიათებს ჟეტექტიური ნარევების წარმოქმნის უნარი ჭფურის, ფენოლის, თიმოლის, რეზორცინის და ქლორალჰიდრატის თანაბარ რაოდენობასთან გასრესის დროს.

ტერპინჰიდრატი ადვილად აქროლადია, 100°-ზე ნელი გაცხელებით და შემდგომი გაცივების დროს წარმოქმის ნემსისებურ კრისტალებს, 115-117°-მდე სწრაფი გაცხელების დროს ტერპინჰიდრატი ლღვება და წყლის მოლეკულის დაკარგვით გარდაიქმნება ტერპენად, რომელიც 102-103° ლღობის ტემპერატურის მქონე თეთრი კრისტალური მასაა.

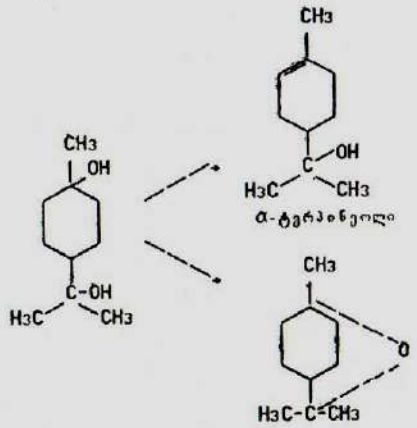
ცხრილი 37

მონოციკლური ტერპენების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალ-ხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Mentholum- მენთოლი, L-2-იზოპროპილ-5-მეთილციკლო-პექსანოლ-1		ძალიან მცირედ იხსნება წყალში, ძალიან ადვილად – ეთერში, ქლორმჟავასა და ეთანოლში	პიტნის ძლიერი სუნისა და მოწყინავი გემოს უფერო კრისტალებია ლღ. ტემპ. -41-44°, ხვ. ბრ. 49-დან -51°-მდე
Validolum- ვალიდოლი, მენთოლის ხსნარი იზოვალერიანმჟავას მენთილის ეთერში		პრაქტიკულად არ იხსნება წყალში, ძალიან ადვილად იხსნება ეთანოლში	მენთოლის სუნის მქონე უფერო გამჭვირვალე ზეთისებრი სითხე. სიმკვრივე 0,894-0,907
Terpinum hydratum ტერპინჰიდრატი, პ-მენთანდიოლ-1,8		მცირედ ხსნადია წყალში, ქლოროფორმში, ძნელად იხსნება მდუღარე წყალში, იხსნება ეთანოლში	უფერო გამჭვირვალე კრისტალები ან თეთრი კრისტალური ფხვნილი, უსუნო, მწარე გემოსი, ლღ.ტემპ. 115-117°

მონოციკლური ტერპენების იგივეობის დასადგენად გამოიყენება სხვადასხვა ქიმიური რეაქციები – მენთოლისა და ვალიდოლის იგივეობის დასადგენად ფარმაკოპეა ითვალისწინებს კონცენტრებულ გოგირდმჟავასთან რეაქციას ვანილინის თანაობისას. შეინიშნება ყვითელი შეფერილობის წარმოქმნა, რომელიც წყლის დამატებით გადადის ეოლოსფერ-წითელში (თიმოლი აღნიშნულ რეაქციას არ იძლევა).

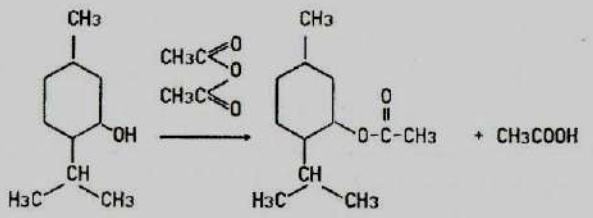
ტერპინჰიდრატზე კონცენტრებული გოგირდმჟავის დამატებისას ხსნარი იმღვრევა და შეიგრძნობა დეჰიდრატაციის სხვადასხვა პროდუქტების – ტერპინეოლის, ცინეოლის (ევკალიპტოლის) და სხვ. დამახასიათებელი სუნი:



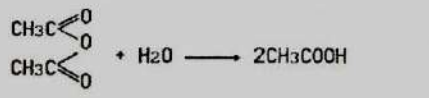
ცინეოლი (ევკალიპტოლი)

გარდა ამისა, ტერპინჰიდრატი წარმოქმნის შეფერილ ნაერთებს რკინის (III) სულფატის ხსნართან მისი ნარევის აქროლების დროს, ფაილაზე მიიღება წითელი, იისფერი და მწვანე ლაქები. ნაშთზე ბენზოლის დამატებით უკანასკნელი იღებება ლურჯ ფრად.

ფარმაკოპეა ითვალისწინებს მხოლოდ მენთოლის და ვალიდოლის რაოდენობრივ განსაზღვრას. მენთოლის განსაზღვრა ემყარება მის აცეტილირებას ძმრის ანჰიდრიდით უწყლო პირიდინის თანაობისას. ჭარბ ძმრის ანჰიდრიდს წყლით გადაიყვანენ ძმარმჟავაში და ტიტრაჟენ 0,5 მოლ ნატრიუმის ტუტის ხსნარით ინდიკატორ ფენოლფტალეინის დამატებით:

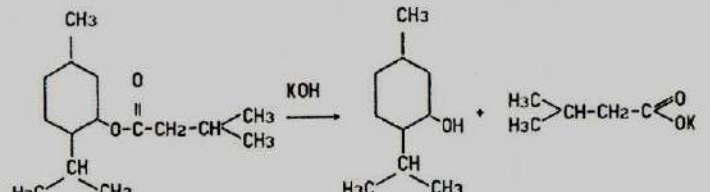


მენთოლი ძმარმჟავას მენთილის ეთერი





ვალიდოლში იზოვალერიანმჟავას მენთილის ეთერის შემცველობას ფარმაკოპეის მიხედვით ანგარიშობენ 1 მოლ კალიუმის ჰიდროქსიდის სპირტიანი ხსნარით გასაპონიფიკაციის რეაქციის საფუძველზე. რეაქცია მიმდინარეობს ხსნარის დუღილისას 5 საათის განმავლობაში უკუმაცივრით:



იზოვალერიანმჟავას მენთილის ეთერი მენთოლი იზოვალერიანმჟავას კალიუმის მარილი

ჭარბ კალიუმის ჰიდროქსიდს ტიტრავენ 0,5 მოლ ქლორწყალბადმჟავით ინდიკატორ ფენოლწითელის თანაობისას. ვალიდოლი უნდა შეიცავდეს 68,5-75%-მდე იზოვალერიანმჟავას მენთილის ეთერს.

ტერპინჰიდრატს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ კოლორიმეტრიული მეთოდით, რომელიც დამყარებულია ჰიდრატირებული პრეპარატის აღმდგენელ თვისებაზე ფოსფორვოლფრამმჟავას მიმართ.

მონოციკლური ტერპენების სამკურნალო პრეპარატებს ინახავენ კარგად მოხუფულ ჭურჭელში გრილ ადგილას. ამ პირობების დაცვა აცილებელია, რადგან მენთოლი და ვალიდოლი აქროლადია ოთახის

ტემპერატურაზეც კი, ხოლო ტერპინჰიდრატი მშრალ, თბილ ჰაერზე წყლის მოლეკულას კარგავს.

მენთოლი გამოყენებულია როგორც გარეგანი დამამშვიდებელი, ტკივილგამაყუჩებელი და ანტისეპტიკური საშუალება, ნევრალგიის, მიალგიის ართრალგიის, ზედა სასუნთქი გზების ანთებითი პროცესის დროს სპირტიანი ან ზეთიანი ხსნარის სახით. შიგნით მისაღებად მენთოლი გამოყენებულია სტენოკარდიის შეტევის საწინააღმდეგოდ, დამამშვიდებელ და გვირგვინოვანი სისხლძარღვების გამფართოებელ საშუალებად. მენთოლს შეიცავს სხვადასხვა კომბინირებული წამლის ფორმა, როგორიცაა: პექტუსინის ტაბლეტები, მენოვაზელინი, ვალოკორდინის წვეთები, გეგკამენის მალამო, აეროზოლი კამფომენი, ინგაკამფი, ევკამონის მალამო, კბილის წვეთები და სხვ.

ვალიდოლი ფარმაკოლოგიური მოქმედებით მენთოლს ემსგავსება. მას ახასიათებს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე დამამშვიდებელი მოქმედება, აგრეთვე ზომიერი, რეფლექსური სისხლძარღვების გამფართოებელი მოქმედება.

ტერპინჰიდრატი გამოყენებულია ამოსახველებელ საშუალებად ქრონიკული ბრონქიტის დროს. მრქწველობა უშვებს აგრეთვე ტერპინჰიდრატის კომბინირებულ ტაბლეტებს ნატრიუმის ჰიდროკარბონატთან ერთად.

ბიციკლური ტერპენები

ბიციკლური ტერპენების ჯგუფის სამკურნალო საშუალებათაგან აღსანიშნავია ქაფური, ბრომქაფური, სულფოქაფურმჟავა და სულფოკამფოკაინი. ესენი ნახშირწყალბად კამფანის (ბორნილანის) ნაწარმებია:



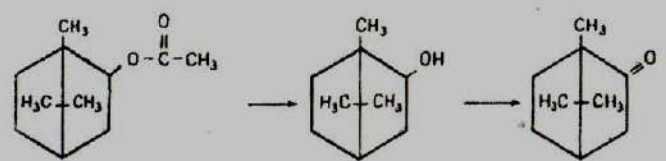
კამფანი

ქაფური კამფანის ბიციკლური კეტონია, ბრომქაფური კი – ქაფურის მონობრომნაწარმი.

ქაფურის მოლეკულაში შემცველი ასიმეტრიული ნახშირბადის ატომი განაპირობებს მისი სამი ოპტიკური იზომერის არსებობას: მარჯვნივმბრუნავი D-ქაფური, მარცხნივმბრუნავი L-ქაფური და რაცემატი ქაფური. უკანასკნელ წლებამდე მიაჩნდათ, რომ თერაპიული აქტივობა ახასიათებს მხოლოდ D-ქაფურს, მაგრამ შემდეგ დადგინდა L-ქაფურისა და რაცემატის აქტიურობაც.

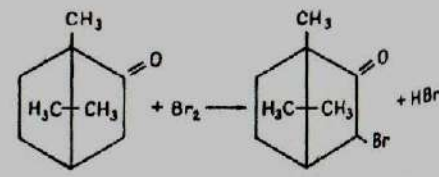
ბუნებრივ მარჯვნივმბრუნავ ქაფურს ღებულობენ ქაფურის ხისგან. დაქუცმაცებული მერქნიდან წყლის ორთქლით გამოხდიან ქაფურს, ხოლო შემდეგ მას წმინდავენ და წურავენ წნეხის საშუალებით. ბუნებრივი ნედლეული არ აკმაყოფილებდა მოთხოვნას ქაფურზე, რის გამოც მეცნიერებმა მისი სინთეზის გზები შეიმუშავეს.

პროფ. ნ. ვერშინინმა დაამუშავა სინთეზური L-ქაფურის მიღების მეთოდი. სინთეზის საწყისი პროდუქტია სოჭის ეთეროვანი ზეთი, რომელსაც გამოხდიან სოჭის გირჩებისგან წყლის ორთქლის საშუალებით. სოჭის ეთეროვანი ზეთის შემადგენლობა რთულია. იგი შეიცავს დაახლოებით 30-40% ბორნილაცეტატს, 10-20% კამფენს, 10% პინენს და სხვა ნივთიერებას. ფრაქციული გამოხდით 180° ტემპერატურაზე ზემოთ გამოყოფენ ბორნილაცეტატის შემცველ სოჭის ეთეროვანი ზეთის ფრაქციას. შემდეგ ახდენენ ბორნილაცეტატის გასაპონიფიკაციას ნატრიუმის ჰიდროქსიდის დამატებით და, ბოლოს ჟანგავენ აზოტმჟავის ან ქრომოვანი ნარევის საშუალებით ქაფურის წარმოქმნამდე:



ბორნილაცეტატი ბორნეოლი ქაფური

ბრომქაფურის მისაღებად ახდენენ ქაფურის ბრომირებას ქლოროფორმის ან ქლორალჰიდრატის არეში. შემდეგ გამხსნელს გადადენიან, ხოლო ბრომქაფურს გადააკრისტალებენ:



ქაფურის სულფომჟავა, ქაფურის ნაერთია გოგირდმჟავასთან, ხოლო სულფოკამფოკაინი ხსნარია ქაფურის სულფომჟავას და ფუძე ნოვოკაინის.

ბიციკლური ტერპენების იგივეობას ადგენენ მათი ფიზიკური კონსტანტების განსაზღვრით. ქაფური, ბრომქაფური და ქაფურის სულფომჟავა ნორმალებრივ პირობებში მყარი კრისტალური ნივთიერებებია, ხოლო სულფოკამფოკაინი – სითხე. ქაფურსა და ბრომქაფურს აქვს დამახასიათებელი სუნი და მომწარო, მომჟინავი გემო, თუმცა ბრომქაფურს იგი უფრო სუსტად აქვს გამოხატული. პრეპარატები განსხვავდება ერთმანეთისგან ხსნადობითაც. ქაფურის სულფომჟავას მოლეკულაში შემცველი სულფოჯგუფი განაპირობებს მის ადვილად ხსნადობას წყალსა და ეთანოლში.

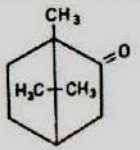
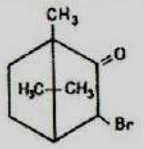
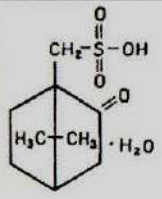
ფარმაკოპეით დაშვებულია სამედიცინო პრაქტიკაში ქაფურის იზომერების გამოყენება. სინთეზური რაცემატული ქაფური, რომლის ლღობის ტემპერატურაა 171-178°, ხვედრითი ბრუნვა კი +1-დან –1°-მდე (10%-იანი ხსნარი ეთანოლში), გამოყენებულია გარეგანი ხმარებისთვის.

საინიექციოდ იყენებენ მარჯვნივმბრუნავ ქაფურს გახსნილს ზეთში.

ქაფურს მენთოლის მსგავსად აქვს ემტექტიკური ნარევების წარმოქმნის უნარი ფენოლთან, მენთოლთან, თიმოლთან და ქლორალჰიდრატთან. ამიტომ ასეთი ნარევები წამლის ფორმებში შეუთავსებელია ფიზიკურად.

ცხრილი 38

ბიციკლური ტერპენების აგებულება და თვისებები

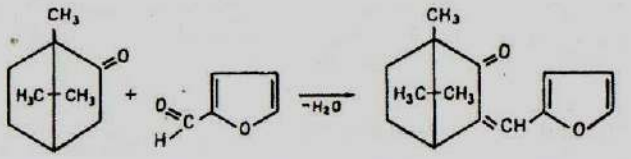
ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Camphora-ქაფური		მცირედ ხსნადია წყალში, ადვილად იხსნება ეთანოლში, ეთერში, ქლოროფორმში, ცხიმოვან და ეთერზეთებში, წყალხსნარს ნეიტრალური რეაქცია აქვს	თეთრი ნატეხები ან უფერო კრისტალური ფხვნილია. აქვს ძლიერი დამახასიათებელი სუნი. ლღ. ტემპ. 174-180°, ხვ. ბრ. +41-დან +44°-მდე, მარცხნივ მბრუნავის -39-დან -44°-მდე
Bromcamphora-ბრომქაფური		ძალიან მცირედ იხსნება წყალში ადვილად იხსნება ეთერში ეთანოლში და ქლოროფორმში	უფერო რისტალები ან თეთრი კრისტალური ფხვნილია, ქაფურის დამახასიათებელი სუნითა და გემოთი ლღ. ტემპ. 74-76°
Acidum sulfocamphoratum-სულფოქაფურის მჟავა		ძალიან ადვილად იხსნება წყალსა და ეთანოლში, მცირედ ხსნადია ეთერში, წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს	თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო კრისტალური ფხვნილია. ლღ. ტემპ. 192-195° ხვ.ბრ. -20-დან 24°-მდე
Sulfocamphocainum 10% pro injectionibus-სულფოკამფოკაინის 10%-იანი საინიექციო ხსნარი	49,6 გ ქაფურის სულ-ფომჟავა, 50,4გ ნოვოკაინის ფუძე და საინიექციო წყალი ლ-მდე	წყალში იხსნება ნაწილობრივ, ხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს	თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო გამჭვირვალე სითხე, წყალხსნარს pH=4,2-5,8

ქაფური ადვილად ქროლდება ოთახის ტემპერატურაზე და ჭურჭლის ზედა ნაწილში წარმოქმნის კრიტალურ სუბლიმატს.

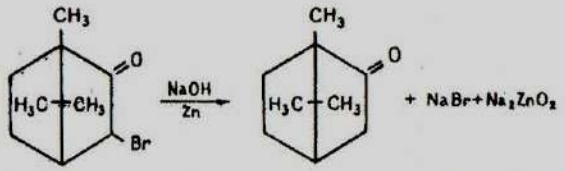
ბრომქაფურის ლღობის ტემპერატურის დაქვეითება ქაფურთან შედარებით 100°-ით ბრომის ატომის შეყვანით არის განპირობებული.

ბიციკლური ტერპენების იდენტიფიკაციისთვის გამოიყენება სხვადასხვა ქიმიური რეაქცია, რომლებიც ფუნქციური ჯგუფების აღმოჩენასთან არის დაკავშირებული.

ქაფური ალდეჰიდებთან ურთიერთქმედების დროს წარმოქმნის შეფერილ პროდუქტებს: ფურფურალთან იგი იძლევა ლურჯ-იისფერ შეფერვას, ხოლო ბენზალდეჰიდთან – წითელს:



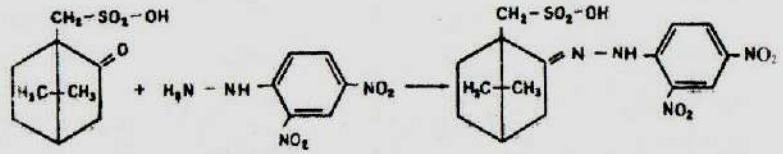
ბრომქაფურში ბრომის შემცველობის დადგენისთვის იგი გადაჰყავთ იონურ მდგომარეობაში, ამისთვის ბრომქაფურს აცხელებენ 1-2 წუთის განმავლობაში თუთიის მტვრის და ნატრიუმის ჰიდროქსიდის თანაობისას:



მიღებულ ხსნარს ფილტრავენ და ფილტრატში ქლორამინთან რეაქციით ადგენენ ბრომიდ-იონებს.

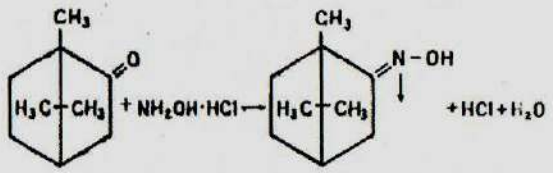
ქაფურის სულფომჟავას იგივეობის დადგენის დროს მასში სახლერავენ სულფო- და კეტოჯგუფებს. პრეპარატს შლიან ნატრიუმის კარბონატისა და ნიტრატის ნარევთან გახურებით, შემდეგ ამუშავებენ კონცენტრირებული ქლორწყალბადმჟავით. ამ დროს წარმოქმნილ სულფატ-იონს დაადგენენ ბარიუმის ქლორიდის დამატებით.

კეტოჯგუფზე რეაქციას ატარებენ პრეპარატზე 2,4-დინიტროფენილჰიდრაზინის დამატებით. ამ დროს წარმოიქმნება მოყვითალო-ნარინჯისფერი ნალექი, რომელიც ჰიდრაზონის შესაბამისი ნაწარმია.



სულფოკამფოკაინი იძლევა ანალოგიურ რეაქციებს სულფო- და კეტოჯგუფებზე. გარდა ამისა, პრეპარატში ამოწმებენ პირველადი არომატული ამინოჯგუფის შემცველობას. ამისათვის სულფოკამფოკაინზე მოქმედებენ ნატრიუმის ჰიდროქსიდით, გამოიყოფა ფუძე ნოვოკაინის ზეთისებრი ფენა, რომელსაც წვლილავენ ქლოროფორმით, ქლოროფორმს ააორთქლებენ და პირველად ამინოჯგუფს დაადგენენ დიაზორეაქციით. უნდა წარმოიქმნას ალუბლისფერ-წითელი შეფერილობა ან ნარინჯისფერ-წითელი ნალექი.

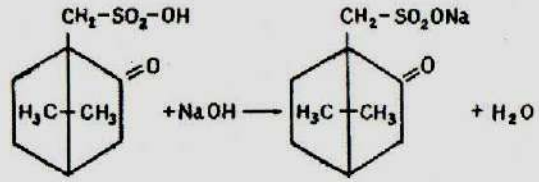
ბიციკლურ ტერპენებს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ სხვა-დასხვა მეთოდით. ფარმაკოპეა არ ითვალისწინებს ქაფურის რაოდენობრივ განსაზღვრას, მაგრამ იგი შეიძლება ჩაატარონ ქაფურის მოლეკულაში არსებული კეტოჯგუფის ჰიდროქსილამინთან ან ჰიდრაზინებთან ურთიერთქმედების რეაქციის საფუძველზე. ამისათვის ქაფურს ამატებენ გარკვეული რაოდენობით ჰიდროქსილამინის ჰიდროქლორიდს. რეაქციის შედეგად მიიღება წყალში უხსნადი ოქსიმი, რომელსაც განსაზღვრავენ გრავიმეტრიულად. გარდა ამისა, შეიძლება ქლორწყალბადმჟავას გატიტვრა ნატრიუმის ჰიდროქსიდის ტიტრაციი ხსნარით:



ბრომქაფურს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ მის მოლეკულაში არსებული ბრომის მიხედვით, ამისათვის პრეპარატს ადუღებენ 30 წუთის განმავლობაში 30%-იანი კალიუმის ჰიდროქსიდის და თუთიის

ფტერის ნარევში, რის შემდეგ არგენტომეტრიულად განსაზღვრავენ წარმოქმნილ კალიუმის ბრომიდს.

ქაფურის სულფომჟავას რაოდენობას რაოდენობრივად განსაზღვრავენ ნეიტრალიზაციის მეთოდით წყლიან არეში (ინდიკატორი ფენოლფტალეინი):



სულფოკამფოკაინში რაოდენობრივად განსაზღვრავენ ცალ-ცალკე ქაფურ-სულფომჟავას ნეიტრალიზაციის მეთოდით, ფუძე ნოვოკაინს კი – ნიტრიტომეტრიულად.

ფარმაკოპეა ითვალისწინებს ბიციკლური ტერპენების სამკურნალო საშუალებათა შემოწმებას სიწმინდეზე. ქაფური არ უნდა შეიცავდეს წყალსა და ზეთს, სხვა ორგანულ მინარევებს, მისი ხსნარი ეთანოლში უნდა იყოს გამჭვირვალე და უფერო, ხოლო არააქროლადი ნაშთი არ აღემატებოდეს 0,05%-ს, ბრომქაფური მოწმდება ნეიტრალობაზე, მასში რეგლამენტებულია ჰალოგენების და სულფატური ნაცრის შემცველობა.

ბიციკლური ტერპენების პრეპარატებს უნდა ინახავდნენ განცალკევებით კარგად თავდახურულ ჭურჭელში. ქაფური ადვილი აქროლადობის გამო უნდა ინახებოდეს გრილ ადგილზე. ბრომქაფური სინათლეზე არასტაბილურია, შეიძლება დაიშალოს და ბრომი გამოიყოს, ამიტომ მას ინახავენ მუქი ფერის ჭურჭელში. ქაფურის სულფომჟავა სტაბილურია გრილ და ბნელ ადგილას შენახვის შემთხვევაში. სულფოკამფოკაინი არამდგრადი სამკურნალო საშუალებაა. შენახვის დროს იგი თანდათან იშლება – დიეთილამინოეთანოლი, პარა-ამინობენზოესმჟავა და ანილინი წარმოიქმნება. პრეპარატს ინახავენ ბნელ ადგილზე, 25°-ზე ნაკლებ ტემპერატურაზე.

სამედიცინო პრაქტიკაში იყენებენ ბიციკლური ტერპენების სხვადასხვა წამლის ფორმას. ქაფური ადგილობრივი ხმარების დროს იწვევს გამღიზიანებელ და სუსტ ანტისეპტიკურ მოქმედებას, რის გამოც ფართოდ არის გამოყენებული რევმატიზმისა და სხვა ანთებითი

მოვლენების სამკურნალოდ. ქაფურს ახასიათებს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე მასტიმულირებელი ზეგავლენა და კარდიოტონური მოქმედება. ამის გამო პრეპარატს იყენებენ გულის მწვავე და ქრონიკული უკმარისობის, კოლაფსის, სუნთქვის ცენტრის დათრგუნვის დროს.

ბრომქაფურს სხვა ბრომიდების მსგავსად ახასიათებს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე დამამშვიდებელი მოქმედება. ბრომის ატომის შეყვანა ქაფურის მოლეკულაში აძლიერებს კეტონური ჯგუფის დამამშვიდებელ მოქმედებას, ტერპენებისაგან განსხვავებით, ბრომქაფურს ფართოდ იყენებენ ნევრასთენიის, გულის ნეკროზის და სხვა დაავადებათა სამკურნალოდ.

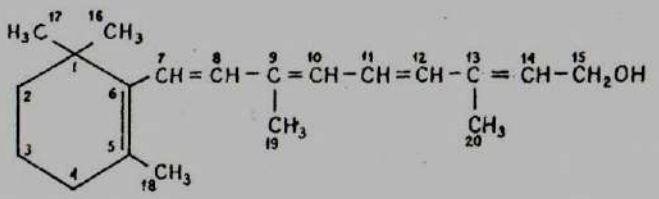
სულფოკამფოკაინის ფარმაკოლოგიური მოქმედება ქაფურის მსგავსია, მაგრამ მისი ხსნადობა უკეთესია, რაც აადვილებს შეწოვას კანქვეშ და კუნთებში. სულფოკამფოკაინი გამოიყენება გულის მწვავე უკმარისობის და კარდიოგენული შოკის დროს. შეიძლება მისი შეყვანა ვენაში (წვეთოვანის გზით). აკრძალულია პრეპარატის გამოყენება ნოვოკაინის მიმართ იდიოსინკრაზიის დროს. მრეწველობა უშვებს სულფოკამფოკაინის 10%-იან ხსნარს.

ტეტრატერპენები

ციკლოჰექსენილიზოპრენოიდული ვიტამინები, ანუ რეტინოლები შედგება ნახშირბადის 20 ატომისგან. მათი მოლეკულები შეიცავს ტრიმეთილციკლოჰექსენის ციკლს, რომელიც დაკავშირებულია ტეტრაენოლურ ჯაჭვთან და მთავრდება სპირტული ან ალდეჰიდის ჯგუფით.

ჯერ კიდევ 1892 წელს გამოაქვეყნეს მოსაზრება, რომ ცხიმოვანი შიმშილის შედეგად ვითარდება ქათმის სიბრმავე. აღმოჩნდა, რომ სასიცოცხლო პროცესების ნორმალური მიმდინარეობისთვის აუცილებელია ცხიმში ხსნადი A ფაქტორი. კეების რაციონში კარაქის, რძის, კვერცხისა და თევზის ქონის შეტანით ქათმის სიბრმავე, ანუ ქსეროფთალმია იკურნება.

რეტინოლი (აქსეროფტოლი, A ვიტამინი), 9,13-დიმეთილ-7– (1,1,5-ტრიმეთილციკლოჰექსენ-5-ილ-6)-ნონატეტრაენ-7,9,11,13-ოლ-15. 1,1,5 ტრიმეთილ-ციკლოჰექსენ-5-ილ-6 ციკლს ეწოდება β-იონონი. რეტინოლის ფორმულა შემდეგნაირად გამოისახება:

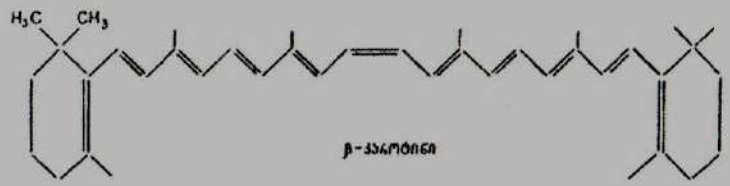


რეტინოლი ერთ-ერთი პირველია შესწავლილ ვიტამინთაგან, იგი მიიღეს 1909 წელს თევზის ღვიძლისგან. 1928 წელს ეიღერმა დააღგინა ზოგიერთ მცენარეში პროვიტამინული აქტივობის მქონე ნივთიერებების შემცველობა.

პროვიტამინები ადამიანის ორგანიზმში ფერმენტების (კაროტინაზის) ზეგავლენით გარდაიქმნება ვიტამინად.

A ვიტამინის პროვიტამინებია α, β და γ–კაროტინები.

კაროტინების მოლეკულები შედგება ერთმანეთთან ნახშირბადის 22 ატომის ჯაჭვით დაკავშირებული ტრიმეთილციკლოჰექსენილის ციკლებისგან:



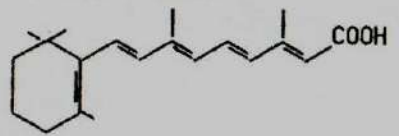
კაროტინებს შეიცავს სტაფილო, ჭინჭარი და სხვა მცენარეების ნაყოფი, ხილი.

პროვიტამინებისგან ვიტამინები წარმოიქმნება კუჭ-ნაწლავში, ღვიძლში. ყველაზე დიდი რაოდენობით რეტინოლი წარმოიქმნება β-კაროტინისგან. ეს განპირობებულია მის მოლეკულაში β-იონონის ორი ციკლის არსებობით, რომელთა გახლეჩის შედეგად რეტინოლის ორი მოლეკულა მიიღება.

რეტინოლის მოლეკულაში ასიმეტრიული ნახშირბადის ატომების არსებობა განაპირობებს მის ოპტიკურ იზომერიას. ცნობილია ექვსი

სტერეოზიომერი, ბუნებრივი რეტინოლი ტრანს-იზომერია. A ვიტამინური აქტიურობა ახასიათებს ცის-იზომერსაც.

თევზის ღვიძლი, რეტინოლის გარდა, შეიცავს A ვიტამინური აქტიურობის სხვა ნივთიერებებსაც. 1947 წელს ზოგიერთი თევზის ღვიძლში აღმოაჩინეს რეტინოლის ცის-იზომერი – ნეოვიტამინი A. მისი აქტიურობა რეტინოლის აქტიურობაზე 15%-ით ნაკლებია. თევზის ქონიდან ე. ლედერერის და ვ. როზანოვის მიერ გამოყოფილი იქნა დეჰიდრორეტინოლი. მისი აღნაგობა განსხვავდება რეტინოლისგან β-იონონის ციკლის 3-4 მდგომარეობაში ორმაგი ბმის არსებობით. იგი რეტინოლზე 2-3-ჯერ ნაკლებად აქტიურია. ზვიგენის ღვიძლიდან გამოყოფილია A_3 ვიტამინი, რომელიც აქტიურობით რეტინოლის მსგავსია, მაგრამ აქვს განსხვავებული ულტრაიისფერი სპექტრი. რეტინოლის აქტიურობის 2/3 ახასიათებს სინთეზურად მიღებულ ვიტამინ A-მჟავას, რომელიც რეტინოლისგან განსხვავდება სპირტულის ნაცვლად კარბოქსილის ჯგუფის შემცველობით:



რეტინოლის მიღების ძირითადი წყაროა თევზის ღვიძლი. თევზს აქუცმაცებენ და ატარებენ ჰიდროლიზს 25%-იანი ნატრიუმის ჰიდროქსიდის ხსნარით 82-85° ტემპერატურაზე, pH=9,0-10,0. ჰიდროლიზის დროს ირღვევა რეტინოლის კავშირი ცილებთან და მისი გამოწვლილვა ხდება ღვიძლის ცხიმით. მიღებულ კონცენტრატს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიული მეთოდით და რეტინოლს გამოწვლილავენ დიქლორეთანით, გამხსნელს გადადენიან, ხოლო რეტინოლს გადააკრისტალებენ.

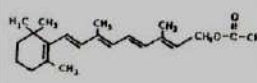
რეტინოლის მიღების აღწერილი მეთოდი ვერ აკმაყოფილებს მასზე მოთხოვნილებას. პრეპარატის მიღების სამრეწველო მეთოდი დამყარებულია ციტრალისაგან β-იონონის ციკლის წარმოქმნაზე და მასზე გვერდითი ჯაჭვის მიერთებაზე.

ფარმაკოპეის პრეპარატია რეტინოლის აცეტატი. მისი იგივეობის დადგენისთვის ფარმაკოპეა ითვალისწინებს ფიზიკური კონსტანტების განსაზღვრას და ქიმიურ რეაქციებს.

რეტინოლს ახასიათებს ლღობის შედარებით დაბალი ტემპერატურა. ცხიმში ხსნადი სხვა ვიტამინების მსგავსად იგი არ იხსნება წყალში, იხსნება ორგანულ გამხსნელებსა და ცხიმოვან ზეთებში.

ცხრილი 39

რეტინოლის აცეტატის აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Retinoli acetas-რეტინოლის აცეტატი, ტრანს-9, 13-დიმეთილ-7-(1,1,5-ტრიმეთილციკლოპენტენ-5-ილ)-ნონატეტრაენ 7,9,11,13-ოლის 15-აცეტატი		არ იხსნება წყალში, იხსნება 95%-იან ეთანოლში, ქლოროფორმში, ეთერსა და ცხიმოვან ზეთებში	თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო სუსტი სუნის კრისტალები, ლღ. ტემპ. 53-57°, λmax=326 ნმ, $E^{1\%}_{1sm}$ =1550

ფარმაკოპეა ითვალისწინებს რეტინოლის აცეტატის იდენტიფიკაციას სტიბიუმის (III) ქლორიდის ქლოროფორმიან ხსნართან ურთიერთქმედების ფერადი რეაქციის საფუძველზე. წარმოიქმნება ლურჯად შეფერილი რეაქციის პროდუქტი, რომლის შთანთქმის მაქსიმუმი 620 ნმ სიგრძის ტალღაზეა. აღნიშნული რეაქცია გამოყენებულია რეტინოლის აცეტატის რაოდენობრივი განსაზღვრისთვისაც სპექტროფოტომეტრიული ან ფოტოკოლორიმეტრიული მეთოდებით.

პირდაპირი სპექტროფოტომეტრიული განსაზღვრის დროს ზომავენ პრეპარატის აბსოლუტური სპირტიანი ხსნარის ოპტიკურ სიმკვრივეს 326 ნმ-ზე. ამ ტალღაზე შთანთქმის ხვედრითი მაჩვენებელი არის 1550.

ფარმაკოპეა ითვალისწინებს რეტინოლის აცეტატის სამკურნალო ნაშალებების შემოწმებას შთანთქმის უნარის მქონე მინარევების შემცველობაზე.

საინიექციო წამლის ფორმისთვის საზღვრავენ მჟავურ რიცხვს, რომელიც არ უნდა აღემატებოდეს 1,0-ს. ეს კონსტანტა გვაძლევს წარმოდგენას როგორც პრეპარატის იგივეობაზე, ასევე მის სიწმინდეზე.

რეტინოლის აცეტატი ადვილად იჟანგება და ალდეჰიდი წარმოიქმნება, ამიტომ მას ინახავენ დახშულ ამპულებში არაუმეტეს +5° ტემპერატურაზე, ბნელ ადგილას.

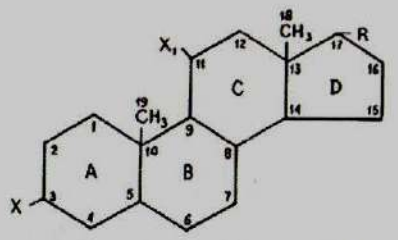
რეტინოლის წამლის ფორმებს სტაბილიზაციის მიზნით ამატებენ მცირე რაოდენობის ჰიდროქინონს ან α-ტოკოფეროლს. გაცილებით უფრო მდგრადია რეტინოლის მარტივი და რთული ეთერები. მაგრამ მხოლოდ რთულ ეთერებს ახასიათებთ ფარმაკოლოგიური აქტიურობა. ინახება კარგად თავდახურულ, პირამდე შევსებულ, მუქი ფერის ქილებში არაუმეტეს +10° ტემპერატურაზე.

რეტინოლის სამკურნალო საშუალებები გამოყენებულია ავიტამინოზის, ჰიპოვიტამინოზის, ინფექციური დაავადებების, კანის, თვალისა და საჭმლის მომნელებელი ორგანოების დაზიანებისა და დაავადებების დროს. უნიშნავენ პროფილაქტიკური მიზნითაც დღეში 1,5 მგ რაოდენობით. ჰიპერვიტამინოზის აცილებისთვის სადღეღამისო დოზა არ უნდა ჭარბობდეს 30 მგ-ს. რეტინოლის აცეტატს უნიშნავენ დრაჟეებისა და გრანულების სახით. სამედიცინო პრაქტიკაში რეტინოლის აცეტატი იხმარება შიგნით მისაღებად, კუნთში ინიექციისა და მალამოს სახით.

ციკლოპენტანპერჰიდროფენანტრენის ნაერთები (სტეროიდული ნაერთები)

სტეროიდული ნაერთები ფართოდ არის გავრცელებული ბუნებაში. ისინი გვხვდებიან ცხოველურ და მცენარეულ სამყაროში და დიდმნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ადამიანთა და ცხოველთა ფიზიოლოგიურ და ბიოქიმიურ პროცესებში. ამჟამად ცნობილია 20 ათასამდე სტეროიდი, რომელთაგან მედიცინაში გამოიყენება 100-ზე მეტი.

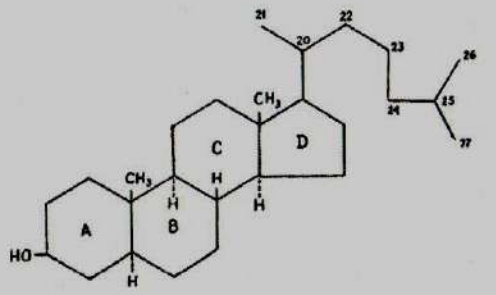
სტეროიდებს ციკლური აგებულება აქვს: მათი სტრუქტურის საფუძველია ჩონჩხი სტერანი (ციკლოპენტანპერჰიდროფენანტრენი). სტერანი ოთხი ბირთვისგან შემდგარი სისტემაა, რომელთაგან სამი (A, B და C) ციკლოჰექსანის ბირთვებია, ხოლო მეოთხე (D)-ციკლოპენტანის.



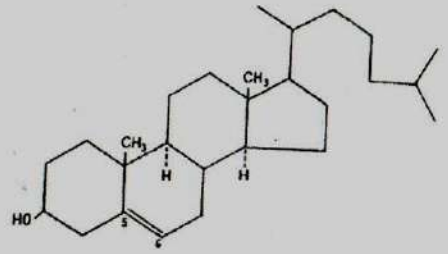
ბუნებრივი სტეროიდების აგებულების დამახასიათებელი თავისებურებაა ის, რომ მესამე ნახშირბადთან დაკავშირებულია ჯანგბადშემცველი რადიკალი, C-10 და C-13-თან „ანგულიარული" მეთილის ჯგუფებია და C-17-თან – ალიფატური ან ციკლური რადიკალია.

C-17-თან დაკავშირებული რადიკალის ხასიათის მიხედვით სტეროიდული ნაერთები რამდენიმე ჯგუფად იყოფა: სტერინები, ციკლოჰექსანოლეთილენჰიდრინდანული ნაერთები (კალციფეროლები), კარდენოლიდები, გესტაგენები, ანდროგენები, ესტროგენები და კორტიკოსტეროიდები. ასეთია სტეროიდების თანამედროვე კლასიფიკაცია.

სტერინებით მდიდარია ცხოველთა და მცენარეთა უჯრედები. სტერინების სტრუქტურის საფუძველს შეადგენს ქოლესტანი, რომელსაც C-17-თან დაკავშირებული აქვს 8-ნახშირბადის შემცველი ალიფატური რადიკალი. როგორც წესი, სტერინებს C-3-თან აქვს მეორადი სპირტული ჯგუფი. ყველაზე გავრცელებული სტერინებია ქოლესტერინი, ქოლესტანოლი, ერგოსტერინი, სიტოსტერინი და სხვ.



ქოლესტანოლი



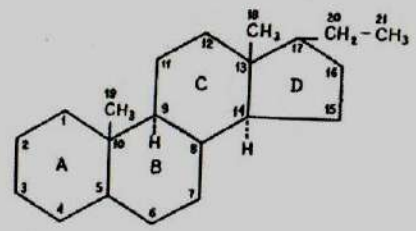
ქოლესტერინი

სტერინები გვევლინება ნაღველის მჟავებისა და სტეროიდული ჰორმონების წინამორბედებად ორგანიზმში; ერგოსტერინიდან ულტრაიისფერი დასხივებით წარმოიქმნება კალციფეროლი – D_2 ვიტამინი. ღვიძლში ქოლესტერინი ნაღველის მჟავებად (ქოლმჟავად) გარდაიქმნება.

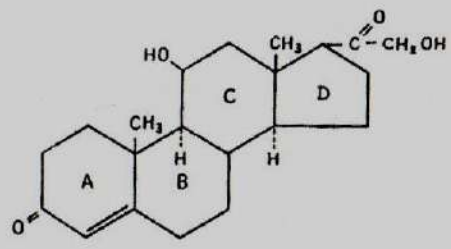
კ ა რ დ ე ნ ო ლ ი დ ე ბ ი (საგულე გლიკოზიდები) მიიღება მცენარე ფუტკარას (სათითურას) ფოთლებისაგან. მათ დიდი გამოყენება აქვთ გულის დაავადებათა მკურნალობაში. ამ მიზნით უპირატესად გამოყენებულია დიგიტოქსინი, დიგოქსინი, ცელანიდი, სტროფანტინი და სხვ.

დიგიტოქსიგენინი და სტროფანტიდინი კარდენოლიდების გენინებია. მათი სტრუქტურის თავისებურებაა ის, რომ C-17-თან დაკავშირებულია ხუთწევრიანი უჯერი γ-ლაქტონური ბირთვი და C და D ბირთვები ერთიმეორის მიმართ ცის – მდგომარეობაშია. კარდენოლიდში C-3-თან წყალბადის ადგილი უკავია გლიკონს, უპირატესად დეზოქსიშაქრებს.

კ ო რ ტ ი კ ო ს ტ ე რ ო ი დ ე ბ ს გამოიმუშავებს თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვანი შრე, მათი რიცხვი 40-ს აღწევს. კორტიკოსტეროიდები არეგულირებს ნახშირწყლოვან, ცილოვან და მინერალურ ცვლას. მათი უმთავრესი წარმომადგენლებია კორტიკოსტერონი, 11-დეჰიდროკორტიკოსტერონი და ალდოსტერონი. კორტიკოსტეროიდების ქიმიური სტრუქტურის საფუძველია ნახშირწყალბადი პრეგნანი:



პრეგნანი



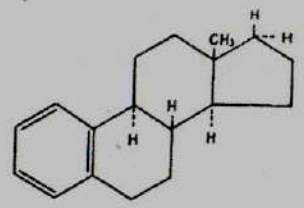
კორტიკოსტერონი

კორტიკოსტეროიდების ქიმიური აგებულების დამახასიათებელია ის, რომ C-17-თან შეერთებულია ორნახშირბადიანი ჰიდროქსიკეტონური რადიკალი. A ბირთვში ორმაგი ბმაა C-4 და C-5 ნახშირბადებს შორის C-3-თან კეტონური ფუნქციური ჯგუფია, ხოლო C-11-თან უმთავრესად ოქსი- ან კეტო-ჯგუფი.

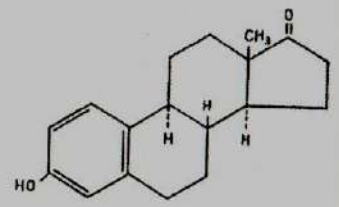
თანამედროვე მედიცინაში გამოყენებულია კორტიკოსტეროიდების სინთეზური ანალოგები: დეზოქსიკორტიკოსტერონის აცეტატი, კორტიზონის აცეტატი, პრედნიზონი, პრედნიზოლონი, დექსამეტაზონი, სინალარი და სხვ. რევმატული დაავადების, ბრონქული ასთმისა და ანთებითი პროცესების სამკურნალოდ.

გ ე ს ტ ა გ ე ნ ე ბ ი ს წარმომადგენელი, პროგესტერონი ქიმიური აგებულებით კორტიკოსტეროიდების მსგავსია, ამ შემთხვევაში პრეგნანია ბირთვი. პროგესტერონს გამოიმუშავებს ქალის სასქესო ჯირკვლების ყვითელი სხეული, იგი ცნობილია, როგორც ორსულობის ჰორმონი. ამჟამად მედიცინაში გამოყენებულია აგრეთვე მისი სინთეზური ანალოგი პრეგნინი.

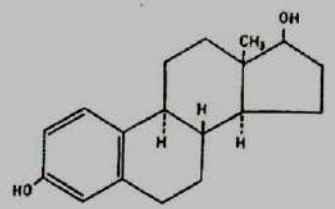
ე ს ტ რ ო გ ე ნ ე ბ ი ნახშირწყალბად ესტრანის ნაწარმებია:



ესტრანი



ესტრონი

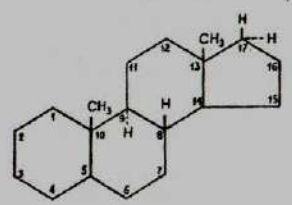


ესტრადიოლი

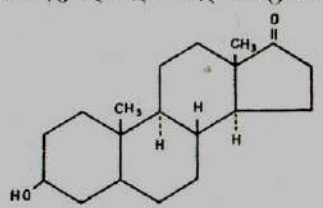
მათი სტრუქტურის განმასხვავებელი ნიშნებია A ბირთვის არომატულობა, C-10-თან და C-17-თან არ აქვთ რადიკალი.

ამჟამად მედიცინაში იყენებენ ეთინილესტრადიოლსა და ესტრადიოლის ეთერებს.

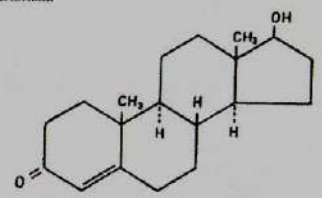
ანდროგენები განაპირობებს მამაკაცის მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარებას და სპერმის გამომუშავებას. მამაკაცის უმთავრესი სასქესო ჰორმონებია ანდროსტერონი და ტესტოსტერონი. მათი სტრუქტურის საფუძველია ნახშირწყალბადი ანდროსტანი:



ანდროსტანი



ანდროსტერონი



ტესტოსტერონი

ანდროგენებს C-17-თან არა აქვს რადიკალი, ისევე როგორც ესტროგენებს, მაგრამ შენარჩუნებული აქვს ორივე „ანგულარული“ მეთილის ჯგუფები.

სასქესო ჰორმონების სინთეზური ანალოგები, მათი რთული ეთერები ან უჯერი ალკილწარმოებულებია. ასეთი ქიმიური მოდიფიკაცია განაპირობებს ფარმაკოლოგიური ეფექტის პროლონგირებას, რასაც განმსაზღვრელი მნიშვნელობა აქვს ჰორმონოთერაპიის ეფექტურობისათვის.

ზემოაღნიშნულიდან ჩანს, რომ სამკურნალო საშუალებათა შორის სტეროიდები წარმოადგენენ კალციფეროლების (D ვიტამინი), კარდენოლიდებისა და ჰორმონების უმრავლეობას. სტეროიდული ნაერთების უმრავლესობა ძლიერმოქმედი ნივთიერებებია; მათ შორის ჰორმონები, რომელთაც შინაგანი სეკრეციის ჯირკვლები გამოიმუშავებს. ისინი არეგულირებენ ორგანიზმის უმნიშვნელოვანეს სასიცოცხლო პროცესებს.

მხოლოდ სასქესო ჰორმონები ორგანიზმის 120-ზე მეტ ფუნქციაზე ახდენენ გავლენას.

ჰორმონების გამოყოფის პროცესს არეგულირებს ჰიპოთალამუსი. სხვადასხვა ჰორმონის მოქმედება მჭიდრო ურთიერთკავშირშია და წარიმართება ცენტრალური ნერვული სისტემის გაკონტროლებით. თავის მხრივ, ჰორმონები ზეგავლენას ახდენენ ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე. ამგვარად, შინაგანი სეკრეციის ჯირკვლების და თავის ტვინის ქერქის ფუნქციებს შორის დიალექტიკური ერთიანობაა.

დადგენილია, რომ ჰორმონული ბალანსის დარღვევა იწვევს არა მარტო ენდოკრინულ დაავადებებს, არამედ მასთან დაკავშირებულია ათეროსკლეროზული და სხვა დაავადებები.

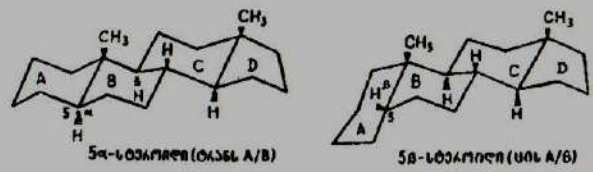
სტეროიდული ნაერთების მიღება ხორციელდება ორი გზით: ბუნებრივი ნედლეულიდან და ნახევრადსინთეზურად. ჰორმონების მიღების ბუნებრივი წყაროა ცხოველთა შინაგანი სეკრეციის ჯირკვლები. ტექნოლოგიური სქემა შემდეგი ძირითადი ეტაპებისგან შედგება: ნედლეულიდან ჰორმონების ექსტრაჰირება; ექსტრაქტიდან გარეშე მინარევების მოცილება; ინდივიდუალური ნივთიერებების გამოყოფა კრისტალიზაციით, დინების საწინააღმდეგო ექსტრაჰირების ან ქრომატოგრაფიული მეთოდებით და გაშრობა. კარდენოლიდებისა და კალციფეროლების მიღების ძირითადი წყაროა

მცენარეული ნედლეულიდან. კარდენოლიდებს გამოყოფენ მცენარე ფუტკარას ფოთლებიდან და სტროფანტუსიდან ექსტრაჰირებისა და ქრომატოგრაფირების მეთოდების გამოყენებით. კალციფეროლის მიღების ბუნებრივი ნედლეულია თევზის ზეთი ან საერთოდ ზღვის ცხოველები.

ნახევრადსინთეზის გზით მიიღება კორტიკოსტეროიდებისა და სასქესო ჰორმონების სინთეზური ანალოგები; სინთეზის საწყისი ნივთიერებებია ქოლესტერინი, ერგოსტერინი, სოლასოდინი და სხვ. ქიმიური მოდიფიკაციის მთავარი პრინციპი მდგომარეობს მიკრობიოლოგიურ გარდაქმნასა და ეთერიფიკაციის რეაქციებში. კალციფეროლი მიიღება ერგოსტერინზე ულტრაიისფერი სხივების ზემოქმედებით.

სტეროიდული ნაერთების სტერეოქიმიასა და ბიოლოგიურ აქტივობას შორის გარკვეული კანონზომიერებანია. სტერანი შეიცავს 6 ასიმეტრიულ ნახშირბადს. ამიტომ შესაძლო სტერეოზომერების რიცხვია 64. რადიკალების შეყვანით სტერეოიზომერების რიცხვი შეიძლება გაიზარდოს, მაგრამ ბუნებაში გვხვდება მხოლოდ რამდენიმე სტერეოიზომერული ფორმა. ბიოლოგიური აქტივობით გამოირჩევა სტეროიდების მარჯვნივმბრუნავი ფორმები, ამიტომ ფარმაკოპეის პრეპარატების უმრავლესობა მარჯვნივმბრუნავი სტერეო-იზომერებია.

A და B, B და C, C და D- ბირთვების შენაწევრება შეიძლება იყოს ცის ან ტრანს. ბუნებრივ სტეროიდებში B და C-ბირთვები ყოველთვის, ხოლო C და D ბირთვები უმეტესად ტრანს-შენაწევრებებია, იმ დროს როცა A და B ბირთვებს შეიძლება ჰქონდეს როგორც ტრანს-, ასევე ცის-შენაწევრება. სტეროიდებში ციკლოჰექსანის ბირთვები სავარძლის კონფორმაციაშია:



ცის- და ტრანს-შენაწევრებს, აგრეთვე კონფორმაციულ ფორმებს განსხვავებული ფარმაკოლოგიური ეფექტურობა უპირატესად აღენიშნებათ კარდენოლიდებში. მაგალითად, ტრანს-A/B რიგის სავარძლის

კონფორმაცია უფრო აქტიურია, ვიდრე შესაბამისი რიგის აბაზანის კონფორმაცია.

C-17-თან დაკავშირებული რადიკალი, C-8, C-9 და C-14-თან წყალბადი ორიენტირებულია სივრცეში ცის- ან ტრანს- მდგომარეობაში, ტრანს- მდგომარეობა (α-კონფიგურაცია) აღნიშნულია პუნქტირით, ცის- მდგომარეობა კი – უწყვეტი ხაზით.

სტეროიდული ნაერთები და მათი სინთეზური ანალოგები ჩვეულებრივ თეთრი კრისტალური ნივთიერებებია. ამ ნივთიერებებს სუნი არა აქვს, სტაბილური ლღობის ტემპერატურა აქვს (ზოგიერთი მათგანი ლღვება დაშლით), სტეროიდული სამკურნალო ნივთიერებები წყალში უხსნადი ან ძალიან მცირედ ხსნადია, აღვილად იხსნება ეთანოლში, მეთანოლში, ქლოროფორმსა და სხვა ორგანულ გამხსნელებში.

როგორც აღვნიშნეთ, სტეროიდებში ასიმეტრიული ნახშირბადის შემცველობა განაპირობებს სივრცით იზომერიას, მედიცინაში გამოყენებულია მარჯვნივმბრუნავი იზომერები. ამიტომ ანალიზისა და სტანდარტიზაციისთვის ფარმაკოპეა იყენებს პოლარიმეტრიულ მეთოდს.

სტეროიდული ნაერთების უმრავლესობისთვის დამახასიათებელია 238-დან 245 ნმ სიგრძის ტალღების შთანთქმა. ეს მონაცემები გამოყენებულია იდენტიფიკაციისა და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის.

სტეროიდული ბირთვის და მის მოლეკულაში შეყვანილი რადიკალების აგებულებაზე დიდ ინფორმაციას იძლევა ინფრაწითელი სპექტრი. იგივეობისა და სიწმინდის განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეა იყენებს აგრეთვე სორბენტის თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფიის მეთოდს.

ქიმიური რეაქციებიდან გამოყენებულია სტიბიუმის (III) ქლორიდთან დამახასიათებელი ყვითელი შეფერილობა (სტეროიდებზე), ჰიდროქსამატის წარმოქმნა (კეტოჯგუფზე), ვერცხლის სარკის რეაქცია (ალდეჰიდურ ჯგუფზე), ალდგენითი რეაქცია (α-კეტოლურ რადიკალზე), რკინის (III) ქლორიდთან შეფერილობა (ფენოლურ რადიკალზე), ლიბერმანის რეაქცია (რთულ ეთერებზე) და სხვ.

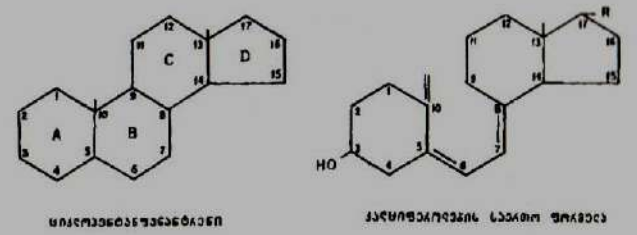
გარდა ჩამოთვლილისა, სტეროიდული აგებულების სამკურნალო ნაშუალებათა სტანდარტიზაციისთვის გამოყენებულია ბიოლოგიური შეფასების მეთოდები.

სტეროიდული სტრუქტურის სამკურნალო ნივთიერებებისა და პრეპარატების იდენტიფიკაციის, სიწმინდის დადგენის და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ფართოდ არის გამოყენებული პოლარიმეტრიული, სპექტროფოტომეტრიული, ინფრაწითელი სპექტრომეტრიული, და ქრომატოგრაფიული მეთოდები პრეპარატთა სტანდარტული ნიმუშების გამოყენებით; ამასთან უნდა აღინიშნოს, რომ პრობლემატურად რჩება სტეროიდული სტრუქტურის პრეპარატების სტანდარტიზაციის ზოგიერთი მახასიათებლის ობიექტური განსაზღვრა, კერძოდ ცის- და ტრანსიზომერების, კონფორმაციული და იზომორფული ფორმების დადგენა, რომელთაც არსებითი მნიშვნელობა აქვთ ფარმაკოლოგიური აქტივობისთვის. ამიტომ სტეროიდული სტრუქტურის პრეპარატების სტანდარტიზაციის დონის შემდგომი ამაღლებისთვის საჭიროა ზოგიერთი ახალი ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდის გამოყენება. ასეთ მეთოდებად გვევლინება მას-სპექტრომეტრია, ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსი, პროტონმაგნიტური რეზონანსი, მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფია, რენტგენოსტრუქტურული ანალიზის მეთოდი და სხვ.

აღნიშნულ მეთოდებს ახასიათებს დიდი მგრძნობელობა და სპეციფიკურობა, რის გამოც მათი გამოყენება შესაძლებელია არა მარტო პრეპარატების ანალიზის, აგრეთვე ავადმყოფის სისხლში მათი განსაზღვრისთვისაც ფარმაკოკინეტიკური გამოკვლევების ჩატარებისას.

ციკლოპენტანოლეთილენჰიდრინდანული ნაერთები

ამ ჯგუფის ნაერთებს მიეკუთვნება კალციფეროლები (D ჯგუფის ვიტამინები) ქიმიური სტრუქტურის მიხედვით კალციფეროლები 6-/3α-ოქსი-10-მეთილენციკლოპენქსან-5-ილენ /-7-(13β-მეთილჰიდრანდან 8-ილენ)-ეთანის ნაწარმებია, რომელთაც მე-17 მდგომარეობაში ალიფატური 8-10 ნახშირბად-ატომისაგან შედგენილი განტოტვილი რადიკალი აქვთ. კალციფეროლების აგებულება დაკავშირებულია სტერინების სტრუქტურასთან, რომლებიც თავის მხრივ, ციკლოპენტანფენანტრენის ნაწარმებია. განსხვავება მათ შორის მხოლოდ ისაა, რომ კალციფეროლებში B-ბირთვი ღიაა.



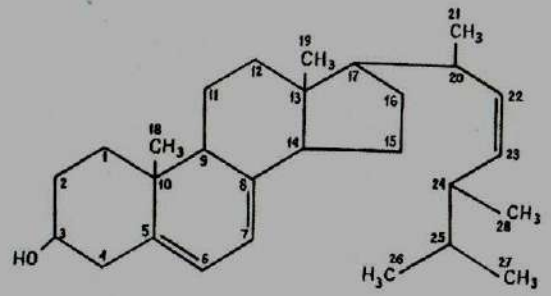
ციკლოპენტანოპერჰიდროფენანთრენი ჯალციფეროლების ბაზისური ფორმები

კალციფეროლებში A და C ბირთვები ერთმანეთს უკავშირდება ეთილენური ხიდით ორი ეგზოციკლური ორმაგი ბმით, რომლებიც განაპირობებენ ცის ტრანს იზომერიას. ბუნებრივ კალციფეროლებს ტრანს- კონფიგურაცია აქვს. A ბირთვთან დაკავშირებულია ჰიდროქსილის ან მეთილენის ჯგუფები. კალციფეროლები ერთმანეთისგან განსხვავდება მე-17 მდგომარეობაში მყოფი R რადიკალის სტრუქტურით. ანტირაქიტული აქტივობის გამომჟღავნებაში მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება B ბირთვის სტრუქტურას, დასხივების შედეგად ბმა წყდება C_9 და C_{10} შორის და მესამე ორმაგი ბმა წარმოიქმნება.

ამ ჯგუფის ვიტამინებს ყურადღება მიაქციეს XX საუკუნის 20-იან წლებში, როდესაც ცნობილი გახდა, რომ მცენარეული ზეთები და ზოგიერთი ცხიმი ულტრაიისფერი სხივებით დასხივების შედეგად იძენდა ანტირაქიტულ თვისებას. ცოტა მოგვიანებით დაადგინეს, რომ სინათლის მოქმედებით ანტირაქიტულ თვისებას თავად ცხიმები კი არ აჩენდავებდნენ, არამედ არსებული სტერინები. ეს უკანასკნელნი შედიან მცენარეული და ცხოველური ორგანიზმების შემადგენლობაში. ცხოველურ ორგანიზმებში ისინი გვხვდებიან ქოლესტერინის სახით, ხოლო მცენარეულში – ერგოსტერინის სახით.

1927-1933 წლებში ვინდაუსმა და ჰესმა დაადგინეს, რომ ეგროსტერინი ულტრაიისფერი სხივებით დასხივებისას გარდაიქმნება მაღალი ფიზიოლოგიური აქტივობის მქონე ანტირაქიტულ ნივთიერებად, რომელსაც D ვიტამინი უწოდეს. ამ ჯგუფში გაერთიანებულია ქიმიური სტრუქტურით ძალიან მსგავსი ნივთიერებები (D_2, D_3, D_4, D_5, D_6, D_7), რომლებიც მხოლოდ გვერდითი ჯაჭვით განსხვავდებიან ერთმანეთისგან. მათი ფიზიოლოგიური აქტივობაც შესაბამისად სხვადასხვანაირია.

კალციფეროლები უფერო, პრიზმული ან ნემსისებრი რისტალებია, სუნი არა აქვთ, იხსნებიან თითქმის ყველა ორგანულ გამხსნელსა და ცხიმებში, არ იხსნებიან წყალში.

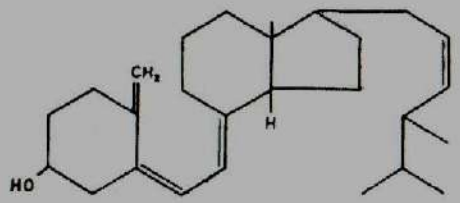


ერგოსტერინი

როგორც აღვნიშნეთ, კალციფეროლებს ანტირაქიტულ აქტივობას ანიჭებს B ბირთვი. ულტრაიისფერი დასხივებისას იგი იხლიჩება და წარმოიქმნება C_9 და C_{10} მდგომარეობებში მესამე ორმაგი ბმა. გეერდით ჯაჭვში ორმაგი ბმის არსებობას არა აქვს არსებითი მნიშვნელობა ფიზიოლოგიური აქტივობის გამოსამჟღავნებლად. ამრიგად, ყველა სტერინი, რომელსაც B ბირთვში ორი ორმაგი ბმა აქვს, ამჟღავნებს ანტირაქიტულ თვისებას. ფიზიკურ-ქიმიური თვისებებით D ვიტამინი მისი ანტივიტამინის მსგავსია, იგი 1957 წელს იქნა გამოყოფილი ზოგიერთი მცენარის მიწისზედა ნაწილებიდან. D ვიტამინის ანტივიტამინიც იძლევა ლიბერმან-ბრჰარდტის რეაქციას, ლღ. – ტემპ. 50°, 245 ნმ ტალღაზე მისი $E^{1\%}_{1სმ}$=40 (ეთერში). უკანასკნელ ხანებში დადგენილ იქნა, რომ D-ვიტამინის ანტივიტამინური აქტივობით ხასიათდება სოიოს ცილა, რომლის შემადგენლობაში შედის თერმოლაბილური რაქიტოგენული ფაქტორი. ეს უკანასკნელი უარყოფითად მოქმედებს კალციუმის და ფოსფორის ცვლაზე.

ყველაზე მაღალი ფიზიოლოგიური აქტივობით გამოირჩევა D_2 (ერგოკალციფეროლი) და D_3 (ქოლეკალციფეროლი) ვიტამინები. D_2 ვიტამინის პროვიტამინი როგორც აღვნიშნეთ, ერგოსტერინია, რომელსაც ღებულობენ საფუარის ექსტრაქციით. მისი იაფი წყაროა აგრეთვე მიცელიუმი – პენიცილინების წარმოების ნარჩენი, რომელიც

0,5% სტერინებს შეიცავს. ერგოსტერინის ფოტოლიზის დროს მიიღება სხვადასხვა პროდუქტი. მათ შორის ერგოკალციფეროლი.



ერგოკალციფეროლი
(ვიტამინი D_2)

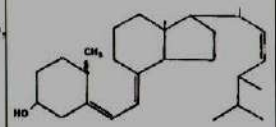
თუ დასხივებას მოვახდენთ უფრო მოკლეტალღიანი სხივებით, წარმოიქმნება მეტი რაოდენობით ტაქისტერინი და D_2 ვიტამინი მხოლოდ 15%. ენერგიის შემდგომი შთანთქმა იწვევს ვიტამინური აქტივობის დაკარგვას და მადალტოქსიკური ნივთიერებების – სუპრასტერინისა და ტოქსისტერინის წარმოქმნას. ამიტომ ფოტოლიზის ნორმალურად წარმართვისთვის საჭიროა სინათლის წყაროს, დასხივების ხანგრძლივობის, გამხსნელების და სხვა პირობების შერჩევა.

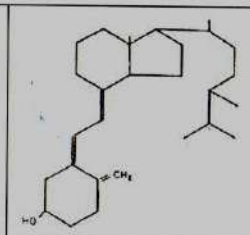
ანალოგიურად მიიღება ვიტამინი D_3, რომლის პროვიტამინს წარმოადგენს 7-დეჰიდროქოლესტერინი.

D_3 ვიტამინი ვენდეტმა სინთეზურადაც მიიღო.

ცხრილი 40

კალციფეროლების (D_2 D_3) აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები კონსტანტები
Ergocalciferolum-ერგოკალციფეროლი, 24-მეთილ, 9, 10-სეკოქოლესტა-5,7,10 (19) 22 ტეტრაენ-3β-ოლი.		არ იხსნება წყალში, იხსნება ცხიმებსა და ორგანულ გამხსნელებში	უფერო, კრისტალური ნივთიერებაა, ლღ.ტემპ. 115-118°, ხვ. ბრ. +76,5°-+83,5° (აცეტონიანი ხსნარი) λmax-265 ნმ

Cholecalciferolum- ქოლეკალციფერო-ლი		არ იხსნება წყალში, იხსნება ცხიმებსა და ორგანულ გამხსნელებში	უფერო, კრისტალური ნივთიერებაა, ლღ-ტემპ. 84-85° λmax-265 ნმ

ფარმაკოპეის პრეპარატია D_2 ვიტამინი (ერგოკალციფეროლი).

იდენტიფიკაცია ტარდება სამქლორსტიბიუმის ხსნართან, რომელთანაც იგი იძლევა ქლოროფორმიან ხსნარში ნარინჯისფერ-ვარდისფერ შეფერილობას. იძლევა აგრეთვე სხვადასხვა შეფერილობის რეაქციებს პიროგალოლმჟავასთან, სამქლორძმარმჟავასთან, საქაროზასთან, არომატულ ამინებთან და სხვ. სტეროიდული ბირთვის მე-3 მდგომარეობაში არსებული ჰიდროქსილის გამო მას შეუძლია წარმოქმნას ეთერები – აცეტატები, ბენზოატები, პ-ნიტრობენზოატები და სხვ. იძლევა ასევე ლიბერმანის რეაქციას, ნივთიერებას მცირე რაოდენობით ხსნიან ყინულოვან ძმარმჟავაში უმატებენ ძმარმჟავა ანჰიდრიდისა და კონცენტრირებული გოგირდმჟავის ნარევს 50:1 შეფარდებით, წარმოიქმნება შეფერილობა, რომელიც ჯერ გადადის ვარდისფერში, შემდეგ კი მწვანეში, ეს რეაქცია სტეროიდული ბირთვისთვისაა დამახასიათებელი.

რაოდენობრივი განსაზღვრა ფარმაკოპეის მიხედვით ხდება ფოტოელექტროკოლორიმეტრიულად. მას საფუძვლად უდევს სტიბიუმის (III) ქლორიდთან რეაქცია.

პრეპარატის აქტიურობა განისაზღვრება საერთაშორისო ერთეულებში (მ.ე.), რაც შეესაბამება 0,025 მკგ ან 0,000025 მგ ქიმიურად სუფთა ვიტამინ D-ს.

იდენტიფიკაციასა და სიწმინდეს ადგენენ აგრეთვე თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდით. იზომერიასა და ფუნქციურ ჯგუფებზე ინფორმაციას გვაძლევს ინფრაწითელი სპექტროფოტომეტრია. იგივეობას და სიწმინდეს ადგენენ პოლარიმეტრიულად.

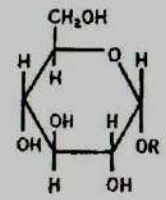
კრისტალური სახით D_2 ვიტამინი არამდგრადია. მას უნდა ინახავდნენ ნარინჯისფერ ჭურჭელში, მშრალ, სინათლისგან დაცულ ადგილას, არა უმეტეს 10° ტემპერატურაზე, რადგანაც ჰაერის ჟანგბადი

ადვილად ჟანგავს მას, ხოლო სინათლე თანდათანობით შლის და წარმოიქმნება ტოქსისტერინი და სუპრასტერინი. ნეიტრალურ და ტუტე არეში D_2 ვიტამინი მდგრადობას ინარჩუნებს, ხოლო მჟავე არეში იშლება.

ძირითადი ფუნქცია D_2 ვიტამინისა ის არის, რომ იგი არეგულირებს ფოსფორის და კალციუმის ცვლას ორგანიზმში, ხელს უწყობს ამ ნივთიერებების შეწოვას და მათ დაგროვებას მოზარდის ძვლებში. ამიტომ D_2 ვიტამინი რაქიტის სამკურნალო საშუალებაა. იგი ეფექტურია კანის დაავადებების, მგლურას სამკურნალოდ. აგრეთვე ტუბერკულოზის ზოგიერთი ფორმის შემთხვევაში.

კარდენოლიდები

საგულე გლიკოზიდები ძირითადად მცენარეული წარმოშობის ნაერთებია შემცველი ორგანული ნივთიერებებია, მათი მოლეკულა შედგება შაქროვანი და არაშაქროვანი კომპონენტებისაგან. არაშაქროვან კომპონენტს გენინი ეწოდება. მათი საერთო ფორმულა ასეთია:



R გენინია – ციკლოპენტანპერჰიდროფენანტრენის ნაწარმი

შაქროვან კომპონენტსა (გლიკოზილი) და გენინს შორის კავშირი ხორციელდება ჟანგბადით (O-გლიკოზიდები), აზოტით (N-გლიკოზიდები) ან გოგირდით (თიოგლიკოზიდები). შაქროვანი კომპონენტის მიხედვით მათ ჰყოფენ: პირანოზიდებად (ექვსწევრიანი ციკლით) და ფურანოზიდებად (ხუთწევრიანი ციკლით). შაქროვანი კომპონენტი შეიძლება იყოს სხვადასხვა (მონოსაქარიდები, დისაქარიდები, ტრისაქარიდები და ა.შ.). გლუკოზის შემცველ გლიკოზიდებს უწოდებენ გლუკოზიდებს, არჩევენ აგრეთვე პენტოზიდებს, ჰექსოზიდებს, ბიოზიდებს და სხვ.

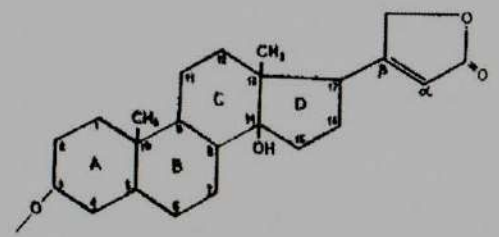
აგლიკონსა და შაქროვან კომპონენტს შორის ხორციელდება ეთერული კავშირის მსგავსად, ნახევარაცეტალური ჰიდროქსილით.

მედიცინაში ყველაზე ფართოდ გამოყენებულია საგულე, ანუ ციკლოპენტანპერჰიდროფენანტრენული გლიკოზიდები, რომელთაც კარდენოლიდებს უწოდებენ.

კარდენოლიდები, ანუ საგულე გლიკოზიდები ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებია, რომელთაც აქვთ უნარი ძალიან მცირე დოზით გამოავლინონ გულის კუნთზე სპეციფიკური მოქმედება. დიდი დოზით ისინი შხამებია. ძველ დროს მათ იყენებდნენ ისრების მოსაწამლად.

კარდენოლიდების საფუძველია სტეროიდული ბირთვი ციკლოპენტანპერჰიდროფენანტრენი, რომელსაც მე-17 მდგომარეობაში დაკავშირებული აქვს ლაქტონური ხუთწევრიანი ბირთვი ერთი ორმაგი ბმით α-β მდგომარეობაში ან ექვსწევრიანი ბირთვი ორი ორმაგი ბმით. პირველს უწოდებენ კარდენოლიდებს, ხოლო მეორეს – ბუფადიენოლიდებს. მე-3 მდგომარეობაში დაკავშირებულია სხვადასხვა შაქარი მონო–; დი–; ტრი–; ან ტეტრა-საქარიდები. ზოგიერთ პირველად გლიკოზიდს შაქროვან კომპონენტთან მიერთებული აქვს ძმარმჟავის ნაშთი. საგულე გლიკოზიდების შემადგენელი მონოსაქარიდებიდან აღსანიშნავია: D-გლუკოზა, L-რამნოზა, D-დიგიტოქსოზა, D-ციმაროზა, L-ოლეანდროზა.

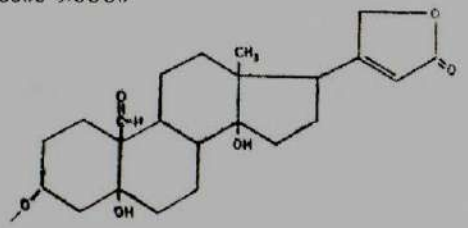
საგულე გლიკოზიდების მოლეკულაში შედის 32-დან 38 ატომამდე წყალბადი და 3-დან 8 ატომამდე ჟანგბადი. ყველა საგულე გლუკოზიდს სტეროიდული ციკლის მე-3 და მე-14 მდგომარეობაში აქვს ჰიდროქსილის ჯგუფი, ხოლო მე-10 და მე-13 მდგომარეობაში – მეთილის ჯგუფი. გამონაკლისია მხოლოდ სტროფანტუსის აგლიკონი, სადაც მე-10 მდგომარეობაში მეთილის ჯგუფის ნაცვლად ალდეჰიდის ჯგუფია.



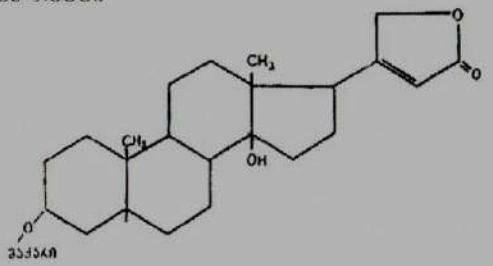
შაქარი კარდენოლიდი

ყველა საგულე გლიკოზიდი მე-10 მდგომარეობაში არსებული ჩამნაცვლებლის ხასიათის მიხედვით ორ ჯგუფად იყოფა:

1. სტროფანტუსის ჯგუფი



2. შუტკარას ჯგუფი



ვაჟანა

საგულე გლიკოზიდების ქიმიის განვითარება ძალიან ნელი ტემპით მიმდინარეობდა. პირველი საგულე გლიკოზიდი, რომელიც კრისტალური სახით გამოყო ნატიველმა 1869 წელს, დიგიტალინი იყო. გლიკოზიდების ქიმიურ სტრუქტურას სწავლობდნენ ვინდაუსი (1915 წ.), შენდეგ კი ჯეკობსი, ნეშე, შტოლი და სხვები.

საგულე გლიკოზიდების მისაღებად ფართოდ გაიშალა მუშაობა 50-იანი წლებიდან. ძირითადი სკოლები, სადაც მიმდინარეობდა მათი მიღება და შესწავლა, იყო სამკურნალო მცენარეთა საკავშირო ინსტიტუტი, ხარკოვის სამეცნიერო-კვლევითი ქიმიურ-ფარმაცევტული ინსტიტუტი, უზბეკეთის მეცნიერებათა აკადემიის ქიმიის ინსტიტუტი და ი. ჭავთაველაძის სახ. ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი.

საგულე გლიკოზიდების მიღების ძირითადი ნედლეულია მცენარეული სამყარო. ისინი გავრცელებულია მცენარეთა ისეთ ოჯახებში, როგორიცაა: Liliaceae, Scrophulariaceae, Apocynaceae, Cruciferae და სხვ.

საგულე გლიკოზიდებს შეიცავს აგრეთვე ზოგიერთი გომბეშოს კანი, მაგრამ მათი მიღება ამ გზით არ არის ხელსაყრელი.

საგულე გლიკოზიდებს ახასიათებს ძალიან დიდი ლაბილურობა, არამდგრადობა მჟავების, ტუტეებისა და ფერმენტებისადმი, რომლებიც თვითონ მცენარეში არიან, ამიტომ მათი მიღების ტექნოლოგია მცენარეული ნედლეულიდან ძალიან რთულია. გარდა ამისა, მათ მიღებას ისიც ართულებს, რომ ბევრი მათგანი ადვილად იხსნება წყალში, ძნელად იმ ორგანულ გამხსნელებში, რომლებიც წყალს არ ერევიან. ამჟამად საგულე გლიკოზიდების მისაღებად გამოყენებულია აბსორბციული და დაყოფითი ქრომატოგრაფიის მეთოდები.

გარეგნულად საგულე გლიკოზიდები მყარი, არააქროლადი კრისტალური ნივთიერებებია, ახასიათებთ ნეიტრალური რეაქცია, მცირედ იხსნებიან წყალში, კარგად – წყლიან სპირტში და ქლოროფორმში, ძნელად – მაღალი კონცენტრაციის სპირტში, არ იხსნებიან მარტივ და ჰეტროლეუმის ეთერებში.

იდენტიფიკაციის რეაქციები დაკავშირებულია მათ სტრუქტურულ აღნაგობასთან. კერძოდ, რეაქციებს ატარებენ აგლიკონსა და შაქროვან კომპონენტზე.

ვინაიდან აგლიკონი შედგება სტეროიდული ციკლისა და ხუთწევრიანი ლაქტონური ბირთვისაგან, რეაქციებიც შესაბამისად მათზე ტარდება.

1. სტეროიდული ციკლის დამახასიათებელი რეაქციები:

ა. ლიბერმან-ბურჰარდტის რეაქცია – მცირე რაოდენობით ნივთიერებას ხსნიან რამდენიმე წვეთ ყინულოვან ძმარმჟავაში და უმატებენ ძმარმჟავა ანჰიდრიდისა და კონცენტრირებული გოგირდმჟავის ნარევს (50:1). წარმოიქმნება ჯერ ვარდისფერი, შემდგომ კი მწვანე ან ლურჯი შეფერილობა.

ბ. როზენჰეიმის რეაქცია – პრეპარატის ქლოროფორმიან ხსნარს უმატებენ ტრიქლორძმარმჟავის 96%-იან წყლიან ხსნარს. წარმოიქმნება ვარდისფერი შეფერილობა გარდამავალი ლილისფერსა და შემდგომ ლურჯში. ეს რეაქცია დამახასიათებელია იმ გლიკოზიდებისათვის, რომლებიც შეიცავენ დიენურ დაჯგუფებას.

2. ხუთწევრიანი ლაქტონური ბირთვის დამახასიათებელი რეაქციები:

ა. ლეგალის რეაქცია – ნატრიუმის ნიტროპრუსიდთან ტუტე არეში მიიღება წითელი შეფერილობა, რომელიც თანდათან ქრება.

ბ. ბალიეტის რეაქცია – პიკრინმჟავას ტუტიან ხსნართან მიიღება ნარინჯისფერ-წითელი შეფერილობა.

გ. რაიმონდის რეაქცია – დინიტრობენზოლთან და სხვ.

ყველა ამ რეაქციის ნაკლი იმაში მდგომარეობს, რომ თითქმის ყველა გლიკოზიდი, რომლებიც აგებულებით ერთმანეთის მსგავსია, იძლევა ერთნაირ შეფერილობას. რეიხშტეინმა გლიკოზიდების ერთმანეთისგან გასარჩევად შეიმუშავა რეაქცია 84%-იან გოგირდმჟავასთან. ამ დროს ცალკეული გლიკოზიდი იძლევა სხვადასხვა შეფერილობას. რეაქცია არ არის სპეციფიკური.

3. შაქროვანი კომპონენტის დამადასტურებელი რეაქციები.

ამ უკანასკნელის დასადასტურებლად ჯერ უნდა მოვახდინოთ მჟავური ჰიდროლიზი. ამის შემდგომ იხინი იძლევიან ვერცხლის სარკის რეაქციას, და რეაქციას ფელინგის ხსნართან.

2-დეზოქსიშაქრებისთვის რეკომენდებულია კელერ-კილიანის რეაქცია, რომელიც შემდეგში მდგომარეობს: ა. ერთმანეთში შეურევენ 5%-იანი რკინის სულფატისა და ყინულოვანი ძმარმჟავას ხსნარებს: ბ. 5%-იანი რკინის სულფატის წყლიან ხსნარს შეურევენ კონცენტრირებულ გოგირდმჟავასთან. შემდეგ ა ხსნარში ფრთხილად ჩაასხამენ სინჯარის კედლებზე ჩაყოლებით ბ ხსნარს. შეხების საზღვარზე წარმოიქმნება მოლურჯო შეფერილობა. ეს რეაქცია დადებითია იმ შემთხვევაში, თუ პრეპარატში 2-დეზოქსიშაქარი თავისუფალ მდგომარეობაშია, წინააღმდეგ შემთხვევაში რეაქცია უარყოფითია. ამიტომ უკანასკნელ ხანებში 2-დეზოქსიშაქრების დასადგენად იყენებენ ფენის და ლევის რეაქციას სამქლორძმარმჟავასთან და პ-ნიტროფენილჰიდრაზინთან. ცნობილია აგრეთვე პაზეც-დეკვაკერის (ფოსფორმჟავას ხსნარი აცეტონში) და პაზეცის (ქსანტჰიდროლური) რეაქციები დეზოქსიშაქრებზე.

საგულე გლიკოზიდების იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია აგრეთვე ინფრაწითელი სპექტრომეტრია, სპექტროფოტომეტრია ულტრაიისფერ არეში (კარდენოლიდებისთვის 220 ნმ ტალღაზე, ბუფადი-

ენოლიდებისთვის 300 ნმ), პოლარიმეტრია, ქრომატოგრაფია ქაღალდზე, პოლაროგრაფია.

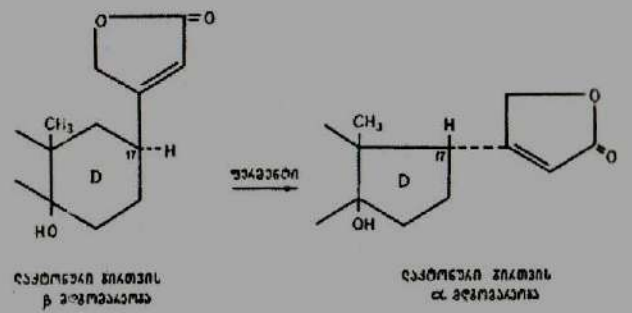
რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდები 2 ჯგუფად იყოფა: 1. ფიზიკურ-ქიმიური და 2. ბიოლოგიური.

ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებიდან აღსანიშნავია სპექტროფოტომეტრია, ფოტოკოლორიმეტრია, პოლარიმეტრია, ქრომატო-სპექტროფოტომეტრია, ქრომატო-ფოტოკოლორიმეტრია, ქრომატო-პოლაროგრაფია და ფლუორომეტრია. ყველა ეს მეთოდი დამყარებულია გლიკოზიდების თვისებაზე წარმოქმნან სხვადასხვა შეფერილობის ნაერთი სხვადასხვა რეაქტივთან. მიღებულ ფერად ნაერთებს განსაზღვრავენ ფოტომეტრიულად. გამონაკლისია მხოლოდ პოლაროგრაფია, რომელიც საშუალებას იძლევა ლაქტონურ ბირთვში არსებული კარბონილის ჯგუფის ორმაგი ბმის აღდგენის ხარჯზე ჩატარდეს განსაზღვრა.

ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდების ნაკლი იმაში მდგომარეობს, რომ ისინი არ იძლევიან ზუსტ წარმოდგენას პრეპარატის ბიოლოგიურ აქტივობაზე. ამ მიზნით მიმართავენ განსაზღვრის ბიოლოგიურ მეთოდს.

აქტივობას საზღვრავენ საკვლევი პრეპარატების სტანდარტებთან შედარებით და გამოსახავენ შესაბამისად ერთეულებით ბმე (ბაყაყებზე), კმე (კატებზე), მმე (მტრედებზე). ეს ერთეულები გვიჩვენებს საკვლევი პრეპარატისა თუ სტანდარტის იმ უმცირეს რაოდენობას, რომელიც იწვევს საცდელი ცხოველის გულის კუნთის გაჩერებას სისტოლაში. ბიოლოგიური მეთოდის ნაკლია ის, რომ იგი შრომატევადია და დიდი ცდომილება ახასიათებს.

საგულე გლიკოზიდების ბიოლოგიური აქტივობა დაკავშირებულია მათ ქიმიურ სტრუქტურასთან. კერძოდ, მათი სპეციფიკური მოქმედება გულის კუნთზე განპირობებულია ხუთ- ან ექვსწევრიანი ლაქტონური ციკლით, რომელიც 17β მდგომარეობაშია სტეროიდულ ბირთვთან დაკავშირებული, მე-14 მდგომარეობაშია ჰიდროქსილის ჯგუფი. თუ ფერმენტების ან ქიმიური რეაგენტების ზემოქმედებით მოხდება მისი გადანაცვლება 17α მდგომარეობაში, გლიკოზიდი ფიზიოლოგიურ აქტივობას დაკარგავს.

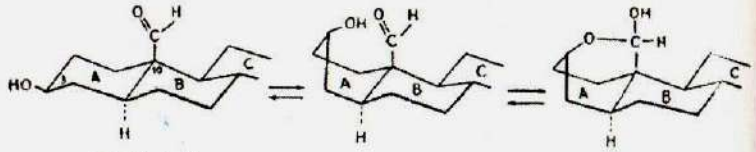


ლაქტონური ჯგუფის
β პოზიციაში

ლაქტონური ჯგუფის
α პოზიციაში

საგულე გლიკოზიდების კარდიოტონულ აქტივობაზე გავლენას ახდენს მე-10 მდგომარეობაში მყოფი მეთილის ან ალდეჰიდის ჯგუფი. კერძოდ, თუ ალდეჰიდის ჯგუფს დაეჯანგავთ კარბოქსილამდე, პრეპარატის მოქმედება მნიშვნელოვნად შესუსტდება. ასევე სტეროიდული ბირთვის შეცვლა ბენზოლის, ნაფტალინის ბირთვებით ან სტეროიდულ ბირთვსა და ლაქტონს შორის ბმის ხასიათის შეცვლა იწვევს ფიზიოლოგიური აქტივობის დაკარგვას, ამიტომაცაა გაძნელებული საგულე გლიკოზიდების სინთეზური ანალოგების მიღება.

უკანასკნელ წლებში დიდი ყურადღება ეთმობა საერთოდ ორგანული და მათ შორის სტეროიდული ნაერთების კონფორმაციების შესწავლას. საგულე გლიკოზიდების აგლიკონში ციკლოჰექსანური ბირთვების არსებობა განაპირობებს მათ ორ კონფორმაციას – საკარძლისებურს და აბაზანისებურს. ამ ორი კონფორმაციის ერთმანეთში გადასვლა განსაზღვრავს ქიმიური და ბიოქიმიური რეაქციების თავისებურებას, აგრეთვე ზოგ შემთხვევაში ფიზიოლოგიური აქტივობის გამომჟღავნებას. ეს საკითხი შეისწავლა ი. სურნობაიმ, რომლის მონაცემები ჯერ კიდევ საჭიროებს დაზუსტებას. ი. სურნობაი აღნიშნავს, რომ მე-3 მდგომარეობაში მყოფი ოქსიჯგუფის და მე-10 მდგომარეობაში მყოფი კარბონილის ჯგუფის რეაქციისუნარიანობა დამოკიდებულია ტრანს A/B ჯგუფის კონფორმაციაზე. კერძოდ, არის pH-ის მიხედვით ტრანს A/B ჯგუფის A ბირთვი შეიძლება იყოს წონასწორობაში სავარძელი ⇄ აბაზანა.



ტრანს A/B
სავარძლისებრი კონფორმაცია
(ფუძე არე)

აბაზანის კონ-
ფორმაცია

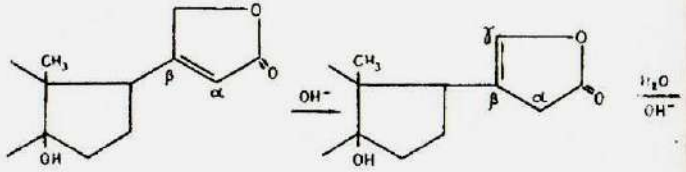
ნახევრად აცეტა-
ლური ფორმა

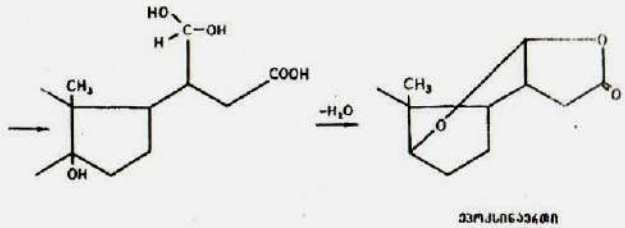
მჟავა არეში ნაერთები, რომელთაც კარბონილის ჯგუფი აქვს, ღებულობენ აბაზანის კონფორმაციას, ხოლო ტუტე არეში – სავარძლისას. ამ დროს მჟავა არეში ნაერთი ღებულობს ნახევრადაცეტალურ ფორმას და იგი რეაქციაუუნარო ხდება. ფუძე არეში ალდეჰიდური ჯგუფი არ იცვლება, ამიტომაც ინარჩუნებს რეაქციის უნარიანობას. კონფორმაციული ფორმების ცოდნა საშუალებას გვაძლევს აგხსნათ არა მარტო რეაქციის მექანიზმი, არამედ მისი მიმდინარეობაც, რაც აუცილებელია ამ ჯგუფის ნაერთების სინთეზისთვის.

შაქროვანი კომპონენტი, რომელიც მე-3 მდგომარეობაშია მიერთებული, ხელს უწყობს ორგანიზმში საგულე გლიკოზიდების შეწოვას და განსაზღვრავს მათი მოქმედების ხანგრძლივობას. ხსნადობაც დამოკიდებულია შაქროვან კომპონენტზე.

საგულე გლიკოზიდები ადვილად იშლება ტუტე და მჟავა არეში, ასევე ფერმენტების მოქმედებით.

ტუტე არეში ხდება ლაქტონურ ბირთვში არსებული ორმაგი ბმის გადანაცვლება α-β მდგომარეობიდან β-γ მდგომარეობაში, რის შედეგადაც წარმოიქმნება ციკლური ეპოქსინაერთი – შესაბამისი იზოაგლიკონი, რომლის ფიზიოლოგიური აქტივობა მნიშვნელოვნად დაბალია.





ეპოქსინაერთი

მჟავე არეში განსაკუთრებით სწრაფად ჰიდროლიზდება გლიკოზიდები, რომლებიც შეიცავენ დეზოქსიშაქრებს, რადგანაც ამ უკანასკნელთ აქვთ მაღალი რეაქციაუნარიანობა.

ფერმენტული ჰიდროლიზის შემთხვევაში საგულე გლიკოზიდები თანდათანობით (საფეხურებრივ) იშლება, რის შედეგადაც საბოლოო ჯამში მიიღება აგლიკონი და შესაბამისი შაქარი. წარმოქმნილ აგლიკონს ახასიათებს უფრო მაღალი ტოქსიკურობა და ნაკლები ხსნადობა, აქედან გამომდინარე, დაბალი ფიზიოლოგიური მოქმედებაც.

საგულე გლიკოზიდები მიეკუთვნება ა სიის პრეპარატებს. მათ ინახავენ კარგად თავდახურულ ნარინჯისფერ ჭურჭელში სინათლისა და ტენისგან დაცულ ადგილას, რათა არ მოხდეს მათი ჰიდროლიზური დაშლა.

საგულე გლიკოზიდების პრეპარატები გამოყენებულია კარდიოტონურ საშუალებებად გულის დეკომპენსაციის დროს. უფრო ეფექტურია მათი შეყვანა ვენაში, რადგანაც კუჭ-ნაწლავის ტრაქტით ნელა შეიწოვებიან. საგულე გლიკოზიდების გამოყენება იწვევს ორგანიზმში დაგროვებას (კუმულაციას), რადგანაც ისინი უკავშირდებიან ცილებს, რაც აუცილებლად მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული მათი ხელმეორედ დანიშვნისას. საგულე გლიკოზიდები რეცეპტში უმეტეს შემთხვევაში ცალკე უნდა გამოწერონ. მათი სხვა ნაერთებთან შერევა არ შეიძლება შეუთავსებლობის გამო. მათი მოლეკულა ლაბილურია, ადვილად ჰიდროლიზდება ან განიცდის იზომერიზაციას და სხვ.

სათითურას საგულე გლიკოზიდების პრეპარატებიდან ფარმაკოპეაში შეტანილია დიგიტოქსინი, აცეტილდიგიტოქსინი, დიგოქსინი და ცელანიდი, ხოლო სტროფანტუსის გლიკოზიდებიდან – სტროფანტინი – K. დიგიტოქსინს, აცეტილდიგიტოქსინს, დიგოქსინსა და ცელანიდს

დებულობენ ფუტკარას შემდეგი სახეობებიდან: Digitalis purpurea L. Digitalis lanata Ehrh.

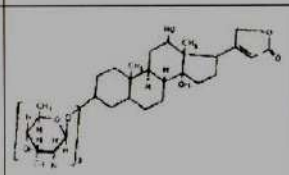
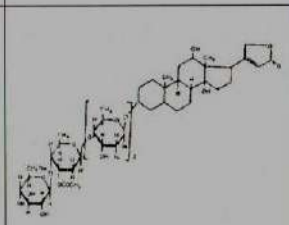
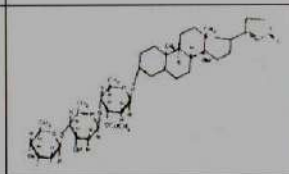
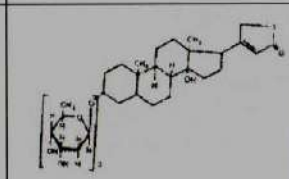
ძოწისფერი ფუტკარას (სათითურას) ძირითადი გლიკოზიდებია პურპურეაგლიკოზიდები A და B, რომლებიც ფერმენტული ჰიდროლიზის შედეგად იძლევიან დიგიტოქსინსა და გიტოქსინს. პურუპრეაგლიკოზიდები A და B განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან აგლიკონში არსებული ჰიდროქსილის ჯგუფების რაოდენობით (პურპურეაგლიკოზიდი B C_{16} მდგომარეობაში დამატებით შეიცავს ჰიდროქსილის ჯგუფს). შაქროვანი კომპონენტი შედგება 3 მოლეკულა დიგიტოქსოზასა და 1 მოლეკულა გლუკოზისაგან. ხაოიანი ფუტკარას გლიკოზიდებია დიგილანიდები (ლანტოზიდები) A, B და C ამ უკანასკნელთ, აგლიკონისა და შაქროვანი კომპონენტის გარდა, ძმარმჟავის ნაშთიც აქვს. დიგილანიდ A-ს ჰიდროლიზური დაშლისას ხდება ძმარმჟავის ნაშთის მოხლეჩა და მიიღება დეზაცეტილდიგილანიდი A, რომელიც შეესაბამება პურპურეაგლიკოზიდ A-ს. შემდგომი ჰიდროლიზის დროს წარმოიქმნება დიგიტოქსინი. დიგილანიდ B-ს ჰიდროლიზით მიიღება გიტოქსინი, ხოლო დიგილანიდ C-ს ჰიდროლიზით – დიგოქსინი.

მსგავს გარდაქმნებს განიცდის დიგილანიდი B მხოლოდ იმ განსხვავებით, რომ საბოლოო პროდუქტებია გიტოქსინი და გიტოქსიგენინი.

დიგოქსინის იგივეობას ადგენენ ნატრიუმის ნიტროპრუსიდის ხსნარით (წარმოიქმნება წითელი შეფერადება, რომელიც თანდათან ქრება) 1%-იანი მ-დინიტრობენზოლის ხსნარით მწვავე ნატრიუმში (წარმოიქმნება მოწითალო-იისფერი შეფერადება, რომელიც თანდათან ქრება) და კონცენტრირებული გოგირდმჟავასა და სამვალენტიანი რკინის ქლორიდთან შეხების საზღვარზე მიიღება მუქი შეფერადება, ხოლო ზედა ფენა თანდათან იფერება მოლურჯო-მწვანედ. ახასიათებს სპექტრის შთანთქმა ულტრაიისფერ არეში. 214-216 ნმ სხვა გლიკოზიდების შემცველობაზე შემოწმება ხდება ქაღალდზე დაღმავალი ქრომატოგრაფიით.

ცხრილი 41

ფუტკარას (სათითურას) ჯგუფის საგულე გლიკოზიდების აგებულება და თვისებები

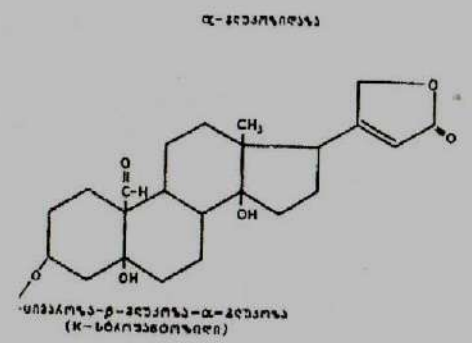
ნაერთის სტრუქტურა	ქიმიური ფორმულა	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Digitoxinum-დიგიტოქსინი		წყალში არ იხსნება, მცირედ იხსნება ეთანოლში, ძნელად – ქლოროფორმში, ძალიან მცირედ ეთერში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, ხვ. ბრ. +16° +18°, $E^{1\%}_{1სმ}$ -215-235, როცა λ-495 ნმ ლღ. ტემპ. 261°-264°
lanatosidum C, Celanidum ცელანიდი		მცირედ იხსნება წყალში, ძნელად ეთანოლში, მცირედ-ეთერში, ქლოროფორმში, პეტროლეუმის ეთერში	უფერო ან თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო ხვ. ბრ. +32+35°, ლღ. ტემპ. 245°-248°
Acetyldigitoxinum-აცეტილდიგიტოქსინი		მცირედ იხსნება წყალში, ძნელად ეთანოლში, ეთერში, ქლოროფორმში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო ხვ. ბრ. +26+28°, ლღ. ტემპ. 220°-222°
Digoxinum-დიგოქსინი		პრაქტიკულად უხსნადია წყალში, ძალიან მცირედ იხსნება ეთანოლში, და სხვა ორგანულ გამხსნელებში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო ლღ. ტემპ. 265°, ხვ. ბრ. +13+15°

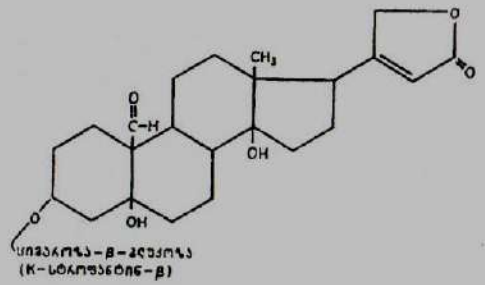
დიგიტოქსინის რაოდენობრივ შემცველობას ადგენენ ბიოლოგიური მეთოდით (1 გ პრეპარატი შეიცავს 8000-10000 ბმე ან 1911-2271 გმე) დიგიტოქსინი გამოშვებულია 0,0001 გ ტაბლეტების სახით.

ანალოგიურად ხება ცელანიდის იდენტიფიკაცია. რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის იყენებენ ქრომატო-ფოტოკოლორიმეტრიულ მეთოდს, რომელიც დამყარებულია ქსანტჰიდროლის რეაქტივთან მჟავე არეში მიღებული ფერადი პროდუქტის განსაზღვრაზე 512 ნმ-ზე. აქტივობას ადგენენ ბიოლოგიური მეთოდით. ცელანიდი გამოდის 0,02%-იანი და 0,05%-იანი საინიექციო ხსნარების, აგრეთვე 0,00025 გ-იანი ტაბლეტების სახით. დიგიტოქსინთან შედარებით იგი სწრაფად გამოიყოფა ორგანიზმიდან და ნაკლებად კუმულირდება, ნაკლებად შეკავშირდება ორგანიზმში ცილებს.

აცეტილდიგიტოქსინი კარგად იწოვება კუჭ-ნაწლავიდან. მოქმედების სისწრაფის მიხედვით მას უკავია შუალედური ადგილი დიგოქსინსა და ცელანიდს შორის, დიგიტოქსინთან შედარებით ახასიათებს ნაკლები კუმულაციის თვისება. გამოდის ტაბლეტებისა (0 0002 გ) და ამპულების 0,01% (2 მლ) სახით.

სტროფანტუსის პრეპარატებიდან ფარმაკოპეაში შეტანილია სტროფანტინ-k, რომელიც შედგება Strophantus Kombe-სგან მიღებული გლიკოზიდებისგან. ძირითადად ორ გლიკოზიდს შეიცავს: სტროფანტოზიდ k-სა და k-სტროფანტინ-β-ს. ფერმენტული ჰიდროლიზის დროს (k-სტროფანტოზიდის) გლუკოზიდაზით მოიხლიჩება 1 მოლეკულა გლუკოზა და წარმოიქმნება გლიკოზიდი k-სტროფანტინ-β.





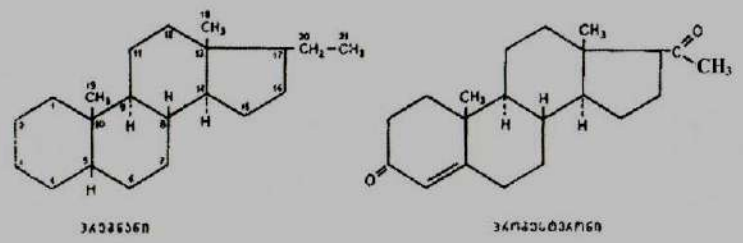
სტროფანტინი k - Strophantinum k თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო ფხვნილია. ძნელად იხსნება წყალსა და ეთანოლში, უხსნადია ქლოროფორმსა და ეთერში.

გლიკოზიდების დამახასიათებელი საერთო რეაქციების გარდა, სტროფანტინს ახასიათებს სპეციფიკური რეაქციებიც. კერძოდ, რეზორცინთან და კონცენტრირებულ ქლორწყალბადმჟავასთან გაცხელებით წარმოიქმნება ვარდისფერი შეფერილობა. სტროფანტინ k-ს ძმარმჟავიანი ხსნარი ვანილის ხსნართან იძლევა მუქი-ლურჯი ფერის ნალექს. აქტივობას საზღვრავენ ბიოლოგიურად.

სტროფანტინი არამდგრადი გლიკოზიდია და შიგნით მიღებისას ნაკლებეფექტურია, ამიტომ გამოყენებულია მისი 0,05%-იანი საინიექციო ხსნარი. სინათლის გავლენით იშლება.

გესტაგენები და მათი სინთეზური ანალოგები

გესტაგენურ, ანუ ლუტოიდურ ჰორმონებს გამოიმუშავებს ყვითელი სხეული, განსაკუთრებით ორსულობის დროს. მათი ბირთვია ნახში :

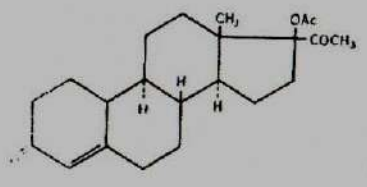


ამ ჯგუფის ქვედა ჰორმონის სტეროიდული ციკლის მე-3 ნახშირბადთან დაკავშირებულია კეტოჯგუფი, ხოლო მე-4-5 ნახშირბადს შორის ორმაგი ბმაა, მე-10 და მე-13 ნახშირბადთან დაკავშირებულია ანგულარული ჯგუფები, ხოლო მე-17 მდგომარეობაში α-აცეტოქსი ჯგუფი.

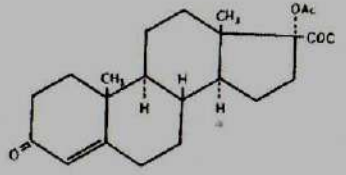
ამ ჯგუფის ჰორმონები ერთმანეთისაგან განსხვავდებიან სტეროიდული ციკლის მე-17 მდგომარეობაში ჩანაცვლებული ფუნქციური ჯგუფის აგებულებით.

გარეგნულად პრეგნანის ნაწარმები თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო კრისტალური ნივთიერებებია, რომლებიც წყალში პრაქტიკულად არ იხსნებიან, უკეთ იხსნებიან სხვადასხვა ორგანულ გამხსნელში.

გესტაგენური ჰორმონების სტრუქტურასა და ფიზიოლოგიურ აქტივობას შორის გარკვეული დამოკიდებულებაა. კერძოდ, გესტაგენური აქტივობა იზრდება, თუ C_{-6} და C_{-16} მდგომარეობაში შევიყვანთ გარკვეულ ჩამნაცვლებლებს. დადგენილია, რომ მაღალი გესტაგენური აქტივობა ახასიათებს იმ ნაერთებს, რომლებიც არ შეიცავენ C_{-19} ანგულარულ მეთილის ჯგუფს; მაგალითად, 17-α-აცეტოქსი-19-ნორპროგესტერონს 25-ჯერ უფრო მაღალი გესტაგენური აქტივობა ახასიათებს, ვიდრე 17-α აცეტოქსიპროგესტერონს.



17-α-აცეტოქსი-19-ნორპროგესტერონი



17-α-აცეტოქსიპროგესტერონი

19-ნორსტეროიდებს შორის შედარებით მაღალი აქტივობით გამოირჩევა ის ნაერთები, რომელთაც C-17 მდგომარეობაში აქვს ეთინილის ჯგუფი. გესტაგენური აქტივობის ამაღლებას ხელს უწყობს ეთინილის ჯგუფში ქლორის შეყვანა, ასევე C-6 მდგომარეობაში მეთილის ჯგუფის შეყვანა, განსაკუთრებით კი C-18 მდგომარეობაში ანგულარული მეთილის ჯგუფი.

გესტაგენების ქიმიური თვისებები განპირობებულია მათი აღნაგობით და იმ ფუნქციური ჯგუფებით, რომლებიც შედიან მათ შემადგენლობაში.

ანალიზისა და სტანდარტიზაციისთვის გამოყენებულია ქიმიური და ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები.

ტეტრაზონიუმის მარილებთან მიიღება შეფერილი ფორმაზონები. ანალოგიურად მიმდინარეობს რეაქცია ფოსფორმოლიბდენმჟავასთან და სამვალენტიანი რკინის მარილებთან. წარმოქმნილ ორვალენტიანი რკინის მარილებს საზღვრავენ 2,1^1 – დიპირიდილთან წითელი შეფერადების მიხედვით.

სტეროიდული ციკლის მე-3 მდგომარეობაში არსებული კეტოჯგუფი განაპირობებს ოქსიმების, ჰიდრაზონების, სემიკარბაზონების და სხვ. წარმოქმნას. პროდუქტები უფერული ან შეფერილი ნაერთებია. გამოიყოფიან ნალექების სახით, რომელთა იდენტიფიცირებას ახდენენ ლღობის ტემპერატურის მიხედვით. შეგვიძლია ისინი განვასხვავოთ ფიზიკური კონსტანტების მიხედვით (ლღობის ტემპერატურით).

3-კეტო დაჯგუფება და ორმაგი ბმა განაპირობებს მათი შთანთქმის უნარს სპექტრის ულტრაიისფერ უბანში (238-242 ნმ), რაც გვაძლევს საშუალებას განვსაზღვროთ ისინი სპექტროფოტომეტრიული მეთოდით.

გარდა საერთო რეაქციებისა, გესტაგენურ ჰორმონებს ახასიათებს ფერადი რეაქციებიც. მაგალითად, კონცენტრირებულ გოგირდმჟავასთან წარმოქმნიან სხვადასხვა შეფერილობის გალოქრომინებს.

ვინაიდან გესტაგენური ჰორმონები ოპტიკურად აქტიურები არიან, ახასიათებთ სხვადასხვა სიდიდის ხვედრითი ბრუნვა, მედიცინაში გამოყენებულია მარჯვნივმბრუნავი ოპტიკური იზომერები.

რაოდენობრივი ანალიზიც გამომდინარეობს ქიმიური სტრუქტურიდან. რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის გამოყენებულია სპექტროფოტომეტრია სპექტრის ულტრაიისფერ უბანში, ფოტოელექტროკოლორიმეტრია, პოლარიმეტრია და სხვ.

სიწმინდეს ადგენენ პოლარიმეტრიულად, აგრეთვე ინფრაწითელი სპექტროფოტომეტრიისა და თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფიის მეთოდების გამოყენებით.

გესტაგენური ჰორმონებიდან ფარმაკოპეაში შეტანილია ორი პრეპარატი: პროგესტერონი და პრეგნინი.

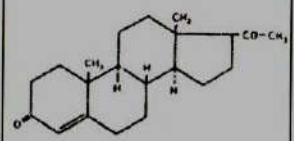
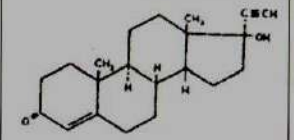
პროგესტერონი ყვითელი სხეულის ჰორმონია, იგი დიდი რაოდენობით გამოიყოფა შარდში ორსულობის დროს. ამჟამად მას ღებულობენ ნახევრად სინთეზური გზით დეჰიდროანდროსტერონის აცეტატიდან.

პრეგნინი პროგესტერონის სინთეზური ანალოგია, რომელსაც მე-17 მდგომარეობაში მიერთებული აქვს ეთინილური ჯგუფი, ეს უკანასკნელი მნიშვნელოვნად ცვლის პრეპარატის თვისებებს (იხ. ცხრილი 42).

პროგესტერონის იგივეობას ადგენენ კონცენტრირებულ გოგირდმჟავას მოქმედებით, ამ დროს მიიღება ყვითელი შეფერილობა მწვანე ფლუორესცენციით, ქლოროფორმის დამატებისას ფერი ქრება.

ცხრილი 42

გესტაგენების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Progesteronum- პროგესტერონი, პრეგნენ-4-დიონ-3, 20		არ იხსნება წყალში, იხსნება ეთანოლში, ეთერში, ადვილად ქლოროფორმში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 127-131°, ხვბრ.+190+200° λmax-241ნმ-ზე $E^{1\%}_{1სმ}$=518-545
Praegninum- პრეგნინი, პრეგნენ-4-ინ-20-ოლ-17β-ონ-3		არ იხსნება წყალში, ძნელად იხსნება ეთანოლში, ეთერში, ქლოროფორმში	თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო ფერის კრისტალური ფხვნილია. ლღ. ტემპ. 270-275°, λmax-241 ნმ, $E^{1\%}_{1სმ}$= 505±6 ხვბრ. +28+32°

პროგესტერონი მეტა-დინიტრობენზოლის ტუტიან ხსნართან იძლევა ვარდისფერ შეფერილობას, რომელიც თანდათან გადადის მოწითალო-ყავისფერში.

პროგესტერონის რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეაში მოწოდებულია წონითი (გრავიმეტრიული) მეთოდი, რომელიც ემყარება 2,4-დინიტროფენილჰიდრაზინთან რეაქციას.

პრეპარატი შეიძლება განვსაზღვროთ სპექტროფოტომეტრიულადაც, ან ფოტოელექტროკოლორიმეტრიულად.

სტრუქტურის დასადგენად გამოიყენება ინფრაწითელი სპექტროფოტომეტრია, მისთვის დამახასიათებელია შთანთქმის 3 ზოლი: 1600-1800 სმ$^{-1}$ უბანში, ახასიათებს აგრეთვე შთანთქმის ზოლი 940 სმ$^{-1}$ და მკვეთრად გამოხატული დეფორმაციული რხევები 864 სმ$^{-1}$ უბანში: 1000-დან 1100 სმ$^{-1}$ უბანში პროგესტერონს არ უნდა ჰქონდეს შთანთქმა, რაც მიუთითებს სიწმინდეზე, მასში სხვა სტეროიდების არარსებობაზე. ულტრაიისფერი და ინფრაწითელი სპექტროფოტომეტრიული განსაზღვრისას აუცილებელია სტანდარტული ნიმუშის გამოყენება.

სიწმინდეს ადგენენ თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფიის მეთოდით.

პრეგნინის იგივეობას ადგენენ მისი ლღობის ტემპერატურით (იხ. ცხრილი 42), ასევე კონცენტრირებულ გოგირდმჟავასთან მოქმედებით მიიღება ჟოლოსფერი შეფერადება მწვანე ფლუორესცენციით. ქლოროფორმის დამატებისას ქვედა ფენა ღებულობს ნარინჯისფერს, ხოლო ზედა ფენა უფერულდება.

პრეგნინის რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდებიდან აღსანიშნავია წონითი, ფოტოელექტროკოლორიმეტრიული და სპექტროფოტომეტრიული მეთოდები სპექტრის ხილვად უბანში, რომლებიც დამყარებულია ფერად რეაქციებზე.

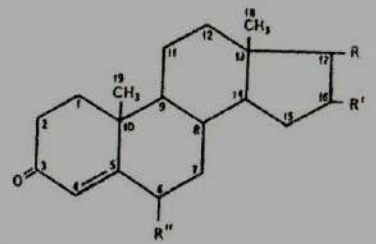
ფარმაკოპეაში პრეგნინის რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის რეკომენდებულია სპექტროფოტომეტრიული მეთოდი ულტრაიისფერ არეში. კერძოდ 241 ნმ-ზე სახღვრავენ ოპტიკურ სიმკვრივეს პრეპარატის 0,001%-იანი ეთანოლიანი ხსნარისას და პრეგნინის შემცველობას ადგენენ შესაბამისი ტოლობით.

სტრუქტურას ადგენენ ასევე ინფრაწითელი სპექტროფოტოგრაფიით, ხოლო სიწმინდეს – ქაღალდზე ქრომატოგრაფიით. ორივე ბ

სიის პრეპარატია. მათ ინახავენ კარგად თავდახურულ ჭურჭელში, სინათლისგან დაცულ ადგილას.

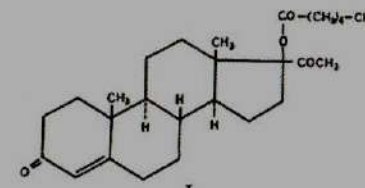
გესტაგენებს იყენებენ იმ შემთხვევაში, როდესაც დარღვეულია საკვერცხეების ფუნქცია და ყვითელი სხეულაკები მათ არასაკმარისი რაოდენობით გამოიმუშავებს.

ვინაიდან პროგესტერონი ორგანიზმში სწრაფად იშლება, მისი პერორალურად მიღება მიზანშეწონილი არ არის, ამიტომ განხორციელდა მისი ანალოგების სინთეზი. უკეთესი შედეგები მიიღეს, რდესაც ჩაატარეს მოლეკულის მოდიფიცირება C_{17}, C_{16}, C_{19}, C_3, C_6 – მდგომარეობაში ფუნქციური ჯგუფების შეყვანით.

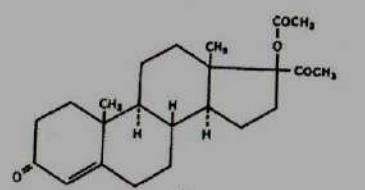


ასეთებია ნაერთები, სადაც R არის: 17α-ეთინილი; 17α-მეთილი; 17α-ოქსი; R^I – 16-მეთილენი, R^{II} – 6-ქლორი; 6-მეთილი.

ამჟამად სამედიცინო მრეწველობა უშვებს პროგესტერონის შემდეგ სინთეზურ ანალოგებს: ოქსიპროგესტერონ კაპრონატს – ოქსიპროგესტერონის რთულ ეთერს კაპრონმჟავასთან (I) და აცეტოქსიპროგესტერონს – ოქსიპროგესტერონის ეთერს ძმარმჟავასთან (II).



I

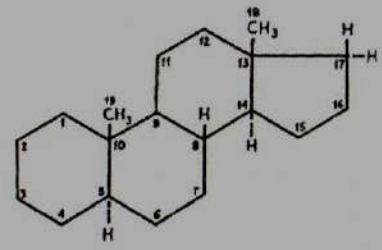


II

პირველი გაცილებით მდგრადია პროგესტერონთან შედარებით, ახასიათებს პროლონგირებული მოქმედება. მეორე მიიღება პერორალად, კარგად იწოვება და ასევე ახასიათებს პროლონგირებული მოქმედება.

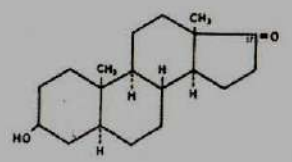
ანდროგენები და მათი სინთეზური ანალოგები

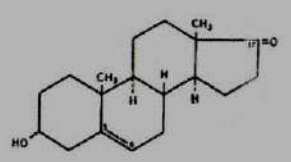
ანდროგენული ჰორმონები ეწოდება ნივთიერებებს, რომელთაც აქვთ უნარი კასტრირებულ ცხოველებს აღუდგინონ მეორადი სასქესო ნიშნები. ისინი გამომუშავდებიან მამაკაცის სასქესო ორგანოებში – ტესტიკულებში (სათესლეებში) სქესობრივი მომწიფების პერიოდში. ქიმიური აგებულებით ანდროგენები ანდროსტანის ნაწარმებია.

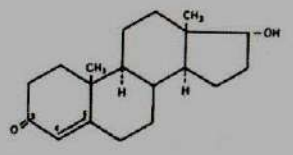


ანდროსტანი

პირველად, 1933 წელს, მამაკაცის შარდიდან გამოყოფილი იქნა მათი წარმომადგენელი ანდროსტერონი, შემდეგ დეჰიდროანდროსტერონი. უფრო გვიან ტესტიკულების ქსოვილიდან გამოყვეს ტესტოსტერონი, რომელსაც გააჩნია ანდროსტერონთან შედარებით ათჯერ მეტი ანდროგენული აქტივობა. ქიმიურად ანდროსტერონი არის 3-ოქსი-17-კეტოანდროსტანი, დეჰიდროანდროსტერონში ორმაგი ბმა არის 5-6 ნახშირბადებს შორის, ხოლო ტესტოსტერონს მესამე მდგომარეობაში აქვს კეტოჯგუფი, მე-17 მდგომარეობაში ჰიდროქსილის ჯგუფი, ორმაგი ბმა 4-5 ნახშირბადებს შორისაა.







მართალია თავად ტესტოსტერონს მაღალი ანდროგენული აქტივობა ახასიათებს, შიგნით მიღებისას იგი სწრაფად იშლება, ამიტომ გამოყენებულია მხოლოდ კანქვეშა ინიექციების სახით. მისი ანალოგი – მეთილტესტოსტერონი უფრო მდგრადია და შესაძლებელია მისი მიღება პერორალური გზით. აქვე უნდა ავღნიშნოთ, რომ ანდროგენები სწრაფად იწოვება ორგანიზმში და ასევე სწრაფად გამოიყოფა თირკმელების გზით. ამიტომ უფრო მიზანშეწონილია ისეთი ნაერთების მიღება, რომლებიც ნელა შეიწოვებიან პარენტერული შეყვანისას და შეყვანის ადგილას ქმნიან ე.წ. დეპოს. ასეთია სწორედ ტესტოსტერონის ეთერი პროპიონმჟავასთან. მე-10 ფარმაკოპეაში ანდროგენული მოქმედების პრეპარატებიდან შეტანილია ორი: მეთილტესტოსტერონი და ტესტოსტერონპროპიონატი.

გამოდის აგრეთვე ტესტოსტერონის ეთერი ქარვისმჟავასთან ტესტოსტერონ-უნანტატი და ხსნარი „ტეტრასტერონი“, რომელიც ტესტოსტერონ პროპიონატის, ტესტოსტერონფენილპროპიონატის, ტესტოსტერონკაპრონატის და იზოკაპრონატის კომბინირებული პრეპარატია, რის გამოც მას ახასიათებს სწრაფი და აგრეთვე ხანგრძლივი ეფექტი.

მეთილტესტოსტერონი ტესტოსტერონის ნახევარსინთეზური ანალოგია. მას ღებულობენ დეჰიდროეპიანდროსტერონისგან. ამჟამად ანდროგენულ ჰორმონებს ღებულობენ ნახევარსინთეზური ან სინთეზური გზით.

ფიზიკური მდგომარეობის მიხედვით ისინი თეთრი კრისტალური ნივთიერებებია, რომელთაც არა აქვთ სუნი და გემო. ისინი არ

იხსნებიან წყალში, იხსნებიან ეთილის სპირტში და სხვა ორგანულ გამხსნელებში.

მათი ქიმიური თვისებები გამომდინარეობს სტრუქტურული აღნაგობიდან. იდენტიფიკაციისთვის გამოიყენება ანალიზის ფიზიკური, ქიმიური და ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები. ფიზიკური კონსტანტებიდან აღსანიშნავია ლღობის ტემპერატურა.

ქიმიური თვისებებიდან აღსანიშნავია მათი ურთიერთქმედება კონცენტრირებულ გოგირდმჟავასთან, რომლის დროს მიიღება სხვადასხვა შეფერილობის ნაერთები: ეს რეაქცია თითქმის ყველა სტეროიდული აღნაგობის ნივთიერებისთვისაა დამახასიათებელი.

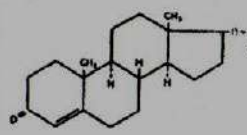
სტანდარტისა და საანალიზო ნივთიერების ინფრაწითელი სპექტრების თანხვედრა წარმოდგენას გვაძლევს მთლიანად მოლეკულის აღნაგობაზე, გარკვეულ ფუნქციურ ჯგუფებსა და სიწმინდეზეც.

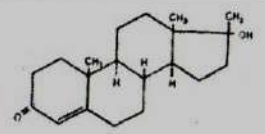
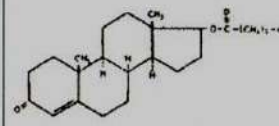
რეკომენდებულია ხვედრითი ბრუნვის განსაზღვრა პოლარიმეტრიული მეთოდით, ვინაიდან ანდროგენები შეიცავენ ასიმეტრულ ნახშირბადებს და ოპტიკურად აქტიური ნაერთებია. სპექტროფოტომეტრია სპექტრის ულტრაიისფერ არეში (240 ნმ) და თხელფენიანი ქრომატოგრაფია სხვადასხვა გამხსნელთა სისტემების გამოყენებით სარწმუნო ინფორმაციას იძლევა.

რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის გამოყენებულია ანალიზის წონითი მეთოდი, სპექტროფოტომეტრია სპექტრის ულტრაიისფერ და ხილვად უბანში, ფოტოკოლორიმეტრია, რომელიც ფერად რეაქციებზეა დამყარებული.

ცხრილი 43

ანდროგენების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Testosteroni propionas- ტესტოსტერონ-პროპიონატი, ანდროსტენ-4-ილ-17β-ონ-3-პროპიონატი		უხსნადია წყალში, ადვილად იხსნება 95% ეთანოლსა და ეთერში	თეთრი ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 118-123°. ხვ.ბრ.+87-+90° λmax-240ნმ-ზე $E^{1\%}_{1სმ}$=490

Methyltes-testosteronum- მეთილტესტო-სტერონი, 17α-მეთილანდროსტენ-4-ოლ-17β-ონ-3		პრაქტიკულად უხსნადია წყალში, ადვილად ეთანოლში, ხსნადია აცეტონში, ძნელად იხსნება ეთერში	უსუნო, თეთრი კრისტალური ფხვნილია. ლღ ტემპ. 162-168°, ხვ. ბრ. +82° +85°, λmax-240 ნმ, $E^{1\%}_{1სმ}$ = 520-550
Testosteroni oenanthas- ტესტოსტერონ-ენანტატი, ანდროსტენ-4-ოლ-17β-ონ-3-ენანტატი		ადვილად იხსნება 95% ეთანოლსა და ცხიმში, ნელა მცენარეულ ზეთებში, პრაქტიკულად უხსნადია წყალში	სუსტი სუნის თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო კრისტალური ფხვნილია, ლღტემპ. 34-39°, λmax-240 ნმ

საანალიზო ნივთიერებების სიწმინდეს ადგენენ ქრომატოგრაფიული, პოლარიმეტრიული და სპექტრული (ინფრაწითელ უბანში) მეთოდების გამოყენებით.

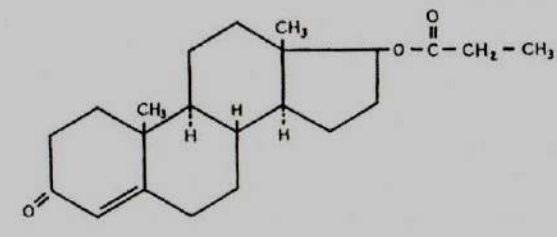
იგივეობას ადგენენ ლღობის ტემპერატურის მიხედვით (118°-123°), კონცენტრირებულ გოგირდმჟავასთან ანდროგენები იძლევა დამოყვითალო-ნარინჯისფერ შეფერილობას, რომელიც წყლით განზავებისას მწვანედ ფლუორესცირებს.

მეთილტესტოსტერონის დამახასიათებელია საშუალო ინტენსივობის შთანთქმის უბნები 928-946 სმ$^{-1}$, რაც განპირობებულია 17α მდგომარეობაში მეთილის, ხოლო 17β-ჰიდროქსილის ჯგუფის შემცველობით. ოპტიკურად აქტიურია და ახასიათებს მარჯვნივ ბრუნვა. მეტალტესტოსტერონის რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის შეიძლება გამოყენოთ სხვადასხვა მეთოდი: წონითი (აცეტატის ან ოქსიმის მიხედვით), პოლარიმეტრიული, სპექტროფოტომეტრიული (ულტრაიისფერ და ხილვად უბნებში) და ფოტოკოლორიმეტრიული. ფარმაკოპეა არ ითვალისწინებს კრისტალური სახით მის რაოდენობრივ განსაზღვრას,

ხოლო ტაბლეტებში ტესტოსტერონებს საზღვრავენ სპექტროფოტომეტრიულად 241 ნმ ტალღაზე.

სიწმინდის დასადგენად ფარმაკოპეა იყენებს შთანთქმის ხვედრითი მაჩვენებლის განსაზღვრას 240 ნმ ტალღაზე, რომელიც უნდა იყოს 520-550 ფარგლებში (0,001%-იანი ხსნარი 95% ეთანოლში).

ტესტოსტერონ-პროპიონატი მიიღება ტესტოსტერონზე პროპიონმჟავას ანჰიდრიდის მოქმედებით 110-114°-ზე უწყლო პირიდინის თანაობისას.



ტესტოსტერონ – პროპიონატი

ტესტოსტერონ-პროპიონატი თეთრი კრისტალური ფხვნილია, წყალში უხსნადია. ადვილად იხსნება ეთილის სპირტში, ეთერში, მცენარეულ ზეთებში.

მისი იდენტიფიკაცია ხდება ლღობის ტემპერატურის მიხედვით, ასევე პოლარიმეტრიულად (იხ. ცხრილი 43) და ინფრაწითელი სპექტროფოტომეტრიის გამოყენებით. კერძოდ, მას ახასიათებს ვალენტური რხევები 1200-1250 სმ$^{-1}$ უბანში. დამატებითი წყარო ინფორმაციის არსის საშუალო სიძლიერის რხევა 1603 სმ$^{-1}$ ორმაგი ბმის C$_4$-ში, ასევე მაღალი სიხშირის რხევა C=O მესამე ნახშირბადთან (1653 სმ$^{-1}$);

ტესტოსტერონებს ახასიათებს კონცენტრირებულ გოგირდმჟავასთან ფერადი რეაქცია, რომლის დროსაც მიიღება ყვითელი შეფერადება და რეაქცია სამქლორრკინასთან ტუტე ჰიდროლიზის შემდეგ ჰიდროქსილამინის თანაობისას. შემდგომ მჟავა არეში რკინის (III) ქლორიდის დამატებისას წარმოიქმნება მოწითალო-მოყავისფრო შეფერადების რკინის ჰიდროქსამატი (რაც ადასტურებს რთულ ეთერულ დაჯგუფებას). ეს არის მეთილტესტოსტერონისგან განმასხვავებული რეაქცია.

ტესტოსტერონ-პროპიონატის რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის იგივე მეთოდებია გამოყენებული, რაც მეთილტესტოსტერონისთვის. კრისტალური სახით ტესტოსტერონ-პროპიონატის განსაზღვრითვის ფარმაკოპეაში აღწერილია სპექტროფოტომეტრიული მეთოდი 241 ნმ ტალღაზე. ხოლო ზეთიანი საინექციო ხსნარების განსაზღვრის ფოტოელექტროკოლორიმეტრიული მეთოდი ემყარება იზონიაზიდთან რეაქციას. ამ დროს მიიღება იზონიკოტინოილჰიდრაზონის ყვითელი ფერის ნაერთი, რომლის ოპტიკურ სიმკვრივეს საზღვრავენ ლურჯი შუქფილტრის გამოყენებით.

მეთილტესტოსტერონი მოქმედების მიხედვით 2-3-ჯერ ნაკლებაქტიურია ტესტოსტერონ-პროპიონატთან შედარებით, მაგრამ უფრო მდგრადია, ამიტომ მიიღება პერორულად.

ორივე პრეპარატი გამოყენებულია მამაკაცის სქესობრივი ფუნქციის დარღვევის, ქალისა და მამაკაცის კლიმაქსის შემთხვევაში, ნერვული სისტემის მოშლის დროს. ზოგ შემთხვევაში სახსრების დაავადებებისა და სარძევე ჯირკვლის კიბოს დროს. ორივე პრეპარატი იძლევა დადებით ეფექტს ჰიპერტონიული დაავადებების ადრეულ სტადიებში, აგრეთვე სტენოკარდიის ანგიონევროზული ფორმის შემთხვევაში.

ტესტოსტერონ-პროპიონატს ახასიათებს შედარებით ნელი, მაგრამ ხანგრძლივი, გამოხატული ანდროგენული და ანაბოლური მოქმედება.

დადგენილია, რომ ანდროგენული ჰორმონები ასტიმულირებს დაჟანგვის პროცესებს ღვიძლის მიტოქონდრიებში.

მამაკაცის სასქესო ჰორმონებს, გარდა ანდროგენული აქტივობისა, ახასიათებს აგრეთვე უნარი გააძლიეროს ქსოვილების ზრდა-გამრავლება და ცილის სინთეზი ორგანიზმში. ისინი აფერხებენ აზოტის ცვლას ორგანიზმში და ამით ამცირებენ თირკმლების მიერ შარდოვანას გამოყოფას. ფერხდება კალიუმის, გოგირდისა და ფოსფორის გამოყოფაც. ანდროგენების ეს თვისებები დაადგინეს 1935 წელს და უწოდეს ანაბოლური ეფექტი. ყველა ნივთიერებას, რომელთაც ასეთი აქტივობა ახასიათებს, უწოდებენ ანაბოლური აქტივობის ნივთიერებებს.

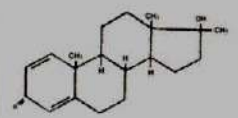
უკანასკნელი ორი ათეული წლის განმავლობაში სინთეზირებულია ჯგუფი პრეპარატებისა, რომელთაც მკვეთრად გამოხატული

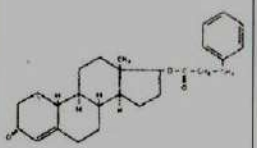
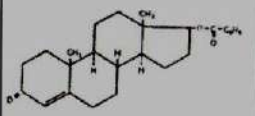
ანაბოლური მოქმედება და შედარებით დაქვეითებული ანდროგენული ეფექტი ახასიათებთ. ქიმიური სტრუქტურის მიხედვით ისინი სტეროიდული ნაერთების – ანდროსტანის ორ ჯგუფს მიეკუთვნებიან: ტესტოსტერონის ნაწარმები და 19-ნორტეს-ტოსტერონის ნაწარმები. პირველი ჯგუფიდან ფარმაკოპეაში შეტანილია მეთილანდროსტენდიოლი და მეტანდროსტენოლონი, ხოლო მეორე ჯგუფიდან – ფენობოლინი და რეტაბოლილი.

როგორც 44-ე ცხრილიდან ჩანს, ფიზიკურად ისინი თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო ფერის კრისტალური ნივთიერებებია, არ იხსნებიან წყალში, ადვილად იხსნებიან ეთილის სპირტში, ქლოროფორმში, მცირედ – ეთერში.

ცხრილი 44

ანაბოლური მოქმედების ანდროგენული ნივთიერებების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Methandrostenolon მეთანდროსტენოლონი, (17α-მეთილ-ანდროსტადიენ-1,4-ოლ-17β-ონ-3)		ძალიან მცირედ იხსნება წყალში, კარგად იხსნება 95% ეთანოლსა და ქლოროფორმში, მცირედ ეთერში	თეთრი ან ოდნავ კრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 162-170°. ხვ. ბრ. 0±5°, λmax-245ნმ, $E^{1\%}_{1სმ}$-500-532
Methylandrostendiolum- მეთილანდროსტენდიოლი, 17α-მეთილანდროსტენ-5-ენ-ოლ-3-β,17β		პრაქტიკულად უხსნადია წყალში, იხსნება 95% ეთანოლში, ძნელად ქლოროფორმში, მცირედ ეთერში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია. ლღ. ტემპ. 199-206°, ხვ. ბრ. 199-206°, ხვ. ბრ. -70-77°

Phenobolinum- ფენობოლინი, 17β-ოქსი-19-ნორ-ანდროსტენ-4-ონ-3-17β-ფენილ-პროპიონატი		პრაქტიკულად უხსნადია წყალში, ძნელად იხსნება ეთანოლში, იხსნება ცხიმოვან ზეთებში, ქლოროფორმსა და აცეტონში	თეთრი ან კრემისფერი კრისტალური ფხვნილია. ლღ ტემპ. 95-99°, ხვ ბრ. +52+58°
Retabolilum- რეტაბოლილი, 9-ნორ-ტესტოსტერონ-17β-დეკანოატი		წყალში უხსნადია, მცირედ იხსნება ეთანოლში, ქლოროფორმსა და ზეთებში	თეთრი კრისტალური უსუნო ფხვნილია

იდენტიფიკაცია ტარდება მათში შემაგალი ფუნქციური ჯგუფების და ბირთვზე დამახასიათებელი ფერადი რეაქციებით, ასევე ანალიზის ისეთი ფიზიკური მეთოდებით, როგორიცაა ლღობის ტემპერატურა, ხოლო ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებიდან – პოლარიმეტრია, სპექტროფოტომეტრია სპექტრის ულტრაიისფერ და ინფრაწითელ უბნებში, ქრომატოგრაფია. ანალიზის ეს მეთოდები შეიძლება გამოვიყენოთ აგრეთვე ანაბოლური პრეპარატების სიწმინდის დასადგენადაც.

რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის გამოყენებულია ფოტოელექტროკოლორიმეტრიული, სპექტროფოტომეტრიული მეთოდები ულტრაიისფერ და ხილვად უბნებში, წონითი მეთოდები.

ანაბოლური პრეპარატების სტრუქტურა განაპირობებს მათ ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას. კერძოდ, ანაბოლური მოქმედებისთვის დიდი მნიშვნელობა აქვს სტეროიდის მოლეკულის უჯერობის ხარისხს. მაგალითად, მე-3 მდგომარეობაში კეტოჯგუფის აღდგენა მკვეთრად აქვეითებს ანდროგენულ აქტივობას და ზრდის ანაბოლურ ეფექტს. ასეთივე ეფექტს იძლევა სტეროიდული ციკლის პირველ და მეორე მდგომარეობაში ორმაგი ბმები. ჰალოგენების ატომების ჩანაცვლება (ქლორი, ფთორი) ზრდის ანაბოლურ აქტივობას უფრო, ვიდრე ანდროგენულს.

მეთილანდროსტენდიოლის იგივეობის დასადგენად ღებულობენ მის აცეტატს (ძმარმჟავა ანჰიდრიდის მოქმედებით) და სახლვრავენ მიღებული ნაერთის ლღობის ტემპერატურას (174-180°). კონცენტრი-

რებულ გოგირდმჟავასთან იძლევა ყვითელ-ნარინჯისფერ შეფერილობას მწვანე ფლუორესცენციით. სახლვრავენ ხვედრით ბრუნვას. ახასიათებს შთანთქმა სპექტრის ინფრაწითელ უბანში. მეთილანდროსტენდიოლის ინფრაწითელი სპექტრი შედარებით გამარტივებულია, ვინაიდან არ შეიცავს კეტოჯგუფს და ორმაგი ბმაა C_5-თან. ამ ნაერთისთვის დამახასიათებელია ვალენტური რხევები 3125-3636 სმ$^{-1}$ და 1023-1093 სმ$^{-1}$ უბნებში. შთანთქმა 1600-1800 სმ$^{-1}$ მას არ ახასიათებს, რითაც შეიძლება განვასხვავოთ აღნაგობით ახლოს მდგომი სტეროიდებისგან.

ფარმაკოპეა რაოდენობრივ განსაზღვრას არ ითვალისწინებს, ხოლო ტაბლეტებისთვის რეკომენდებულია წონითი მეთოდი.

მეთანდროსტენოლონის იდენტიფიცირებისთვის მოწოდებულია ჰიდრაზონების (მე-3 მდგომარეობაში კეტოჯგუფზე) წარმოქმნის რეაქცია 2,4-დინიტროფენილჰიდრაზინთან. მიღებული პროდუქტი მეთანდროსტენოლონის 2,4-დინიტროფენილჰიდრაზონია, რომელიც წითელი ფერისაა.

სტანდარტიზაციისთვის სახლვრავენ ლღობის ტემპერატურას, ხვედრით ბრუნვას და შთანთქმის ხვედრით მაჩვენებელს. მეთანდროსტენოლონისთვის დამახასიათებელია ინფრაწითელი სპექტრის ვალენტური რხევების უბნები: 1656-1664 სმ$^{-1}$ (C=O), 1613-1626 სმ$^{-1}$ (C=C) C_4-თან და 1597-1608 სმ$^{-1}$ (C=C), C_1-თან. განმასხვავებელი მეთილტესტოსტერონისა და მეტანდროსტენოლონისთვის არის დეფორმაციული რხევები 400-1300 სმ$^{-1}$ უბანში. სიწმინდეს ადგენენ ქაღალდზე ქრომატოგრაფიული მეთოდით.

ტაბლეტებში მეთანდროსტენოლონს სახლვრავენ ფოტოელექტროკოლორიმეტრიულად, რომელიც ემყარება კონცენტრირებულ გოგირდმჟავასთან ფერად რეაქციას.

ფენობოლინის და რეტაბოლილისთვის მოწოდებულია ანალიზის იგივე მეთოდები, როგორც ზემოთ განხილული ანაბოლური პრეპარატებისთვის.

ანდროგენები და ანაბოლური ნივთიერებანი მიეკუთვნება ბ სიის პრეპარატებს. ინახავენ სინათლისგან მორიდებით. უნიშნავენ ცილოვანი ცვლის დარღვევის, მძიმე ტრავმის, წყლულოვანი დაავადების, კორონარული უკმარისობის და მიოკარდიუმის ინფარქტის დროს. მეთანდროსტენოლონი და მეთილანდროსტენდიოლი გამოდის ტაბლე-

ტების სახით, ხოლო ფენობოლინი და რეტაბოლილი – საინიექციო ზეთიანი ხსნარის სახით. პირველი ორი უფრო მდგრადია და კუჭ-ნაწლავის არეში ფერმენტების მოქმედებით არ იშლება, ხოლო დანარჩენი ორი ხასიათდება პროლონგირებული მოქმედებით, კერძოდ ერთჯერადი შეყვანისას მათი მოქმედება გრძელდება 7-15 დღე.

ამ ჯგუფის პრეპარატების ხანგრძლივმა გამოყენებამ შეიძლება გამოიწვიოს გართულებები, კალციუმის დაგროვება ძვლებში. უკუჩვენებებია სიმსივნე, ღვიძლის მწვავე დაავადება, ლაქტაციის პერიოდი და ორსულობა.

კორტიკოსტეროიდები

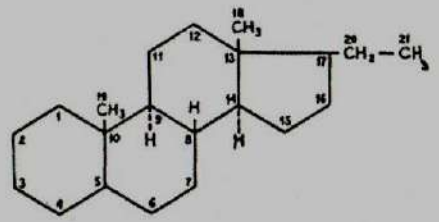
ადამიანისა და ძუძუმწოვრების თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვანი შრე გამოიმუშავებს დაახლოებით ორმოცამდე სტეროიდული აგებულების ჰორმონულ ნივთიერებას, რომელთაც კორტიკოსტეროიდებს უწოდებენ. აღნიშნული ჰორმონები აუცილებელია ადამიანთა და ცხოველთა სიცოცხლისთვის. თუ ცხოველს ამოვაცლით თირკმელზედა ჯირკვალს (ადრენექტომია), იგი რამდენიმე დღეში დაიღუპება, ხოლო კორტიკოსტეროიდების ქრონიკული უკმარისობისას ვლინდება სისხლის შედედება, სხეულის ტემპერატურის და ძირითადი ცვლის დაქვეითება, შეინიშნება ჰიპოკალიემია, აზოტოვანი ნივთიერებების დაგროვება სისხლში და სხვ.

ნივთიერებათა ცვლაზე მოქმედების მიხედვით კორტიკოსტეროიდები იყოფა ორ ჯგუფად: მინერალკორტიკოსტეროიდებად, რომლებიც მოქმედებენ მარილების ცვლაზე ორგანიზმში, ისინი განაპირობებენ ნატრიუმის შეკავებისა და კალიუმის გამოყოფის გაძლიერებას, და გლუკოპროტეინოკორტიკო-სტეროიდებად, რომლებიც არეგულირებენ ნახშირწყლოვან და ცილოვან ცვლას ორგანიზმში.

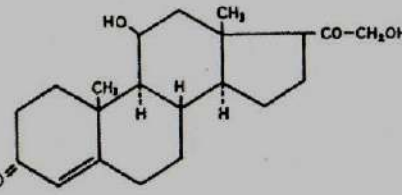
ქიმიური აგებულების მიხედვით კორტიკოსტეროიდები შეიძლება დავყოთ: 11-დეზოქსიკორტიკოსტეროიდებად, 11-ოქსისტეროიდებად და 11,17-ოქსისტეროიდებად. პირველ მათგანს მიეკუთვნება დეზოქსიკორტიკოსტერონი, რომელსაც მე-11 მდგომარეობაში უანგბადის ატომი არა აქვს; მეორეს მიეკუთვნება 11-დჰიდროკორტიკოსტერონი, ხოლო 11,17-ოქსისტეროიდების წარმომადგენელია ჰიდროკორტიზონი და კორტიზონი.

პირველი სამი ნაერთი მინერალკორტიკოსტეროიდების ტიპური წარმომადგენელია, ორი უკანასკნელი – გლუკოკორტიკოსტეროიდებია, ხოლო 11-დჰიდროკორტიკოსტერონს და ნაწილობრივ კორტიკოსტერონსაც თავისი მოქმედების მიხედვით უკავია შუალედური ადგილი.

კორტიკოსტეროიდები ქიმიური სტრუქტურის მიხედვით კორტიკოსტერონის ნაწარმებია. ამ უკანასკნელის მოლეკულას საფუძვლად უდევს ნახშირწყალბადი პრეგნანი, რომელსაც სტეროიდული აღნაგობა აქვს.



პრეგნანი



კორტიკოსტერონი
(პრეგნენ-4-დიოლ-11,21-დიონ-3,20)

ამ ჯგუფის ყველა ჰორმონს სტეროიდული ციკლის მე-3 მდგომარეობაში აქვს კეტოჯგუფი და ერთი ორმაგი ბმა მე-4-5 ნახშირბადებთან. ანგულარული ჯგუფებია მე-10 და მე-13 ნახშირბადებთან. ყველა კორტიკოსტეროიდს მე-17 მდგომარეობაში მიერთებული აქვს ლაბილური დიოქსიაცეტონური, ანუ α-კეტოლური დაჯგუფება, რის გამოც მათ ახასიათებთ აღმდგენი თვისებები. სწორედ ეს დაჯგუფება და პირველადი სპირტული ჯგუფი განაპირობებს რთული ეთერების წარმოქმნას, რომელთა შორის მდგრადობით გამოირჩევა აცეტატი.

კორტიკოსტეროიდები ერთმანეთისგან განსხვავდებიან სტეროიდული ციკლის მე-11 და მე-17 მდგომარეობაში ჩანაცვლებული ფუნქციური ჯგუფებით, კერძოდ, მე-11 მდგომარეობაში შეიძლება იყოს ან კეტოჯგუფი, ან ოქსიჯგუფი, ხოლო მე-17 მდგომარეობაში – დიოქსიაცეტონური ან ოქსიაცეტონური რადიკალი.

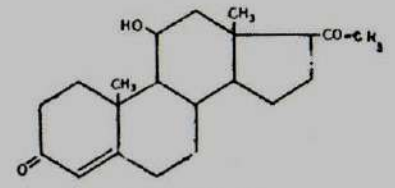
კორტიკოსტეროიდების მიღების წყაროა ან მსხვილფეხა რქოსანი პირუტყვის თირკმელზედა ჯირკვლები ან სტეროიდული აღნაგობის სხვა ბუნებრივი ნედლეული, კერძოდ კი ქოლესტერინი, რომელსაც მიიჩნევენ ორგანიზმში კორტიკოსტეროიდების წინამორბედებად. უკანასკნელ ხანებში დამუშავებულია რამდენიმე ვარიანტი ქოლესტერინის გარდაქმნისა კორტიკოსტეროიდებად.

კორტიზონი 1936 წელს გამოყვეს თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვანი შრიდან ერთდროულად კენდალმა და ვინტერშტეინერმა აშშ-ში და რიხშტეინმა შვეიცარიაში. მიღების ეს მეთოდი საჭიროებს ძალიან დიდი რაოდენობით ნედლეულს, გამოსავალი კი ძალიან მცირეა. კორტიზონის მიღების პირველი ცდები მიმართული იყო ნახევრადსინთეზური მეთოდების შემუშავებისკენ ისეთი ბუნებრივი ნივთიერებების გამოყენებით, რომლებიც შეიცავდნენ უკვე მზა სტეროიდულ ციკლს. მაგრამ ბუნებაში ისეთი ნაერთები, რომლებიც მე-11 მდგომარეობაში კეტოჯგუფს შეიცავენ, ხელმისაწვდომი არ არის. ცნობილია მხოლოდ ორი ნაერთი: γ-ბუფოტალინი, გამოყოფილი ჩინური და იაპონური გომბეშოს შხამებიდან და საგულე აგლიკონი – სერმენტოგენინი, მიღებული სტროფანტუსის ერთ-ერთი სახეობიდან. იმისათვის, რომ მოვახდინოთ კეტოჯგუფის შეყვანა მე-11 მდგომარეობაში, საჭიროა დაჟანგვა სოკოების, საფუარის, აქტინომიცეტებისა და სხვადასხვა ბაქტერიების საშუალებით. ეს პროცესი საშუალებას გვაძლევს შევიყვანოთ ჰიდროქსილი 9, 11, 14, 15, 16, 17, 21 მდგომარეობაში α და β-კონფიგურაციაში. კორტიზონის სრული სინთეზი 1952 წელს განახორციელა აშშ-ში ვუდვორდმა. იგი 30 საფეხურისგან შედგება და სირთულის გამო მხოლოდ თეორიული მნიშვნელობა აქვს. შემდგომ კორტიზონის სინთეზი განახორციელეს სარეტმა და მისმა თანამშრომლებმა. მაგრამ ყველა ეს შემოთავაზებული მეთოდი რთულია, საჭიროებს ძვირადღირებულ ნედლეულს, ახასიათებს დაბალი გამოსავლიანობა.

დ. პეტერსონმა და მისმა თანამშრომლებმა დაადგინეს, რომ სოკო Rhizopus nigricans-ის საშუალებით შესაძლებელია პროგესტერონის გარდაქმნა 11-ოქსიპროგესტერონად საკმაოდ მაღალი გამოსავლიანობით.



პროგესტერონი



ოქსიპროგესტერონი

შემდეგ ობის სხვა სახეობის სოკოების გამოყენებით ოქსიჯგუფი შეყვანილ იქნა აგრეთვე მე-17 მდგომარეობაშიც.

შემდგომში მიმდინარეობდა მუშაობა იმ მიმართულებით, რომ მიკრობიოლოგიური გზით პროგესტერონის გარდაქმნა 11-ოქსიპროგესტერონად და შემდგომ კი კორტიზონ-აცეტატად ყოფილიყო შედარებით ხელმისაწვდომი, და გამოსაყენებელი, ნედლეული კი – იაფი.

1956 წელს ნ. სუვოროვისა და მისი თანამშრომლების მიერ საკავშირო სამეცნიერო-კვლევით ქიმიურ-ფარმაცევტულ ინსტიტუტში მოწოდებულ იქნა ჯერ სოლასოდინიდან (Solanum aviculare-ს გლუკოალკალოიდის აგლიკონი), ხოლო შემდეგ დიოსგენინიდან (დიოსკორეას გვარის მცენარეთა საპოგენინი) კორტიზონის მიღება. ამ მეთოდით კორტიზონის გამოსავალი შეადგენს 60%-ს.

ფარმაკოპეაში კორტიკოსტეროიდებიდან შეტანილია: დეზოქსიკორტიკოსტერონის აცეტატი, კორტიზონის აცეტატი, ჰიდროკორტიზონი, პრედნიზონი, პრედნიზოლონი (იხ. ცხრილი 45).

თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვანი შრის ჰორმონები თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო კრისტალური ნივთიერებებია, წყალში არ იხსნება, ცუდად ან მცირედ იხსნება ორგანულ გამხსნელებში. დეზოქსიკორტიკოსტერონაცეტატი და კორტიზონაცეტატი ადვილად იხსნება ქლოროფორმში.

მათი ქიმიური აღნაგობა განაპირობებს ფიზიკურ და ქიმიურ თვისებებს:

1. რეაქციები, რომლებიც გვიჩვენებენ α-კეტოლური დაჯგუფების აღმდგენ თვისებებს, მდგომარეობს იმაში, რომ ამ დროს ხდება დაჟანგება 20-კეტო-21-ოქსიჯგუფის (α-კეტოლური) – კარბოქსილამდე.

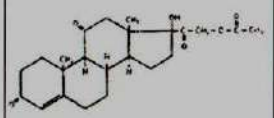
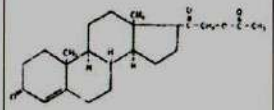
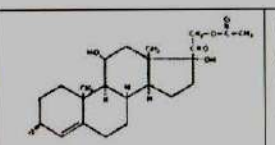
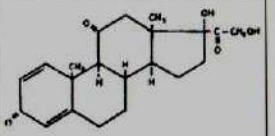
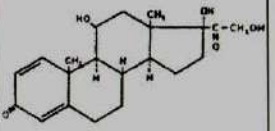
მჟანგველად შეიძლება გამოყენებულ იქნეს:

ა. ვერცხლის ნიტრატის ხსნარი ამიაკში, რომელიც აღადგენს ვერცხლს თავისუფალი სახით.

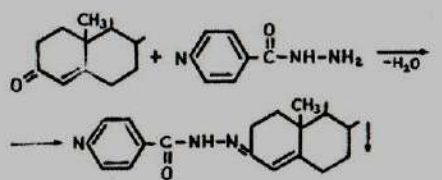
ბ. ფელინგის ხსნარი, რომელთან ურთიერთქმედებით წარმოიქმნება წითელი ფერის სპილენძის ჟანგი.

ცხრილი 45

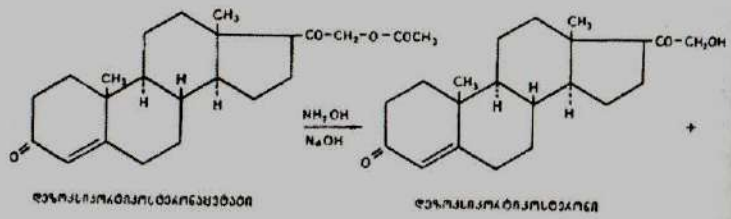
კორტიკოსტეროიდების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Cortisoni acetas- კორტიზონაცეტატი, პრეგნენ-4-დიოლ-17,21-ტრიონ-3,11,20,21-აცეტატი		არ იხსნება წყალში, ადვილად იხსნება ქლოროფორმში, ძნელად აცეტონში, მცირედ ეთანოლში	თეთრი ან ოდნავ ყვითელი კრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 238-243°, ხვ.ბრ.+178 +194° (აცეტონში), λmax-240ნმ, $E^{1\%}_{1სმ}$-430-450
Desoxycorticosteroni acetas- დეზოქსიკორტიკოსტერონაცეტატი, პრეგნენ 4-ოლ-21-დიონ-3, 20, 21 აცეტატი		პრაქტიკულად უხსნადია წყალში, იხსნება ეთილის სპირტსა და ზეთში	თეთრი, უსუნო კრისტალური ფხვნილია. ლღ. ტემპ. 155-160°, ხვ.ბრ. +176+184° (ქლოროფორმში), λmax-240ნმ, $E^{1\%}_{1სმ}$-442,97±1,79
Hydrocortisoni acetas- ჰიდროკორტიზონაცეტატი, პრეგნენ-4-ტრიოლ-11β, 17α-21-დიონ-3, 20, 21-აცეტატი		არ იხსნება წყალში, იხსნება სპირტში, დიოქსანში	თეთრი ბოლქვითალო კრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 217-221°, ხვ. ბრ. +157-167° λmax-242 ნმ, $E^{1\%}_{1სმ}$-390
Prednisonum- პრედნიზონი, პრეგნადიენ-1,4-დიოლ-17α-21-ტრიონ-3, 11, 20		პრაქტიკულად უხსნადია წყალში, მცირედ იხსნება ქლოროფორმში, მეთილისა და ეთილის სპირტში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, ლღ. ტემპ. 227-230°, ხვ. ბრ. +168+176° λmax-240 ნმ, $E^{1\%}_{1სმ}$-418
Prednisolonum- პრედნიზოლონი, პრეგნადიენ-1,4-ტრიოლ-11β, 17α-21-დიონ-3-20		პრაქტიკულად უხსნადია წყალში, მცირედ იხსნება მეთილისა და ეთილის სპირტში, ძნელად აცეტონსა და დიოქსანში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, ლღ. ტემპ. 227-230°, ხვ. ბრ. +96+104°, $E^{1\%}_{1სმ}$=400-430, λmax-242 ნმ

2. რეაქციები, რომლებიც განპირობებულია სტეროიდული ციკლის მე-3 მდგომარეობაში არსებული კეტოჯგუფით (ოქსიმების, ჰიდრაზონების, სემიკარბაზონების, თიოკარბაზონების წარმოქმნის რეაქციები). ამ დროს მიიღება ყვითელი შეფერადების ჰიდრაზონები ან უფერო ოქსიმები:

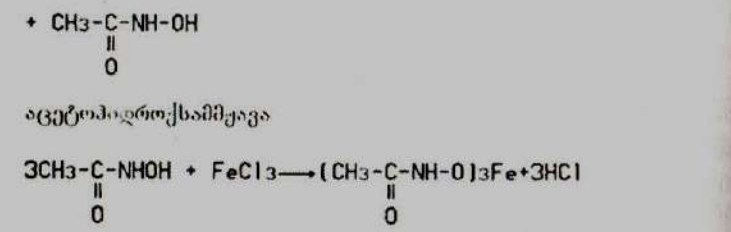


3. ნაერთებისათვის, რომლებიც რთული ეთერებია, გამოიყენება აცეტჰიდროქსამმჟავას მიღების რეაქცია, რომელიც სამვალენტიანი რკინის მარილებთან წარმოქმნის მოწითალო-ყავისფერ ან მუქი შინდისფერი შეფერადების ნაერთებს.



დეზოქსიკორტიკოსტერონაცეტატი

დეზოქსიკორტიკოსტერონი



აცეტოჰიდროქსამმჟავა

4. α- β- უჯერი 3-კეტოჯგუფის ან Δ 3 – კეტოჯგუფის არსებობა განაპირობებს კორტიკოსტეროიდების თვისებას შთანთქან სინათლის სხივები სპექტრის ულტრაიისფერ უბანში (238-242 ნმ).

5. კორტიკოსტეროიდებს ერთმანეთისგან განასხვაებენ კონცენტრირებულ გოგირდმჟავასთან ურთიერთქმედების შედეგად მიღებული შეფერადების მიხედვით (გალოქრომინები).

6. კორტიკოსტეროიდები განსხვავდება აგრეთვე ინფრაწითელი სპექტრებით.

7. ვინაიდან კორტიკოსტეროიდები ოპტიკურად აქტიური ნაერთებია, ახასიათებთ პოლარიზაციის სიბრტყის ბრუნვა; მედიცინაში გამოყენებულია მარჯვნივ მბრუნავი იზომერები.

8. კორტიკოსტეროიდები შეიძლება ერთმანეთისგან განვასხვავოთ ლღობის ტემპერატურით.

რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის მიმართავენ ფოტოელექტროკოლორიმეტრიას, რომელიც ფერად რეაქციებზეა დამყარებული და სპექტროფოტომეტრიას ულტრაიისფერ უბანში.

სიწმინდეს ადგენენ თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფიის მეთოდით.

კორტიზონის ეთერი ძმარმჟავასთან არის კორტიზონაცეტატი. იდენტიფიკაციის რეაქციებიდან მას ახასიათებს ყველა საერთო რეაქცია, რომელიც ზემოთ არის ჩამოთვლილი. კერძო რეაქციებიდან აღსანიშნავია რეაქცია კონცენტრირებულ გოგირდმჟავასთან – წარმოიქმნება ყვითელი შეფერილობა, ხოლო შემდეგ კი ყვითელი ფლუორესცენცია ულტრაიისფერ შუქზე; იძლევა რკინის ჰიდროქსამატის წარმოქმნის რეაქციას, რაც დამახასიათებელია რთული ეთერის ჯგუფებისთვის.

კორტიზონაცეტატის ინფრაწითელი სპექტრის 1680-1750 სმ$^{-1}$ უბანი შეესაბამება კარბონილის ჯგუფის რხევებს, C_3 და C_{11} კარბონილს. 1780-1790 სმ$^{-1}$ უბანში სპექტრი ვალენტურ რხევებს წარმოადგენს, ხოლო მაქსიმუმი 1700 სმ$^{-1}$ შეესაბამება იმავე ჯგუფის რხევებს C_{20} მდგომარეობაში.

რაოდენობრივად კორტიზონაცეტატს საზღვრავენ სპექტროფოტომეტრიულად 238 ნმ ტალღაზე. პარალელურად ატარებენ 0,001% სტანდარტული ხსნარის ანალიზს და შემდგომ შესაბამისი ფორმულით საზღვრავენ პრეპარატში კორტიზონაცეტატის პროცენტულ შემცველობას.

პრეპარატის სიწმინდეს ადგენენ თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფიული მეთოდით, საზღვრავენ აგრეთვე ოპტიკურ აქტივობას.

ვინაიდან კორტიზონის მიღება რთული პროცესია და გამოყენებისას მას ახასიათებს თანამოვლენები, აუცილებელი გახდა მიეღოთ კორტიზონის მოდიფიცირებული ანალოგები, რომელთათვისაც დამახასიათებელი იქნებოდა იგივე აქტივობა და უფრო მეტად გამოხატული ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება. ასეთი ანალოგებია ჰიდროკორტიზონაცეტატი, პრედნიზონი და პრედნიზოლონი.

ფარმაკოპეით მათ რაოდენობრივ განსაზღვრას ახორციელებენ სპექტროფოტომეტრიული მეთოდით შესაბამისად 242 ნმ და 239 ნმ ტალღებზე.

კორტიკოსტეროიდებში მინარევის სახით არ უნდა იყოს სხვა სტეროიდები, რომელთა შემცველობას ადგენენ ქაღალდზე ქრომატოგრაფიული მეთოდით.

პრედნიზონსა და პრედნიზოლონს 1600-1800 სმ$^{-1}$ უბნებში ახასიათებს ვალენტური რხევები: პრედნიზონისთვის დამახასიათებელია რხევები 909-933 სმ$^{-1}$ და 810-833 სმ$^{-1}$ უბნებში, რაც წარმოადგენს

საშუალო ინტენსივობის დეფორმაციულ რხევებს (CH ჯგუფების C_1 და C_2-თან).

ძლიერი ინტენსივობის რხევები აღინიშნება C_4-თან 881-899 სმ$^{-1}$ უბანში.

პრედნიზოლონს 3360, 3450 და 3560 სმ$^{-1}$ უბნებში აქვს შთანთქმის მაქსიმუმების ფართო ზოლი.

დეზოქსიკორტიკოსტერონაცეტატის განმასხვავებელი რეაქციაა ურთიერთქმედება კონცენტრირებულ გოგირდმჟავასთან, ამ დროს წარმოიქმნება ალუბლისფერი შეფერადება მომწვანო-ყავისფერი ფლუორესცენციით. ჰიდროქსილამინთან და სამქლორრკინის ხსნართან იძლევა კეტონებისათვის დამახასიათებელ მოწითალო-ყავისფერ შეფერილობას.

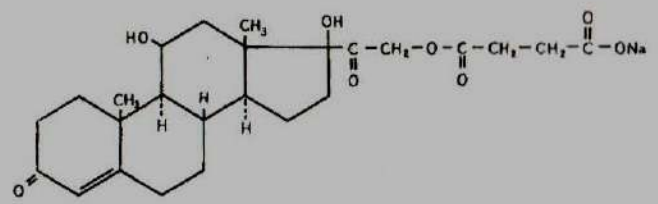
დეზოქსიკორტიკოსტერონის ინფრაწითელ სპექტრში აღსანიშნავია სპეციფიკური ძლიერი ინტენსივობის ვალენტური რხევები 1733 სმ$^{-1}$ (აცეტალის ნაშთი) 1231 სმ$^{-1}$ (კარბონილის ჯგუფის) და საშუალო ინტენსივობის – 1065 სმ$^{-1}$ უბნებში. მას არ გააჩნია 3480 სმ$^{-1}$ უბანში შთანთქმა, რითაც განსხვავდება სხვა სტეროიდებისგან (OH ჯგუფის). დეზოქსიკორიტოკოსტერონის ხსნარს ზეთში რაოდენობრივად განსაზღვრავენ ფოტოელექტროკოლორიმეტრიულად.

ჰიდროკორტიზონაცეტატი 3000-4000 სმ$^{-1}$ უბანში ინარჩუნებს შთანთქმის ორ ზოლს: 3310 სმ$^{-1}$ და 3410^{-1} უბანში, რაც მიუთითებს ჩაუნაცვლებელი ჰიდროქსილის ჯგუფის და შესაბამისად, წყალბადური ბმის არსებობაზე.

ჰალოგენების შეყვანა კორტიკოსტეროიდების ციკლში იწვევს ფარმაკოლოგიური აქტივობის შეცვლას, კერძოდ მათ ახასიათებთ მინიმალური მინერალკორტიკოიდური აქტივობა, ხოლო ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება 20-40-ჯერ უფრო მეტად აქვთ გამოხატული, ვიდრე ჰიდროკორტიზონს, გარდა ამისა, თანამოვლენებიც შედარებით შემცირებულია. ჰალოგენების (ფთორის) შეყვანა ხდება 6 და 9 მდგომარეობებში. მე-9 მდგომარეობაში ფთორნაერთი ცნობილია დექსამეტაზონის და ტრიამცინოლონის სახელწოდებით, ხოლო 6 და 9 მდგომარეობებში ჩანაცვლებული ნაერთი – ფლუოცინალონაცეტონიდის, ანუ სინალარის სახელწოდებით.

აღნიშნული პრეპარატების თვისებრივი და რაოდენობრივი ანალიზი ტარდება იმავე მეთოდებით, როგორც ბუნებრივი კორტიკოსტეროიდებისა. განსხვავებით, მიმართავენ მათ მოლეკულაში არსებული ფთორის იდენტიფიკაციას, რისთვისაც იგი იონოგენურ მდგომარეობაში გადაჰყავთ და შემდეგ მას ადგენენ შესაბამისი რეაქციით.

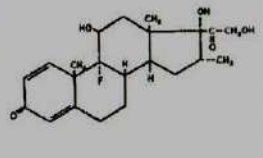
ჰიდროკორტიზონი და პრედნიზოლონი გამოდის აგრეთვე ჰემისუქცინატების სახით, რომლებიც ამ უკანასკნელთა ნატრიუმის მარილებია ლიოფილიზებული ფორმით. ეს პრეპარატები მიიღეს პარენტერულად შეყვანის მიზნით, რათა სისხლში იყოს მაღალი კონცენტრაცია.

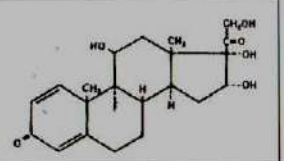
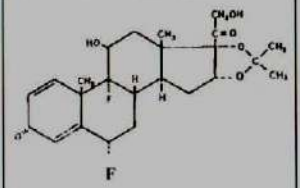


ორივე პრეპარატი ფიზიკური მდგომარეობის მიხედვით თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო ფოროვანი მასაა ან ფხვნილი. წყალში იხსნებიან, სპირტში იხსნებიან მცირედ, სხვა ორგანულ გამხსნელებში კი – უფრო ნაკლებად. ვინაიდან სტრუქტურული აგებულებით ჰიდროკორტიზონისა და პრედნიზოლონის

ცხრილი 46

კორტიკოსტეროიდების სინთეზური ანალოგების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Dexamethasonum-დექსამეტაზონი, 9-ფთორ-11β, 17α, 21-ტრიოქსი-16α-მეთილპრეგნა-1,4-დიენ, 3, 20-დიონი		პრაქტიკულად უხსნადია წყალში, ძნელად იხსნება სპირტში	თეთრი ან მოყვითალო ფხვნილია. λmax-243 ნმ, $E^{1\%}_{1სმ}$=390, ხვ. ბრ. +72-80°

Triamcinolonum- ტრიამცინოლონი- 9α-ფთორ-16α-ოქსი-პრედნიზოლონი		პრაქტიკულად უხსნადია წყალში, ძნელად იხსნება სპირტში	თეთრი ფერის კრისტალური ფხვნილია, λmax -243 ნმ
Fluocinoloni acetonidum- Sinalarum- სინალარი, 6α, 9α-დიფთორ-16α, 17α-იზოპროპილიდენ-დიოქსი-პრეგნა-1, 4-დიენ-11β, 21-დიოლ-3,20-დიონი	 F	პრაქტიკულად უხსნადია წყალში, ძნელად იხსნება სპირტში	თეთრი ან კრემისფერი კრისტალური ფხვნილია. λmax-240 ნმ, $E^{1\%}_{1cm}$=360

მსგავსნი არიან, მათი ანალიზისთვისაც შეიძლება იმავე მეთოდების გამოყენება, რაც ჰიდროკორტიზონისა და პრედნიზოლონისთვის. დამატებით მიმართავენ ნატრიუმის იდენტიფიკაციას.

კორტიკოსტეროიდების პრეპარატები მიეკუთვნება ბ სიას. მათ ინახავენ კარგად თავდახურულ ჭურჭელში, სინათლისგან დაცულ ადგილას.

კორტიკოსტეროიდებს ძირითადად იყენებენ კოლაგენოზის, რევმატიზმის, რევმატოიდული ართრიტის, ბრონქული ასთმის, მწვავე ლიმფობლასტური და მიელობლასტური ლეიკოზის, ნეიროდერმატიტის, ეგზემის, სხვადასხვა ალერგიული დაავადების, ადისონის დაავადების, თირკმელზედა ჯირკვლების მწვავე უკმარისობის, ჰემოლიზური ანემიის, პანკრეატიტისა და ჰეპატიტის დროს. მათ იყენებენ აგრეთვე სხვადასხვა სახის შოკის შემთხვევაში, ასევე ქსოვილთა და ორგანოთა ტრანსპლანტაციის დროს, როგორც იმუნოდეპრესიულ საშუალებებს. თუმცა ყველა ამ დადებით თვისებასთან ერთად მათ ახასიათებთ თანამოყვლენები. კერძოდ, იწვევენ ნატრიუმის და წყლის შეკავებას ორგანიზმში და აძლიერებენ კალიუმის გამოყოფას, რის გამოც არტერიული წნევა მატულობს, ჰიპერგლიკემიას (სტეროიდული დიაბეტი), კალციუმის გამოყოფის გაძლიერებას, რეგენერაციის პროცესების შენელებას, ინფექციისადმი ორგანიზმის წინააღმდეგობის

დაქვეითებას, გასუქებას, გამონაყარს და სხვ. მოსალოდნელია ნერვულ-ფსიქიკური დარღვევა.

ამ მოვლენების შესამცირებლად საჭიროა კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობის დროს ორგანიზმის უზრუნველყოფა სრულფასოვანი ცილით და მეტი რაოდენობა კალიუმით.

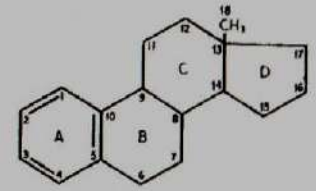
პრედნიზონაცეტატი 3-5-ჯერ უფრო აქტიურია კორტიზონთან შედარებით და ნაკლებად აქვს გამოხატული მინერალოკორტიკოსტეროიდული მოქმედება. მას ახასიათებს უფრო სწრაფი მოქმედება, სწრაფად ინაქტივირდება. გამოდის ტაბლეტების სახით.

პრედნიზოლონიც 0,001 და 0,005 გ ტაბლეტების სახით გამოდის. იმ შემთხვევაში, როდესაც სურთ, სისხლში შექმნან პრედნიზოლონის მაღალი კონცენტრაცია (გადაუდებელი შემთხვევები), გამოიყენებენ მის ხსნად პრეპარატს – პრედნიზოლონ ჰემისუქცინატს.

კორტიკოსტეროიდების სინთეზურ ანალოგებს ახასიათებთ ნაკლები თანამოვლენები, მინიმალური მინერალკორტიკოსტეროიდული აქტივობა. მათი ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება 20-40-ჯერ აღემატება ჰიდროკორტიზონის მოქმედებას (დექსამეტაზონი, ტრიამცინოლონი), ხოლო სინალარის – 150-300-ჯერ უფრო მაღალია, ვიდრე ჰიდროკორტიზონის.

ესტროგენები

ესტროგენების სახელწოდებით ცნობილია ქალის სასქესო ჰორმონები, რომლებიც გამომუშავდებიან საკვერცხეებში; მათ ფოლიკულურ ჰორმონებსაც უწოდებენ. ამ ჰორმონების ბირთვი ნახშირწყალბადი ესტრანია.



ესტრანი

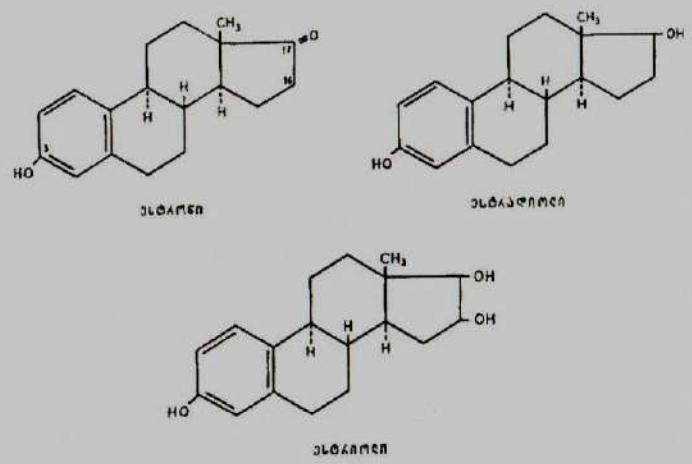
ესტრანში A ბირთვი არომატულია და ამიტომ მე-10 ჩადგომარეობაში ანგულარული რადიკალი აღარ არის. მე-3 და მე-17

მდგომარეობაში ჰიდროქსილის წყალბადის ჩანაცვლებით შეიძლება მივიღოთ მათი რთული ეთერები, რომლებიც ხასიათდებიან უფრო გახანგრძლივებული მოქმედებით და ნაკლებტოქსიკურებიც არიან.

ესტროგენების წყაროა ფეხმძიმე ქალის შარდი, საიდანაც პირველად კრისტალური სახით იქნა გამოყოფილი ესტრონი. მიღების სამრეწველო წყაროა აგრეთვე მაკე ფაშატის შარდი, რომელშიც ესტროგენების შემცველობა 1 ლიტრში 10-25 მგ-ს აღწევს.

დამუშავებულია შარდიდან ესტროგენების მიღების რამდენიმე მეთოდი. ამჟამად მათ ღებულობენ სინთეზური გზით.

ესტროგენული ჯგუფის ბუნებრივი ჰორმონებია:



უფრო მაღალი ფიზიოლოგიური აქტივობით გამოირჩევა ესტრადიოლი.

ფოლიკულინი (ესტრონი) და ესტრიოლი ნივთიერებათა ცვლის პროდუქტებად არის მიჩნეული.

ფიზიკური თვისებების მიხედვით ისინი თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო ფერის ფხვნილებია. პრაქტიკულად არ იხსნებიან წყალში, იხსნებიან ქლოროფორმში, ეთერში, აცეტონში.

ესტროგენები შეიძლება ერთმანეთისგან განვასხვავოთ ლღობის ტემპერატურით და ხვედრითი ბრუნვით, ინფრაწითელი სპექტრით. ესტროგენებს ახასიათებს შთანთქმის ფართო უბანი სპექტრის ინფრაწითელ უბანში. კერძოდ 3220 სმ$^{-1}$ შეესაბამება ჰიდროქსილის

ჯგუფის ვალენტურ რხევებს C_3-თან, ხოლო 3420 სმ$^{-1}$ – C_{17}-თან. დაჯგუფებას C=C შეესაბამება საშუალო სიძლიერის ვალენტური რხევები 1575 და 1597 სმ$^{-1}$ უბანში. 777, 810, 865 და 910 სმ$^{-1}$ შეესაბამება CH ჯგუფის დეფორმაციულ რხევებს. ინფრაწითელ სპექტრებში ესტროგენებს შორის განსხვავება 1000-1200 სმ$^{-1}$ უბანშია.

რაოდენობრივად საზღვრავენ სპექტროფოტომეტრიულად ულტრაიისფერ არეში ან ფოტოელექტროკოლორიმეტრიულად.

სიწმინდის დადგენა ხდება ქაღალდზე და თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფიის გამოყენებით.

ესტროგენების პრეპარატებიდან უპირატესად აღსანიშნავია: ესტრონი (ფოლიკულინი), ესტრადიოლდიპროპიონატი და ბენზოატი, მეთილესტრადიოლი და ეთინილესტრადიოლი.

ფარმაკოპეაში აღნიშნული პრეპარატებიდან აღწერილია მხოლოდ ესტრადიოლდიპროპიონატი და ეთინილესტრადიოლი.

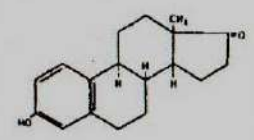
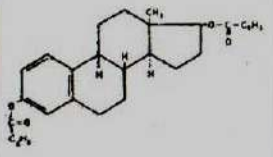
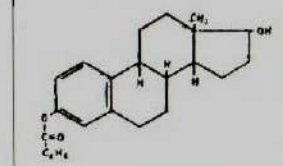
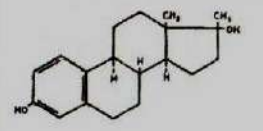
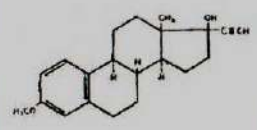
იდენტიფიკაციას ეთინილესტრადიოლისა და მესტრანოლისას ახდენენ კონცენტრირებულ გოგირდმჟავასთან ურთიერთქმედებით. მიიღება ნარინჯისფერ-წითელი შეფერადება მოყვითალო-მწვანე ფლუორესცენციით, ასევე მნიშვნელოვანი კონსტანტებია ლღობის ტემპერატურა და ხვედრითი ბრუნვა (იხ. ცხრილი 47).

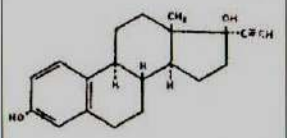
ეთინილესტრადიოლის ინფრაწითელი სპექტრი 3000-4000 სმ$^{-1}$ უბანშია. აღნიშნულ სპექტრში ინტენსიური ზოლებია 3310 და 3600 სმ$^{-1}$, პირველი მიეკუთვნება ვალენტურ რხევებს (C≡C), ხოლო მეორე ჰიდროქსილის ჯგუფის ვალენტურ რხევებს. სხვა ფუნქციური ჯგუფებისთვის დამახასიათებელი რხევები 1610, 1585, 1495 სმ$^{-1}$ და 1000-1100 სმ$^{-1}$ უბნებში. დეფორმაციული რხევები ნაკლებადაა გამოხატული. აღნიშნული სპექტრის ცოდნა საშუალებას გვაძლევს დავადგინოთ ეთინილესტრადიოლის აღნაგობა და სიწმინდე.

რაოდენობრივ განსაზღვრას ფარმაკოპეა არ მოითხოვს. პაბლეტებში განსაზღვრავენ ფოტოკოლორიმეტრიულად (მწვანე შუქფილტრზე) დიაზო-რეაქციის გამოყენებით. ტუტე არეში მიიღება შეფერილი დიაზონაერთი.

ცხრილი 47

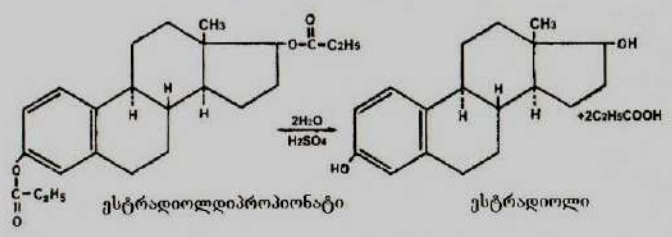
ესტროგენების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Oestronum- ესტრონი, 3-ოქსი-ესტრა-1, 3, 5 (10) ტრიენ-17-ონ		პრაქტიკულად უხსნადია წყალში, იხსნება ეთანოლში, ეთერში, ზეთებში	თეთრი კრისტალური ნივთიერებაა, λmax-280 ნმ, $E^{1\%}_{1სმ}$=80
Oestradioli dipropionas- ესტრადიოლ-დიპროპიონატი, ესტრატიენ-1,3, 5(10) დიოლ-3, 17 დიპროპიონატი		პრაქტიკულად უხსნადია წყალში, ძნელად იხსნება ეთანოლსა და მცენარეულ ზეთებში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 104-108°, ხვ. ბრ.+37+41°, λmax-280 ნმ
Oestradioli benzoas- ესტრადიოლბენზოატი		წყალში პრაქტიკულად არ იხსნება, იხსნება ეთანოლში, ზეთებში	თეთრი კრისტალური უსუნო ფხვნილია, λmax-280 ნმ
Methyloestradiolum- მეთილესტრადიოლი, 17-მეთილესტრატრიენ-1, 3, 5 (10)-დიოლ-3, 17β		პრაქტიკულად უხსნადია წყალში, ძნელად იხსნება ეთანოლში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, λmax-285 ნმ
Mestranolum- მესტრანოლი, 3-მეტოქსი-17-α ეთინილესტრა 1, 3, 5 (10)-ტრიენ-17β ოლ		უხსნადია წყალში, იხსნება ეთანოლში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, λmax-280 ნმ, $E^{1\%}_{1სმ}$=66

Aethyniloestradiol um-ეთინილ-ესტრადიოლი, 17α-ეთინილ-ესტრატრიენ-1, 3, 5(10)-დიოლ-3, 17β		პრაქტიკულად უხსნადია წყალში, იხსნება ეთანოლსა და მცენარეულ ზეთებში	თეთრი წვრილი კრისტალური ფხვნილია,ლღ. ტემპ. 181-186°,ხვ. ბრ. 0+3, λmax-281 ნმ, $E^{1\%}_{1სმ}$=70-73

სიწმინდის შესამოწმებლად ფარმაკოპეა მოითხოვს ესტრონის მინარევების განსაზღვრას.

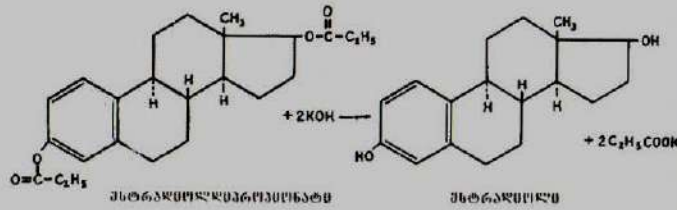
ესტრადიოლდიპროპიონატი კონცენტრირებული გოგირდმჟავას მოქმედებისას ჰიდროლიზდება და პროპიონმჟავას წარმოქმნის. თუ შემდგომ მას გავაცხელებთ ეთანოლთან, წარმოიქმნება დამახასიათებელი სუნის პროპიონმჟავა ეთილის ეთერი.



$$C_2H_5COOH + C_2H_5OH \longrightarrow C_2H_5-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-O-C_2H_5 + H_2O$$

იდენტიფიკაციას ახდენენ ასევე ტუტე ჰიდროლიზის შედეგად გამოყოფილი ესტრადიოლის ლღობის ტემპერატურის (173-179) დადგენით და ინფრაწითელი სპექტრით. ახასიათებს შთანთქმა სპექტრის ულტრაიისფერ უბანში (280 ნმ).

ესტრადიოლ დიპროპიონატს რაოდენობრივ განსაზღვრავენ 0,1 მოლ კალიუმის ჰიდროქსიდის სპირტიანი ხსნარით და ჭარბი რაოდენობით ტუტეს ტიტრავენ 0,1 მოლ ქლორწყალბადმჟავით (ინდიკატორი ფენოლფთალეინი)



ყველა ზემოჩამოთვლილი ესტროგენული პრეპარატი მიეკუთვნება ბ სიას პრეპარატებს. ინახავენ კარგად თავდახურულ, ნარინჯისფერ ჭურჭელში, სინათლისგან დაცულ ადგილას.

თანამედროვე მონაცემებით, ორგანიზმში არსებობს სპეციალიზებული ესტროგენების რეცეპტორები, რომლებთანაც ურთიერთქმედების შედეგად ესტროგენები ამჟღავნებენ სპეციფიკურ მოქმედებას ორგანოებზე. ორგანიზმში შეყვანისას ისინი იწვევენ ენდომეტრიუმის პოლიფერაციას, ახდენენ საშვილოსნოს და ქალის მეორადი სასქესო ნიშნების სტიმულირებას მათი განუვითარებლობის შემთხვევაში, კლიმაქსის პერიოდში ხსნიან საერთო დარღვევებს, მათ იყენებენ უნაყოფობის, სამშობიარო აქტის სისუსტის შემთხვევებში და სხვ.

ესტროგენებს ახასიათებს ჰიპოქოლესთერინემიული მოქმედება, ამცირებენ ქოლესტერინს (ფოსფოლიპიდების კოეფიციენტს) და ზრდიან სისხლში α-ლიპოპროტეიდების შემცველობას.

ესტრონი შეყავთ კუნთებში ზეთიანი ხსნარის სახით.

ესტრადიოლ დიპროპიონატსა და ბენზოატს ახასიათებს მაღალი ესტროგენული აქტიურობა. ისინი ორგანიზმის ქსოვილებში ნაკლებად იშლებიან. ნელა იწოვებიან, ასევე ნელა გამოიყოფიან და გახანგრძლივებულად მოქმედებენ ორგანიზმზე. გამოდის ზეთიანი 0,1%-იანი ხსნარების სახით.

მეთილესტრადიოლი კარგად იწოვება პირის ღრუს ლორწოვანიდან, არ იშლება ნერწყვის ფერმენტებით, ამიტომ შეიძლება გამოვიყენოთ სუბლინგვურად: ახასიათებს მაღალი ესტროგენული აქტიურობა და მდგრადობა. გამოდის 0,02 მგ-იანი ტაბლეტების სახით.

ეთინილესტრადიოლს ახასიათებს ყველა ჩამოთვლილ პრეპარატთან შედარებით უფრო მაღალი ესტროგენული აქტიურობა, გამოდის 0,1 და 0,05 მგ ტაბლეტების სახით. უნგრეთში მას ამზადებენ მიკროფოლინის სახელწოდებით.

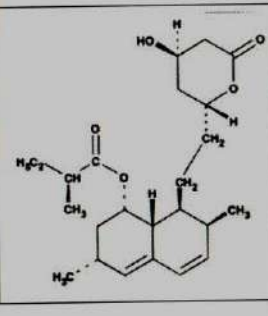
ყველა ესტროგენული პრეპარატი უკუნაჩვენებია სასქესო ორგანოების, სარძევე ჯირკვლების კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნის, ასევე მასტოპათიის, ენდომეტრიტის, კლიმაქსის ჰიპერესტროგენული ფაზის დროს. ამ პრეპარატების ხანგრძლივი ხმარება იწვევს საშვილოსნოდან სისხლის დენას.

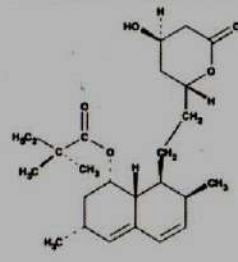
სტატინები

სტატინები ჰიპოლიპიდემიური საშუალებებია, მათი ისტორია 1987 წლიდან დაიწყო. სტატინები აბლოკირებენ ფერმენტ 3-ჰიდროქსი-3-მეთილგლუტარილ-კოფერმენტი α-რედუქტაზას ფუნქციას. ეს ფერმენტი წარმოადგენს ქოლესტერინის ბიოსინთეზის კატალიზატორს. პირველად სტატინები მიღებული იქნა სოკო Aspergillus-იდან. ესენია ლოვასტატინი და სიმვასტატინი.

ლოვასტატინი და სიმვასტატინი უშუალოდ არ ხასიათდებიან ჰიპოლიპიდემიურ ნივთიერებებად. ისინი მეტაბოლიზმის შედეგად წარმოქმნიან β-ოქსიმჟავეებს, რომლებიც აინჰიბირებენ 3-ჰიდროქსი-3-მეთილგლუტარილ-კოფერმენტი α-რედუქტაზას.

ცხრილი 47ა

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Lovastatin- ლოვასტატინი		წყალში უხსნადია, იხსნება ეთანოლში, ადვილად ქლოროფორმში.	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, $d_D^{20^0}$=+325-340°

Simvastatin- სიმვასტატინი		წყალში პრაქტიკულად უხსნადია, მცირედ იხსნება ეთანოლში, ადვილად ქლოროფორმში.	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, $\alpha_D^{20^\circ}$ =+285-300°

ლოვასტატინის და სიმვასტატინის ულტრაიისფერი და ინფრაწითელი სპექტრები მათი სტანდარტული ნიმუშების სპექტრის სრული თანხვედრილი. უნდა იყოს ლოვასტატინის სპირტხსნარის ულტრაიისფერ სპექტრს მაქსიმუმი უნდა ჰქონდეს 230, 238 და 246 ნმ-ზე, ხოლო მინიმუმი 233 და 243 ნმ-ზე.

მინარევების აღმოჩენისათვის მოწოდებულია ქრომატოგრაფიული მეთოდები: სორბენტის თხელ ფენაზე და გაზურ-სითხოვანი.

რაოდენობრივი განსაზღვრა ორივე სუბსტანციისა ხდება მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდით, აცეტონიტრილში, სტანდარტულ ნიმუშთან შედარებით. გამოიყენებიან პიპერლიპიდემიის და ათეროსკლეროზის დროს. ინახება ბ-სიის შესაბამისად.

არომატული ნაერთები (არენები)

არომატული ნაერთები აერთიანებს ორგანულ ნივთიერებათა ჯგუფს, რომელთა მოლეკულები შეიცავს არომატული ბმით შეკავშირებულ, ექვსი ატომი ნახშირბადისგან შედგენილ ბირთვს. არომატული ნაერთების მთავარი და უმარტივესი წარმომადგენელია ბენზოლი.

სახელწოდება „არომატული ნაერთები“ დაკავშირებულია ფისებთან და ბალზამებთან, რომელთაც არომატული სუნი აქვთ და რომელთაგანაც მიიღეს პირველი არომატული ნაერთები. შემდგომში მიღებულ ბენზოლის ზოგიერთ ნაერთს არ აღმოაჩნდა სასიამოვნო არომატული სუნი, მაგრამ სახელწოდება „არომატული“ დღემდე შეინარჩუნა.

ბენზოლის ქიმიური და ელექტრონული სტრუქტურა დეტალურად არის განხილული ორგანული ქიმიის კურსში. მოვიყვანთ მხოლოდ მარტივად გავრცელებულ ორ გამოსახულებას:



I



II

ბენზოლის ფორმულის თანამედროვე ნახაზი (I) უკეთ გამოსახავს მის მოლეკულაში ელექტრონული ღრუბლების სიმკვრივეს, მის თანაბრად განაწილებას ყველა ნახშირბადის ატომთან. მაგრამ ბენზოლის სხვადასხვა ნაწარმის მოლეკულებში ირღვევა ელექტრონების თანაბარი განაწილება ნახშირბადის ატომებთან და I ფორმულა ვერ გამოსახავს ჭეშმარიტებას. სახელმძღვანელოში სამკურნალო საშუალებებად გამოყენებული ბენზოლის ნაერთებში, არომატული ბირთვები გამოსახულია კეკულეს (II) ტრადიციული ფორმულით.

არომატული ნაერთების გამოყენება მედიცინაში. ბირთვის და ფუნქციური ჯგუფების გავლენა ფარმაკოლოგიურ ეფექტზე

ბენზოლის მოლეკულაში სხვადასხვა ფუნქციური ჯგუფის შეყვანით გარკვეულად იცვლება ფიზიოლოგიური ეფექტი.

ბენზოლი ძლიერ ტოქსიკური ნივთიერებაა, იგი და მისი ჰომოლოგები იწვევს მოძრაობის ცენტრის აგზნებას და სისხლის წარმოქმნის ფუნქციის მოშლას. ბენზოლის ორთქლის ხანგრძლივმა ზემოქმედებამ შეიძლება გამოიწვიოს სიკვდილი. ხოლო ბენზოლის მოლეკულაში რადიკალების შეყვანით შეიძლება არამარტო მისი ტოქსიკურობის შემცირება, აგრეთვე, წინასწარ მიზანდასახულად, სასურველი ფარმაკოლოგიური მოქმედების ნივთიერების მიღებაც.

ბენზოლის მოლეკულაში ალკილის შეყვანა იწვევს მისი ტოქსიკურობის გაძლიერებას, ამასთან ალკილის რადიკალის ჯაჭვის გახანგრძლივებით 5 ნახშირბადამდე იზრდება ტოქსიკურობა. ორი ალკილის რადიკალის თანაარსებობისას სუსტდება ტოქსიკურობა, უპირატესად

თუ ისინი განლაგებულნი არიან ერთმანეთთან ორთო- ან პარა-მდგომარეობაში.

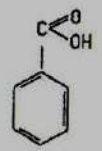
ნიტროჯგუფის შეყვანით მოლეკულაში არ სუსტდება ბენზოლის ტოქსიკურობა. ნიტრობენზოლი იწვევს ცენტრალური ნერვული სისტემის მოშლას. ტოქსიკურობა ძლიერდება აგრეთვე ბენზოლის ჰალოგენირებით. ქლორბენზოლი უფრო ტოქსიკურია, ვიდრე ბენზოლი. ქლორის რამდენიმე ატომის შეყვანით ბენზოლში ტოქსიკურობა სუსტდება, რაც იმით აიხსნება, რომ ორ- და სამქლორბენზოლი ნაკლებად ხსნადია, ვიდრე ერთქლორბენზოლი. აქვე უნდა აღვნიშნოთ, რომ ქლორჩანაცვლებული ბენზოლი ანტისეპტიკურად მოქმედებს. ეს მაგალითები გვიჩვენებს, რომ ფიზიოლოგიური მოქმედება დამოკიდებულია არა მარტო ქიმიურ აგებულებასა და თვისებებზე, აგრეთვე ფიზიკურ თვისებებზეც – ხსნადობაზე.

ბენზოლის მოლეკულაში ჰიდროქსილის ჯგუფების შეყვანით მიღებული ფენოლები –  ანტისეპტიკური, ანტიმიკრობული თვისებით ხასიათდებიან. ეს მოქმედება დამოკიდებულია ჰიდროქსილის რაოდენობასა და მათ განლაგებაზე. ფენოლები შედიან ანტიბიოტიკების, ჰორმონების, ვიტამინებისა და მრავალრიცხოვანი სინთეზური ნაერთების შემადგენლობაში, რომლებიც ფართოდ არის გამოყენებული მედიცინაში.

კარბონილის ჯგუფი აძლიერებს ბენზოლის ფიზიოლოგიურ აქტივობას; არომატული ალდეჰიდები და კეტონები უფრო ტოქსიკურია, ვიდრე ბენზოლი, რაც აიხსნება მათი უფრო მეტი რეაქციაუნარიანობით.

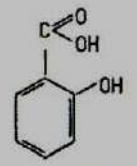


კარბოქსილის ჯგუფის შეყვანით ბენზოლის მოლეკულაში მკვეთრად სუსტდება ტოქსიკურობა.

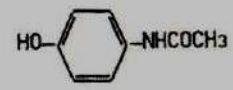


ბენზომჟავა და ნატრიუმის ბენზოატი მედიცინაში გამოყენებულია როგორც სიცხის დამწევი – ანთების საწინააღმდეგო საშუალება.

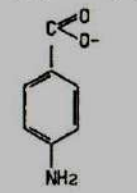
ორთო- ოქსიბენზომჟავა და მისი ეთერები იწენს ანთების საწინააღმდეგო და ანტისეპტიკურ ეფექტს.



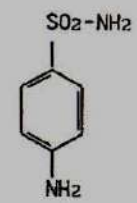
ბენზოლის ამინონაერთი – ანილინი ტოქსიკურად მოქმედებს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე, მაგრამ ანილინის მოქმედება მკვეთრად იცვლება მასში სხვა ფუნქციური ჯგუფების შეყვანით. პარა-ამინოფენოლი ნაკლებტოქსიკურია, ხოლო მისი აცეტილწარმოებული – პარაცეტამოლი გამოყენებულია მედიცინაში.



პარა-ამინობენზომჟავას ეთერებს ახასიათებს ადგილობრივი საანესთეზიო მოქმედება. პარა-ამინობენზოლ-სულფამიდები კი ანტიმიკრობულ, ქიმიოთერაპიულ თვისებებს იჩენენ და ფართოდ არის გამო-



ყენებული ფარმაკოთერაპიაში. მოყვანილი მაგალითებიდან ნათლად ჩანს, რომ არომატული ნაერთების აგებულებას, თვისებებსა და ფარმაკოლოგიურ ეფექტურობას შორის მჭიდრო დიალექტიკური დამოკიდებულებაა.



არომატული ნაერთების მიღების წყაროები, მათი კლასიფიკაცია

არომატული ნაერთები მიიღება ბუნებრივი წყაროებიდან და სინთეზურად. არომატული ნახშირწყალბადების მისაღებად უმთავრესად იყენებენ ბუნებრივ წყაროებს – ქვანახშირის კუპრსა და ნავთობს; ამ ნედლეულიდან ღებულობენ არომატული ნაერთების ნახევარზე მეტს.

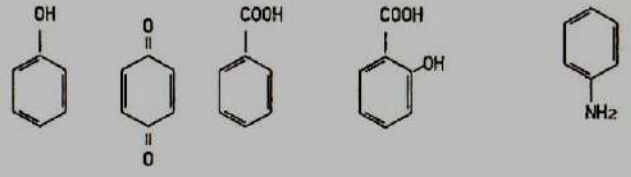
მაიკოპის, რუმინეთისა და ზოგიერთი სხვა ნავთობი შეიცავს ბენზოლს და მის ჰომოლოგებს მნიშვნელოვანი ოდენობით. არომატული ნაერთებით საკმაოდ მდიდარია ბაქოს და ურალის ნავთობი. ნავთობის, ქვანახშირის კუპრის ფრაქციული გამოხდით გამოყოფენ არომატულ ნახშირწყალბადებს, ხოლო ცალკეულ სუფთა ნივთიერებას ღებულობენ სორბენტის ვეტებზე ქრომატოგრაფიული ფრაქციონირებით.

არომატული ნახშირწყალბადებით ნავთობის გამდიდრებისთვის მას აცხელებენ – 700°-მდე; ასეთი დესტრუქციის შედეგად ნავთობში არომატული ნახშირწყალბადების შემცველობა 18%-მდე იზრდება.

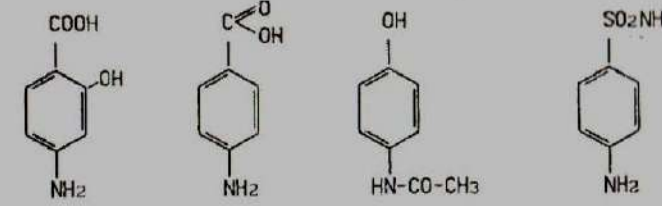
ქვანახშირის მშრალი გამოხდის (170-220°) ფრაქცია მდიდარია არომატული ნახშირწყალბადებით. ცალკეული ნახშირწყალბადების და მათი ნაერთების გამოყოფას აღწევენ შემდგომი ფრაქციული გამოხდით და ქრომატოგრაფირებით.

არომატული ბირთვის შემცველ სამკურნალო საშუალებათა მიღების ძირითადი გზაა სინთეზი. ამ გზით მიიღება არომატული მჟავები, ოქსიმჟავები და მათი ეთერები, პარა-ამინობენზოემჟავას ეთერები, სულფანილამიდები, ოქსიფენილალკილამინები და სხვ.

არომატული ნაერთების კლასიფიკაცია, როგორც წესი, ემყარება ფუნქციური ჯგუფების შემცველობას მის მოლეკულაში; ამის მიხედვით ეს დიდი ჯგუფი იყოფა უფრო პატარა ჯგუფებად:



ფენოლი ქინონი ბენზოემჟავა სალიცილმჟავა ანილინი



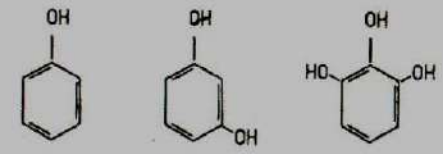
პარა-ამინო-სალიცილმჟავა პარა-ამინო-ბენზოემჟავა პარაცეტამოლი სულფანილამიდი

ფუნქციური ჯგუფების მიხედვით ამგვარი კლასიფიკაცია მართებულია იმით, რომ არომატული ნაერთის მოლეკულაში ფუნქციური ჯგუფების შემცველობა განაპირობებს მის ფარმაკოლოგიურ აქტიურობას, როგორც ეს ჩანს წინა თავიდან, ხოლო, მეორე მხრივ, ფუნქციურ ჯგუფებზეა დამყარებული ოგიეობის რეაქციები, რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდები, და საერთოდ, ანალიზის მეთოდები, დასტანდარტება.

ძირითადად ფუნქციური ჯგუფები განსაზღვრავს სტაბილურობას, და, აქედან გამომდინარე, შენახვის პირობებს. ცნობილია, რომ არომატული ნაერთები ადვილად იჟანგება, მგრძნობიარეა სინათლისადმი, არომატული ეთერები და მათი მარილები ადვილად ჰიდროლიზდება. აღნიშნული ფაქტორები განაპირობებს მათი შენახვის პირობებს და სტაბილურობას.

ფენოლები, ქინონები და მათი ნაწარმები ფენოლების ზოგადი დახასიათება

ბენზოლის მოლეკულაში წყალბადის ადგილზე ჰიდროქსილის ჯგუფით ჩანაცვლების პროდუქტებია ერთატომიანი, ორატომიანი და სამატომიანი ფენოლები:



ფენოლი რეზორცინი პიროგალოლი

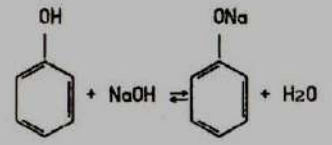
როგორც სტრუქტურიდან ჩანს ფენოლები მესამეული სპირტებია და თავისი ფიზიკური და ქიმიური თვისებებით განსხვავდება ალიფატური სპირტებისგან.

ფენოლების უმრავლესობა უფერო, გამჭვირვალე კრისტალებია, დამახასიათებელი მკვეთრი სუნით. გაცხელებით ქროლდებიან, გადაიდენებიან წყლის ორთქლთან ერთად. დაბალმოლეკულური ფენოლები წყალში იხსნება, უკეთ იხსნება ეთანოლში, ქლოროფორმში, გლიცერინში, ცხიმოვან ზეთებში.

ფენოლების ქიმიური თვისებები განპირობებულია მის შემადგენლობაში არსებული ჰიდროქსილის ჯგუფის წყალბადის მოძრავი ატომით და ბენზოლის ბირთვის არომატული თვისებებით.

ჰიდროქსილის ჯგუფის ჟანგბადის ელექტრონული წყვილის მოქმედების შედეგად არომატული ბირთვის Π-ელექტრონებთან, ფენოლები სპირტებისგან განსხვავებით, ამჟღავნებენ მჟავურ თვისებას. მჟავური თვისება ძლიერ სუსტადაა გამოხატული, კერძოდ ფენოლისთვის $k = 1{,}28 \cdot 10^{-10}$.

ფენოლი ურთიერთქმედებს ტუტესთან, რის შედეგად ფენოლატი წარმოიქმნება:



ეს რეაქცია შექცევადია, რადგან ფენოლატები ინტენსიურად ჰიდროლიზდება კარბონმჟავებისგან განსხვავებით, ფენოლები კარბონატებთან არ წარმოქმნის ფენოლატებს.

ფენოლებისთვის დამახასიათებელია კონდენსაციის რეაქცია, რაც გამოყენებულია ფენოლების ანალიზის დროს, აგრეთვე სინთეზური პრეპარატების მიღების პროცესებში.

ფენოლები ადვილად იჟანგება (ჰაერის ჟანგბადითაც კი), ამ დროს წარმოიქმნება დაჟანგვის პროდუქტების რთული ნარევი. ჟანგბადით ფენოლების დაჟანგვისას მკვეთრად იცვლება ფერი, კრისტალები ყვითლად ან წითლად იფერება. შეფერილი პროდუქტები წარმოიქმნება აგრეთვე ფენოლებზე აზოტმჟავის ან აქტიური ქლორის შემცველი ნაერთების მოქმედებით.

სპირტების მსგავსად, ფენოლები წარმოქმნის მარტივ და რთულ ეთერებს. ეთერიფიკაციის რეაქციებს იყენებენ სამკურნალო ნივთიერებათა სინთეზისთვის, ხოლო გასაპვნის რეაქციებს – იდენტიფიკაციისთვის.

ბენზოლისგან განსხვავებით, ფენოლი ადვილად შედის ჩანაცვლების რეაქციებში, წარმოიქმნება ჰალოგენ-, ნიტრო-, სულფოსაწარმები. ამ დროს ჩაინაცვლება წყალბადის ატომები, რომლებიც ჰიდროქსილის მიმართ ორთო- და პარა- მდგომარეობაშია. აღნიშნულ რეაქციებს იყენებენ ფენოლების შემცველი პრეპარატების სინთეზსა და ანალიზში.

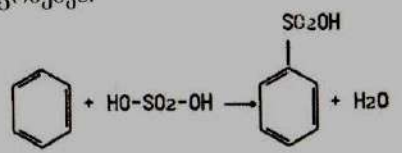
ამჟამად მედიცინაში იყენებენ: ფენოლს, თიმოლს და რეზორცინს.

ფენოლების ნაწარმთა მიღება

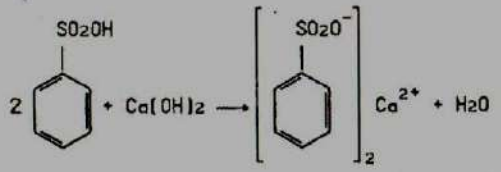
ფენოლებს ღებულობენ ბუნებრივი ნედლეულიდან, აგრეთვე სინთეზის გზით. ფენოლის მიღების წყაროა ქვანახშირის კუპრი. ფრაქციას, რომელიც მიღებულია 170-210°-ზე გამოხდით, დაამუშავებენ მწავე ტუტით. ამ დროს ფენოლები გადადის ფენოლატებში, იხსნება წყალში და ცილდება ნახშირწყალბადებს, რომლებიც ტუტეში არ იხსნებიან დააცილებენ წყლიან ფაზას, შეამჟავებენ და გამოყოფილ ფენოლებს გამოხდიან 180-200°-ზე. კრეზოლების მინარევების დასაცილებლად ჯერ დაამუშავებენ ქრომმჟავით და აკრისტალებენ, ხოლო შემდეგ კრისტალებს ისევ გამოხდიან 178-182°-ზე, ამგვარად ღებულობენ სუფთა ფენოლს. თიმოლს ღებულობენ ურცის ეთეროვანი ზეთისგან, რომელიც 50% ფენოლებს შეიცავს. ეთეროვან ზეთში თიმოლი რთული ეთერის სახითაა, ამიტომ მათ წინასწარ გასაპნავენ ტუტესთან გაცხელებით; შემჟავების შემდეგ გამოყოფილ თიმოლს დააკრისტალებენ და გასუფთავების მიზნით გადააკრისტალებენ სპირტიდან.

ფენოლს და რეზორცინს ღებულობენ ბენზოლის გარდაქმნით.

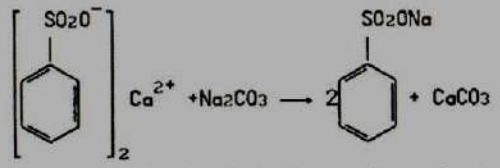
ბენზოლზე კონცენტრირებული გოგირდმჟავის მოქმედებით მიიღება ბენზოლსულფომჟავა:



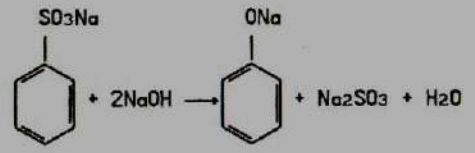
ჭარბ გოგირდმჟავას ანეიტარალებენ კალციუმის ჰიდროქსიდით. ამ დროს ბენზოლსულფომჟავა გარდაიქმნება კალციუმის მარილად, რომელიც წყალში ხსნადია:



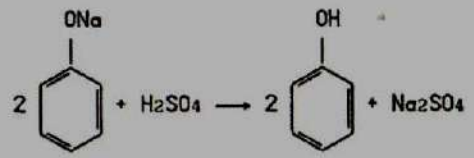
ბენზოლსულფომჟავა კალციუმი ნატრიუმის კარბონატის მოქმედებით ნატრიუმის მარილად გარდაიქმნება:



ბენზოლსულფომჟავა ნატრიუმის შელღობით ნატრიუმის ჰიდროქსიდთან ნატრიუმის ფენოლატი მიიღება:

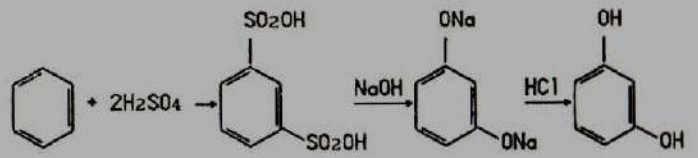


ფენოლატზე გოგირდმჟავას ზემოქმედებით ფენოლი გამოიყოფა:



ფენოლის გასუფთავებას აღწევენ 178-182°-ზე გამოხდით.

რეზორცინის მიღებაც ბენზოლის სულფილირების რეაქციას ემყარება; ამ შემთხვევაში რეაქცია 270°-ზე უნდა წარიმართოს, მიიღება მეტაბენზოლდისულფომჟავა:

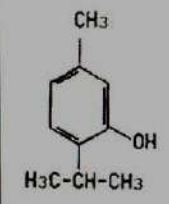


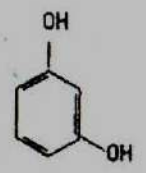
მეტა-ბენზოლდისულფომჟავა ნატრიუმის ჰიდროქსიდთან შელღობით და შემდგომი შემჟავებით რეზორცინს იძლევა. რეზორცინს ასუფთავებენ ვაკუუმში გამოხდით.

თიმოლს სინთეზურად ღებულობენ მეტა-კრეზოლის აცეტილირებით, მიღებული პროდუქტის აცეტონთან კონდენსაციით და იზოპროპენილ-მეტა-კრეზოლის აღდგენით.

ცხრილი 48

ფენოლების სტრუქტურა და თვისებები

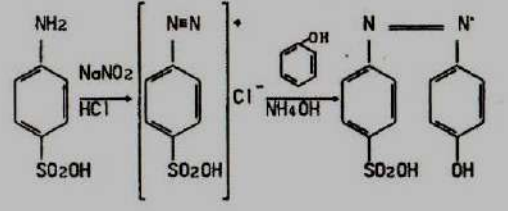
ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Phenolum purum-სუფთა ფენოლი, ოქსიბენზოლი		იხსნება წყალში 1:16, წყალხსნარს ოდნავ მჟავა რეაქცია აქვს, იხსნება ეთანოლში, ქლოროფორმში, გლიცერინში	უფერო, ნემსისებრი კრისტალებია ან კრისტალური მასა თავისებური სუნით. ლღ. ტემპ. არანაკლებ 39,5°, λmax-215 და 255 ნმ-ზე
Thymolum-თიმოლი, 2-იზოპროპილ 5-მეთილფენოლი		წყალში არ იხსნება, იხსნება ეთანოლში, ქლოროფორმში, ეთერში, მწვავე ტუტეებში, ცხიმოვან ზეთებში	მსხვილი უფერო კრისტალებია ან რისტალური ფხვნილი, დამახასიათებელი სუნით. ლღ. ტემპ. 49-51°, λmax-240

Resorcinum- რეზორცინი, მეტადიოქსიბენზოლი		წყალსა და ეთანოლში ძალიან ადვილად იხსნება, იხსნება ეთერში, გლიცერინსა და ცხიმოვან ზეთებში. წყალხსნარს სუსტი მჟავა რეაქცია აქვს	თეთრი ან მოყვითალო კრისტალური ფხვნილია დამახასიათებელი სუსტი სუნით. სინათლის მოქმედებით ვარდისფერს ღებულობს.ლღ. ტემპ. 109-112°

ფენოლების იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია ფერადი და ნალექის წარმოქმნის რეაქციები, აგრეთვე ფიზიკური და ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები.

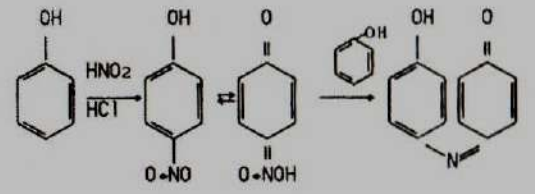
ფ ე რ ა დ ი რ ე ა ქ ც ი ა რ კ ი ნ ი ს ქ ლ ო რ ი დ თ ა ნ (III). ფენოლების უმრავლესობა რკინის ქლორიდთან (III) წარმოქმნის შეფერილ ნაერთებს. შეფერილი კომპლექსნაერთები უმთავრესად იისფერია ან ლურჯი, ზოგჯერ მომწვანოც. შეფერვა დამოკიდებულია ფენოლში ჰიდროქსილების განლაგებაზე ან სხვა ფუნქციური ჯგუფის ადგილმდებარეობაზე. ერთატომიან ფენოლებთან წარმოიქმნება ლურჯი ან იისფერი შეფერილობა. ორატომიანი ფენოლები, მათ შორის რეზორცინი, წარმოქმნის ლურჯი ფერის ნაერთს. თიმოლი თავისებური სტრუქტურისა და თვისებების გამო არ იძლევა რკინის ქლორიდთან შეფერილ პროდუქტს.

ო ქ ს ი ა ზ ო ნ ა ე რ თ ი ს, წ ა რ მ ო ქ მ ნ ი ს რ ე ა ქ ც ი ა. ფენოლები დიაზონიუმის მარილებთან ტუტე არეში წარმოქმნის ნარინჯისფერ ოქსიაზონაერთს. ამ რეაქციას დიდი მგრძნობელობა ახასიათებს:



სულფანილმჟავა დიაზონიუმის მარილი ოქსიაზონაერთი

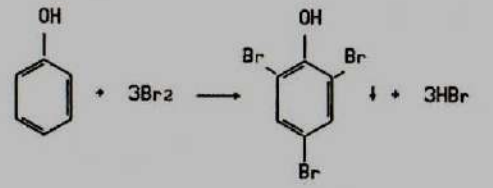
ლიბერმანის რეაქცია. ეს რეაქცია ემყარება ფენოლების კონდენსაციას აზოტოვანი მჟავის მოქმედებით. რეაქცია მჟავა არეში მიმდინარეობს. ჯერ წარმოიქმნება ნიტროზოფენოლი, ხოლო საბოლოოდ – ინდოფენოლი:



ფენოლი პარა-ნიტრო-ფენოლი 4-ქინოქსიმი ინდოფენოლი

ინდოფენოლის წარმოქმნის რეაქცია ტარდება აგრეთვე ქლორიანი ან ბრომიანი წყლისა და ამიაკის ზემოქმედებით.

ჩ ა ნ ა ც ვ ლ ე ბ ი ს რ ე ა ქ ც ი ა. ფენოლები ადვილად შედის რეაქციაში ჰალოგენებთან, აგრეთვე აზოტმჟავასთან და წარმოქმნის ჩანაცვლების პროდუქტებს; ჩანაცვლება ხდება ორთო- და პარა-მდგომარეობაში წყალბადის ადგილზე. ფარმაკოპეა ითვალისწინებს რეაქციას ბრომიან წყალთან, ამ დროს წარმოიქმნება სამბრომფენოლის თეთრი ნალექი:

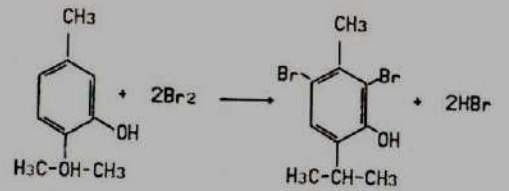


თიმოლის იდენტიფიკაციისთვის, გარდა სუნისა და ლღობის ტემპერატურისა, გამოიყენება მისი ფიზიკური თვისება, კერძოდ ის, რომ ცივ წყალში თიმოლის კრისტალი იძირება, ხოლო გათბობისას, როცა წყლის ტემპერატურა 45-50°-ს მიაღწევს, კრისტალი დნება და ამოტივტივდება წყლის ზედაპირზე.

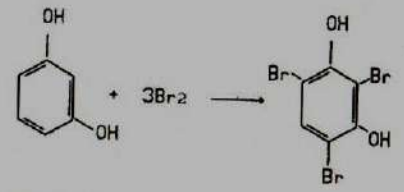
თიმოლი კონცენტრირებულ გოგირდმჟავასთან აზოტმჟავის და ჯანსულოვანი ძმარმჟავის თანაობისას წარმოქმნის: 4-ნიტროთიმოლს,

პარათიმოქინონს, ინდოფენოლ-N-ოქსიდს, რაც განაპირობებს მუქ წითელ შეფერვას.

ფენოლების რაოდენობრივ განსაზღვრას საფუძვლად უდევს ჰალოგენირების რეაქცია; ბრომატომეტრიული ან იოდომეტრიული მეთოდები. ფენოლის, თიმოლისა და რეზორცინის რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეის სტატიებში აღწერილია ბრომატომეტრიული მეთოდი. განსასაზღვრავ ობიექტს ფარმაკოპეის სტატიის შესაბამისად უმატებენ კალიუმის ბრომატის 0,1 მოლ ხსნარს განსაზღვრული ჭარბი რაოდენობით, კალიუმის ბრომიდს, გოგირდმჟავას, აყოვნებენ და შემდეგ ჭარბ ბრომატს იოდომეტრიულად საზღვრავენ.



თიმოლი დიბრომთიმოლი



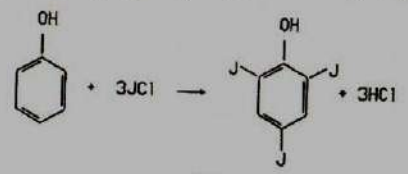
რეზორცინი ტრიბრომრეზორცინი

$$Br_2 + 2KJ \rightarrow 2KBr + j_2$$

$$J_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaJ + Na_2S_4O_6$$

თიმოლს საზღვრავენ პირდაპირი ტიტრით; ეკვივალენტურ წერტილს გვიჩვენებს ბრომის ზემოქმედებით მეთილნარინჯის გაუფერულება.

ფენოლების რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის მიმართავენ იოდქლორომეტრიულ მეთოდსაც. ეს მეთოდი ბრომატომეტრიული მეთოდის ანალოგიურია:



იოდს თიოსულფატის ხსნარით ტიტრავენ.

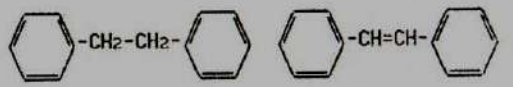
ფენოლი, რეზორცინი და თიმოლი გამოყენებულია ანტისეპტიკურ საშუალებად. ფენოლის 3-5%-იან ხსნარს ხმარობენ სადეზინფექციოდ; ფენოლი კანს, განსაკუთრებით ლორწოვან გარსს, აღიზიანებს. რეზორცინი ნაკლებად აღიზიანებს კანს, რის გამოც ხსნარისა და ნალამოს სახით იყენებენ კანის დაავადებათა სამკურნალოდ.

თიმოლი უფრო ნაკლებ ტოქსიკურია, რაც განაპირობებს მის გამოყენებას პერორალურად, ანტიჰელმინთურ საშუალებად. ფენოლი და კრეზოლი ფარმაცევტულ ტექნოლოგიაში გამოყენებულია თხიერი წამლის ფორმათა კონსერვაციისთვის.

ფენოლებს ინახავენ სინათლისგან დაცულ ადგილას, ფერად ჭურჭელში, სიბნელეში. იგი ჰაერის ჟანგბადის ან სხვა მჟანგავის მოქმედებით იჟანგება, და ვარდისფრად შეფერადდება.

არომატული სტრუქტურის სინთეზური ესტროგენები

დიფენილეთანის და სტილბენის ნაწარმებია: სინესტროლი, ოქტესტროლი, დიეთილსტილბესტროლი, დიეთილსტილ-ბესტროლ-პროპიონატი.



დიფენილეთანი სტილბენი

ესტროგენული აქტივობა ადმოაჩნდათ არამარტო სტეროიდულ ნაერთებს, აგრეთვე არომატულ ნაერთებსაც, კერძოდ დიფენილნაწარმებს. ვარაუდობენ, რომ ესტროგენული მოქმედება დამოკიდებულია მოლეკულაში ფენოლური ჯგუფის შემცველობაზე. მნიშვნელოვან როლს მიაწერენ ჰიდროქსილის და კეტონური ჯგუფების შემცველობას, რომლებიც ქმნიან წყალბადურ ბმებს და ურთიერთქმედებენ ორგანიზმის ცილებთან. ესტროგენული აქტივობის გამოსავლინებლად დიდი მნიშვნელობა აქვს ფუნქციური ჯგუფების ატომთა შორის მანძილს. დადგენილია, რომ ესტრადიოლის მოლეკულაში ჰიდროქსილის ჯგუფებს შორის (3 და 17 მდგომარეობაში) ატომთაშორისი მანძილი ტოლია 1,1 ნმ-ს, სინესტროლის მე'ხოცორმაში – 1,2 ნმ-ს, დიეთილსტილბესტროლის ტრანს-იზომერში 1,22

ნმ-ს. დიეთილსტილბესტროლის ცის-იზომერები კი, რომელშიც ჰიდროქსილებს შორის მანძილი 0,75 ნმ-ია, ფიზიოლოგიურად არააქტიურია. ესტროგენების ეთერებს ახასიათებს პროლონგირებული მოქმედება.

სინთეზური ესტროგენების უპირატესობა, ბუნებრივთან შედარებით, გამოიხატება სინთეზის სიმარტივესა და პრეპარატების ნაკლებ ტოქსიკურობაში.

სინთეზური ესტროგენების მოლეკულები შეიცავს ოქსიფენოლის რადიკალებს, რომლებიც პარა- მდგომარეობაში შეერთებულია ექვსწევრიანი ნახშირბადის ჯაჭვით. ამიტომ ამ ნაერთებს განიხილავენ, როგორც ჰექსანის ან ჰექსენ-3-ის ნაწარმს.

სინესტროლის სინთეზი პირველად განახორციელეს 1937 წელს, საკავშირო ქიმიურ-ფარმაცევტულ სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტში ო. მაგიდსონმა და მისმა თანამშრომლებმა. სინთეზის საწყის ნივთიერებად გამოიყენეს ანეტოლი, რომლის ჰიდრობრომირებით ანეტოლ-ჰიდრობრომიდი მიიღება.

სინესტროლის მოლეკულაში ორი ასიმეტრიული ნახშირბადის შემცველობა განაპირობებს D და L იზომერების არსებობას. აღსანიშნავია, რომ D-იზომერი 500-ჯერ, ხოლო L –იზომერი 5000-ჯერ ნაკლებად აქტიურია, ვიდრე მეზო-იზომერი, ამიტომ მედიცინაში მეზო-იზომერს იყენებენ.

დიეთილ სტილბესტროლის სინთეზი ხორციელდება ფენილეთილძმარმჟავასგან ნიტრირებით, აღდგენით, მეთილირებით, ეთილირებით და ბოლოს, გასაპნით. დიეთილსტილბესტროლის ფარმაკოლოგიური აქტიურობა დამოკიდებულია ცის-ტრანსიზომერიაზე. ტრანს-იზომერი უფრო აქტიურია, ვიდრე ცის-იზომერი.

ფარმაკოპეაში შეტანილია ოთხი სინთეზური ესტროგენული პრეპარატი: სინესტროლი, ოქტესტროლი, დიეთილსტილბესტროლი და დიეთილ-სტილბესტროლპროპიონატი.

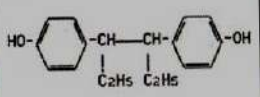
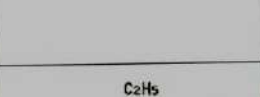
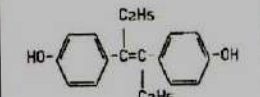
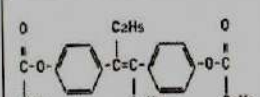
იდენტიფიკაციისთვის ფარმაკოპეაში აღწერილია ფენოლების დამახასიათებელი რეაქციები. შეფერილი ნაერთები მიიღება კონცენტრებული გოგირდმჟავასა და ფორმალდეჰიდის მოქმედებით. სინესტროლის ქლოროფორმიან ხსნარზე კონცენტრირებული გოგირდმჟავას და ფორმალდეჰიდის ზემოქმედებით ქლოროფორმის ფენა ალუბლისფერ-წითლად იფერება. ოქტესტროლის ხსნარი იგივე რეაქტივთან ღია-ყვითელ შეფერილობას იძლევა, რომელიც უცვლელი

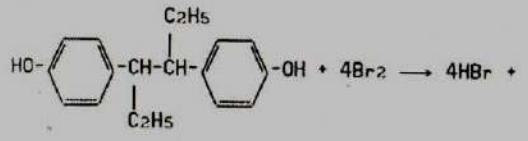
რჩება წყლით განზავებისას; დიეთილსტილბესტროლი და დიეთილსტილ-ბესტროლპროპიონატი კი ნარინჯისფერ შეფერილობას იძლევა, რომელიც ქრება განზავებისას.

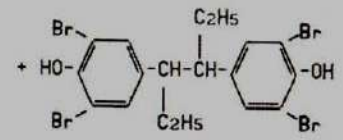
სინესტროლი და ოქტესტროლი ბრომიან წყალთან ყინულოვანი ძმარმჟავის თანაობისას ყვითელ ნალექს გამოყოფს:

ცხრილი 49

სინთეზური ესტროგენების სტრუქტურა და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Synoestrolum- სინესტროლი მეზო-3, 4 დი-(პ-ოქსი-ფენილ)-ჰექსანი		წყალში პრაქტიკულად უხსნადია, იხსნება ტუტეში, ადვილად იხსნება ეთანოლში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, ლღ. ტემპ. 184-187°, λmax-280 ნმ ეთანოლში
Octoestrolum- ოქტესტროლი, 2, 4დი-(პ-ოქსიფენილ) 3-ეთილჰექსანი		წყალში პრაქტიკულად უხსნადია, იხსნება ტუტეში, მცირედ იხსნება ქლოროფორმში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, ლღ. ტემპ. 160-162°,λmax-280 ნმ
Diaethylstilboestrolum- დიეთილსტილბესტროლი, ტრანს-3, 4-დი (პ-ოქსი-ფენილ)-ჰექსენ-3		წყალში უხსნადია, იხსნება ტუტის ხსნარსა და ეთერში, მცირედ ქლოროფორმში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, ლღ. ტემპ. 168-174° λmax-259 ნმ
Dialthylstilboestrol propionas-დიეთილსტილბესტროლ პროპიონატი, ტრანს-3, 4-დი (პ-ოქსიფენილ) ჰექსენ-3		არ იხსნება წყალში, მცირედ იხსნება სპირტში, იხსნება ქლოროფორმსა და ეთერში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, ლღ. ტემპ. 104-107°

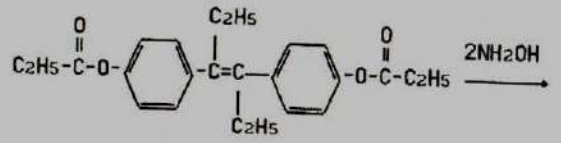


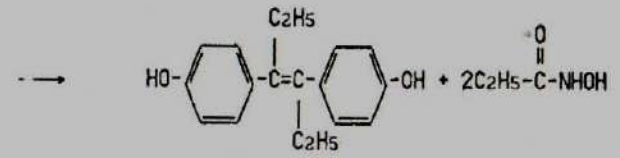


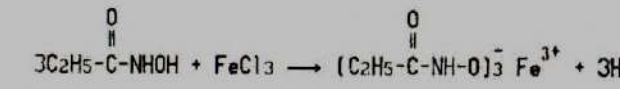
დიეთილსტილბესტროლი ამ რეაქციის დროს ფენოლის თანაობისას, გაცხელებით ზურმუხტ-მწვანედ იფერება.

ფენოლური ჰიდროქსილის შემცველობა ამ პრეპარატებში შეიძლება დავადასტუროთ რკინის ქლორიდთან (III) შეფერადების წარმოქმნით, დიეთილსტილბესტროლის სპირტიანი ხსნარი მწვანედ იფერება, რომელიც თანდათანობით ყვითელში გადადის.

დიეთილსტილბესტროლპროპიონატში რთული ეთერის ჯგუფის შემცველობას ადგენენ ჰიდროქსამატის წარმოქმნის რეაქციით, ე.ი. ჰიდროქსილამინისა და რკინის ქლორიდის თანაობისას ალუბლისფერი მიიღება:





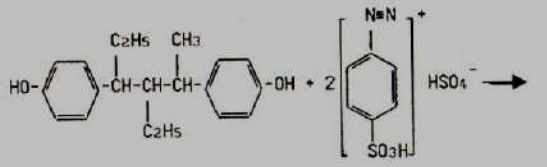


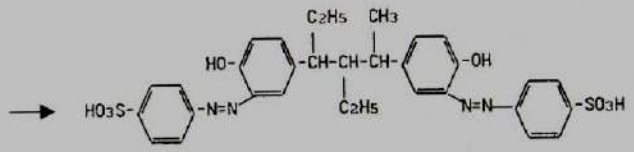
სინესტროლის, დიეთილსტილბესტროლისა და ოქტესტროლის რაოდე-ნობრივი განსაზღვრა ემყარება მათი აცეტილირების რეაქციას. ამისათვის პრეპარატს აცხელებენ ზუსტი მოცულობის ძმრის ანჰიდრიდთან პირიდინის თანაობისას; შემდეგ ჭარბ ძმარმჟავას, რომელიც არ შეუა აცეტილირების რეაქციაში, ტიტრავენ 0,5 მოლ

ნატრიუმის ჰიდროქსიდით. პარალელურად ატარებენ საკონტროლო ცდას.

დიეთილსტილბესტროლ პროპიონატის რაოდენობითი განსაზღვრა ემყარება გასაპვნის რეაქციას. ტაბლეტებში სინესტროლის განსაზღვრა ხდება სპექტროფოტომეტრიულად ეთანოლიან გამონაწვლილში.

ტაბლეტებში ოქტესტროლის რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის მოწოდებულია ფოტომეტრიული მეთოდი, რომელიც ემყარება დიაზორეაქციის შედეგად მიღებული აზოსაღებავის ფოტომეტრირებას:





ანალოგიურად შეიძლება განისაზღვროს სინესტროლი და დიეთილ-სტილბესტროლი.

სინთეზური ესტროგენული პრეპარატები ინახება ბ ჩარადაში, სინათლისგან მოფრთხილებით.

სინთეზური ესტროგენული პრეპარატები ფარმაკოლოგიური მოქმედებით ახლოს დგანან ბუნებრივ ესტროგენებთან. უპირატესობა იმაში მდგომარეობს, რომ პერორული მიღების დროს კუჭ-ნაწლავში არ იშლება, სწრაფად შეიწოვება და ესტროგენული აქტივობით არ განსხვავდება ესტრონისგან (1 მგ შეესაბამება 10000 მოქ. ერთ.). დიეთილსტილბესტროლი და მისი პროპიონატი უფრო აქტიურია (1 მგ შეესაბამება 20000 მოქ. ერთ.).

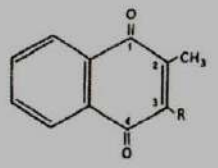
სინთეზური ესტროგენები გამოიყენება ავთვისებიანი სიმსივნეების ზოგიერთი ფორმის სამკურნალოდ.

პრეპარატები გამოდის ტაბლეტების და საინიექციო ხსნარების სახით.

ნაფთოქინონების ნაწარმები

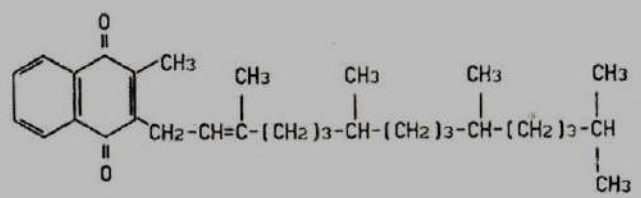
ნაფთოქინონების ნაერთები ეკუთვნის ნივთიერებებს, რომელთაც ვიტამინური აქტივობა ახასიათებთ. ექსპერიმენტული დაკვირვებების საფუძველზე 1929 წელს დადგინდა, რომ არსებობს ნივთიერება, რომელიც იცავს ცხოველებს ჰემორაგიისგან (წერტილოვანი სისხლნაქცევა). ამ ნივთიერებებს უწოდეს ანტიჰემორაგიული ვიტამინები.

დადგენილია, რომ K-ვიტამინურ აქტივობას იჩენს 2-მეთილ-1,4-ნაფქინონის ნაწარმები.



K-ვიტამინურ აქტივობის ბუნებრივი ვიტამინები ქიმიური აგებულების მიხედვით იყოფა ორ ჯგუფად: ფილოქინონებად და ფარნოქინონებად (მენაქინონებად).

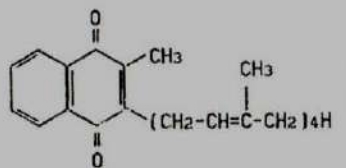
ფილოქინონი (K_1 ვიტამინი) ქიმიურად 2-მეთილ-3-ფიტილ-1,4-ნაფთოქინონია. 3-მდგომარეობაში იგი შეიცავს ერთ ნაწილობრივ ნაჯერ 20 ნახშირბადის ატომისგან შედგენილ იზოპრენოიდულ ჯაჭვს:



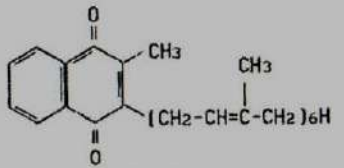
ფილოქინონი ფართოდ არის გავრცელებული ბუნებაში, უმთავრესად მცენარეების მწვანე ნაწილებში (ისპანახი, ფერადი კომბოსტო, წიწვი, მწვანე პომიდორი, კანაფი და სხვ.).

ფარნოქინონები (K_2) 2-მეთილ-1,4-ნაფთოქინონის ნაწარმია, მაგრამ ფილოქინონისგან განსხვავდება რადიკალის აგებულებით. ეს ჯაჭვი შედგება ნაწილობრივ ნაჯერი იზოპრენოიდების სხვადასხვა რაოდენობის რგოლებისგან. იმისათვის, რომ განასხვავონ ფარნოქინონები

(ვიტამინი K_2), ფრჩხილებში მიაწერენ გვერდით ჯაჭვის ნახშირბადის ატომთა რიცხვს:



ფილოქინონი
ანუ **ვიტამინი K2** (20)
(2-მეთილ-3-დიგერანილ-1,4-ნაფთოქინონი).

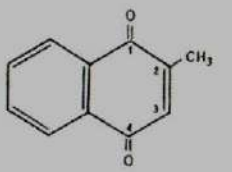


ფარნოქინონი-4,
ანუ **ვიტამინი K2** (30)
(2-მეთილ-3-დიფარნეზილ-1,4-ნაფთოქინონი).

ფარნოქინონები ბაქტერიების ცხოველმყოფელობის პროდუქტებია. მათ გამოიმუშავებს სხვადასხვა მიკროორგანიზმი. ბუნებრივ ნაფთოქინონებს ახასიათებს ყვითელი შეფერილობა, ისინი განსხვავდებიან ლღობის ტემპერატურით. ფილოქინონისთვის იგი 20°-ია, ხოლო ფარნოქინონისათვის 53-54° ფილოქინონები და ფარნოქინონები წყალში პრაქტიკულად უხსნადია, ორგანულ გამხსნელებში კი ადვილად ხსნადი.

ბუნებრივი K-ვიტამინური აქტივობის ნივთიერებები ორგანიზმში სდება მცენარეული საკვებიდან, აგრეთვე მათ გამოიმუშავებს ნაწლავის მიკროფლორა, მედიცინაში პრეპარატების სახით არ გამოიყენება.

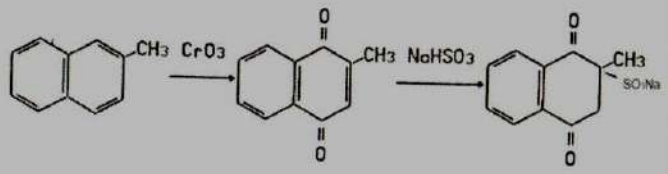
მედიცინაში გამოყენებულია სინთეზური პრეპარატი ვიკასოლი. მის სტრუქტურაშია 2-მეთილ-1,4-ნაფთოქინონი-K_3, ანუ მენადიონი.



როგორც ჩანს მას 3-მდგომარეობაში არა აქვს იზოპრენოიდული ჯაჭვი, დაახლოებით 3-ჯერ აქტიურია ფილოქინონზე, მაგრამ, ამასთან, ახასიათებს ტოქსიკურ თვისებებს.

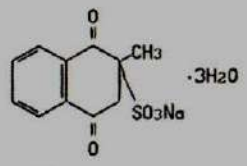
მენადიონის მოლეკულის სიმარტივემ და ფარმაკოლოგიურმა აქტიურობამ მკვლევართა დიდი ყურადღება მიიქცია. წამოიჭრა პრობლემა – მენადიონისგან მიეღოთ წყალში ხსნადი პრეპარატი და შეემცირებინათ ტოქსიკურობა. მეცნიერებმა ა. შმუკმა და ა. პალადინმა სხვადასხვა ლაბორატორიაში ერთდროულად გადაწყვიტეს ეს პრობლემა; 1947 წელს სინთეზით მიიღეს ვიკასოლი.

ვიკასოლის სინთეზი ხორციელდება ბეტა-მეთილნაფთალინისგან. მეთილნაფთალინს ჟანგავენ ქრომის ოქსიდით (VI) 2-მეთილ-1,4-ნაფთოქინონამდე. მენადიონი გადაჰყავთ ხსნად ნაერთში სულფოჯგუფის შეყვანით:



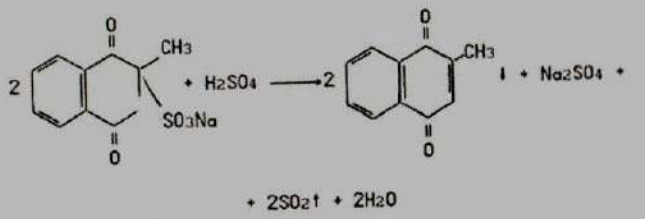
β მეთილ-ნაფთალინი 2-მეთილ-1,4-ნაფთოქინონი ვიკასოლი

Vikasolum – ვიკასოლი

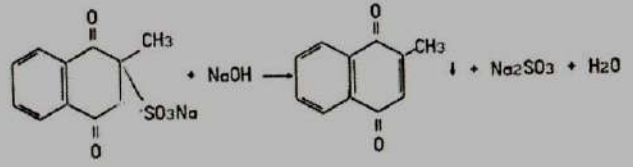


ქიმიური სახელწოდებაა-2,3 დიჰიდრო, 2-მეთილ-1,4-ნაფთოქინონ-2-სულფონატ ნატრიუმი. ვიკასოლი ფიზიკურად თეთრი ან თეთრი მოყვითალო კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, წყალში იხსნება, წყალხსნარს ნეიტრალური რეაქცია აქვს. წყალხსნარში წონასწორული სისტემა იქმნება 2-მეთილ-1,4-ნაფთოქინონისა და ნატრიუმის ჰიდროსულფიტის. მცირედ იხსნება ორგანულ გამხსნელებში.

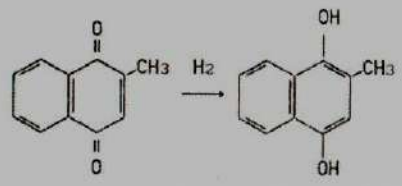
ვიკასოლის იდენტიფიკაციისთვის ნატრიუმ-იონს ადგენენ უფერო ალის ყვითლად შეფერადებით, სულფიტი მჟავას მოქმედებით გოგირდის დიოქსიდს გამოყოფს, რაც სუნით გამოიცნობა:



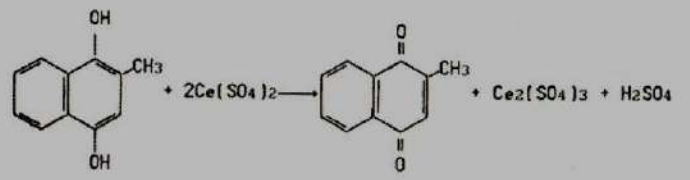
თვისებრივი და რაოდენობრივი ანალიზისთვის მიმართავენ ვიკასოლის დაშლის რეაქციას ნატრიუმის ჰიდროქსიდის ზემოქმედებით; გარდაქმნის შედეგად წარმოიქმნება 2-მეთილ-1,4-ნაფთოქინონი და ნატრიუმის სულფიტი:



რეაქციის შედეგად გამოყოფილ ნალექს გამოწვლილავენ ქლოროფორმით, ასუფთავებენ მინარევებისგან და საზღვრავენ ლღობის ტემპერატურას. 2-მეთილ-1,4-ნაფთოქინონი ლღვება 104-107°-ზე. ვიკასოლის რაოდენობითი განსაზღვრა ფარმაკოპეის მიხედვით ემყარება გამოწვლილული 2-მეთილ-1,4-ნაფთოქინონის წყალბადით აღდგენას და შემდეგ მიღებული 1,4-დიოქსი-2-მეთილნაფთალინის გატიტვრას ცერიუმის (IV) სულფატის 0,1 მოლ ხსნარით (ინდიკატორია ორთოფენანტროლინი).



ცერიუმის (IV) სულფატი ისევე ჟანგავს 1,4-დიოქსი-2-მეთილნაფთალინს 2-მეთილ-1,4-ნაფთოქინონამდე:

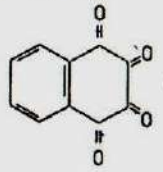


განისაზღვრება აგრეთვე სპექტროფოტომეტრიულად 298 ნმ-ზე. ვიკასოლი გამოყენებულია კაპილარული სისხლდენების სამკურნალოდ, ოპერაციისა და მშობიარობის დროს სისხლის დენის შესაჩერებლად. საინიექციო ხსნარს ამზადებენ 1%-იანს.

ვიკასოლს ინახავენ ბ კარადაში, კარგად შეფუთულს, სინათლისგან დაცულ ადგილას.

ქინონების ნაწარმებიდან მედიცინაში იყენებენ ოქსოლინს, ანტივირუსულ საშუალებად.

Oxolinum - ოქსოლინი 1, 2, 3, 4-ტეტრაოქსო-1, 2, 3, 4-ტეტრაჰიდრო-ნაფთალინის დიჰიდრატია.



ოქსოლინი ფიზიკურად თეთრი ან თეთრი-მოყავისფრო ელფერის მქონე კრისტალური ფხვნილია. წყალში ადვილად იხსნება. წყლიანი ხსნარი არ არის მდგრადი, ტუტე არეში სწრაფად მუქდება. ქიმიურად ოქსოლინი ტეტრაჰიდრონაფთალინის ტეტრაკეტონია, რადგან მის აგებულებაშია არომატული ბირთვი და კეტონის ფუნქციური ჯგუფები იდენტიფიკაციისთვის მიმართავენ შესაბამის რეაქციებს; არომატული ბირთვის დასადგენად ატარებენ ნიტრირების ან ბრომირების რეაქციას, ხოლო კეტოჯგუფზე – ჰიდროქსამატის წარმოქმნის რეაქციას.

რაოდენობითი განსაზღვრისთვის რეკომენდებულია ფოტომეტრიული ან სპექტროფოტომეტრიული მეთოდი.

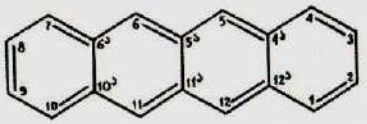
მედიცინაში ოქსოლინი გამოყენებულია თვალის, ცხვირისა და კანის ვირუსული ინფექციის დროს. მას ახასიათებს აგრეთვე პროფილაქტიკური მოქმედება გრიპის საწინააღმდეგოდ. ხმარობენ 0,2%-იან წყალხსნარს, 1 ან 3%-იან საცხს.

ბ კარადის პრეპარატია, ინახავენ მაცივარში დაახლოებით +4°-ზე. საცხი შეიძლება შეინახონ ჩვეულებრივ ტემპერატურაზე.

ტეტრაციკლინები
(ოქტაჰიდრონაფტაცენის ნაწარმები)

ბუნებრივი ტეტარციკლინების მიღება და მედიცინაში გამოყენება 1950 წლიდან იწყება. ანტიბიოტიკების ამ ჯგუფის პირველი წარმომადგენლები, რომლებიც სამედიცინო პრაქტიკაში შემოვიდა, იყო: აურეომიცინი, ქლორტეტრაციკლინი, ახრომიცინი და სხვ.

ამ ჯგუფს მიეკუთვნება ალიციკლური აგებულების ანტიბიოტიკები, რომლებიც ჰიდროარომატული ნაერთების პოლიოქსიპოლიკარბოლინის ნაწარმებია. ტეტარციკლინების და მათი სინთეზური ანალოგების ქიმიური აგებულების საფუძველია ნაწილობრივ ჰიდრირებული ტეტრაცენის (ნაფთაცენის) ბირთვი. ტეტრაცენის მოლეკულა ბენზოლის 4 ბირთვის კონდენსირების პროდუქტია.

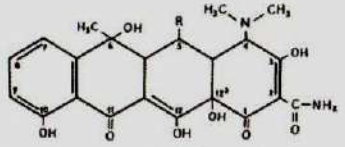


ტეტრაციკლინური რიგის ანტიბიოტიკური პრეპარატების მისაღებად გამოყენებულია მიკროორგანიზმები: Streptomyces aureofaciens და streptomyces rimosus. ბიოსინთეზისთვის საკვებ არედ იყენებენ ბუნებრივ ნაერთებს, რომლებიც შეიცავს ნახშირბადს და აზოტს: სოიოს ფქვილი, სახამებელი, სიმინდის ექსტრაქტი, შაქარი, ამინომჟავები და სხვ. საკვებ სიადაგში ემატება მინერალური მარილები: კალციუმის კაბრონატი, სულფატი, ფოსფატი, რკინის, მანგანუმისა და თუთიის მარილები. ორგანული მჟავები, ოქსიმჟავები და სხვა ნივთიერებები.

ფერმენტაციის პროცესი მიმდინარეობს ნეიტრალურ არეში 25-30° ტემპერატურაზე და გრძელდება 24-72 საათი მუდმივი აერაციის პირობებში. კულტურალურ სითხეს დააცილებენ მიცელიუმისგან და ტეტრაციკლინს გამოყოფენ დალექვით ან სორბენტზე ქრომატოგრაფირებით. დამლექად იყენებენ ორვალენტიან კათიონებს, რომლებიც უხსნად კომპლექსებს წარმოქმნიან ტეტრაციკლინებთან. ექსტრაგირებას ახდენენ ორგანული გამხსნელებით სუსტ მჟავა ან ტუტე არეში. ადსორბციული ქრომატოგრაფიისთვის სარგებლობენ ალუმინის ჟანგით, სილიგაკელით ან იონმცვლელი სორბენტებით. პრეპარატების გასუფთავებას ანხორციელებენ გადაკრისტალებით, ქრომატოგრაფიული მე-

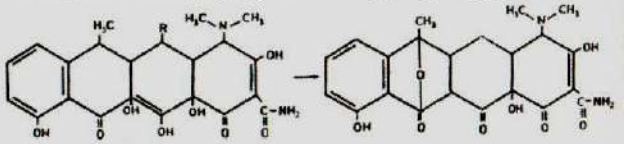
თოდებით ან დინების საწინააღმდეგო ექსტრაქციით სისტემაში: ბუთანოლი – მჟავე ბუფერული ხსნარი. ბუნებრივი ტეტრაციკლინებიდან მედიცინაში, როგორც ფართო სპექტრის ანტიმიკრობული, ქიმიოთერაპიული პრეპარატები გამოყენებულია: ტეტრაციკლინი, ტეტრაციკლინის დიჰიდრატი და ოქსიტეტრაციკლინის ჰიდროქლორიდი (ცხრ. 50).

ტეტრაციკლინების ზოგადი ფორმულა შემდეგნაირად გამოისახება:



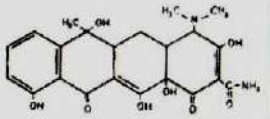
როგორც ჩანს, ტეტრაციკლინების ბირთვი ოქტაჰიდრონაფთაცენია, ხოლო ოქსიტეტრაციკლინი ტეტრაციკლინისგან განსხვავდება მე-5 მდგომარეობაში ჰიდროქსილის შემცველობით.

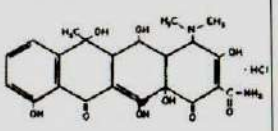
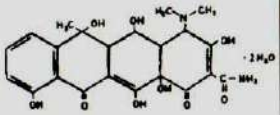
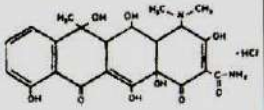
ტეტრაციკლინების იდენტიფიკაციისთვის ფარმაკოპეაში აღწერილია რეაქცია კონცენტრირებულ გოგირდმჟავასთან, რეაქციის შედეგად წარმოიქმნება ანჰიდროწარმოებულები, რომლებიც შეფერილია.



ცხრილი 50

ბუნებრივი ტეტრაციკლინების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Tetracyclinum ტეტრაციკლინი, 4-დიმეთილამინო – 1, 4, 4ა, 5, 5ა, 6, 11, 12ა, ოქტაჰიდრო – 3, 6, 10, 12, 12ა – პენტაოქსი – 6-მეთილ – 1, 11 დიკეტო ნაფტაცენ 2-კარბოქსამიდი		წყალში მცირედ იხსნება, წყალხსნარს ნეიტრალური რეაქცია აქვს, იხსნება მჟავასა და ტუტეში, ეთანოლში მცირედ იხსნება	ყვითელი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, მწარე გემოსი, ... როსკოპული ხვ.ბრ.265-275°, 1% ხსნ. ... მოლ ქლორ წყალბადმჟავაში λmax-... ნმ

Tetracyclini-hydrochloridum- ტეტრაციკლინის ჰიდროქლორიდი, 4 დიმეთილამინო-1, 4, 4ა, 5, 5ა, 6, 11, 12ა, ოქტაჰიდრო – 3, 6, 10, 12, 12ა – პენტაოქსი – 6-მეთილ 1, 11 დიკეტონაფტაცენ-2-კარბოქსამიდის ჰიდროქლორიდი		წყალში იხსნება, წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს, 1% ხსნ. pH=1,8-2,8. ეთანოლში მცირედ იხსნება	ყვითელი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, მწარე ხვ. ბრ. -239-258°,1%ხსნ. 0,1 მოლ ქლორწყალბადმჟავაში, λmax-380 ნმ
Oxytetracyclini di hydras- ოქსიტეტრაციკლინის დიჰიდრატი, 4-დიმეთილამინო-1, 4, 4ა, 5, 5ა, 6, 11, 12ა-ოქტაჰიდრო-3, 5, 6, 10, 12, 12ა-პენტაოქსი-6-მეთილ-1,11 დიკეტო-ნაფტაცენ-2-კარბოქსამიდის დიჰიდრატი		წყალში მცირედ იხსნება, ხსნარს ნეიტრალური რეაქცია აქვს, იხსნება მჟავასა და ტუტეში, ეთანოლში მცირედ იხსნება	ღია ყვითელი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, ხვ.ბრ. 1% ხსნარის -188-200°, λmax-268 და 353 ნმ
Oxytetracyclini hidrochloridum- ოქსიტეტრაციკლინის ჰიდროქლორიდი, 4-დიმეთილამინო-1, 4, 4ა, 5, 5ა, 6, 11, 12ა-ოქტაჰიდრო-3, 5, 6, 10, 12, 12ა-პენტაოქსი-6-მეთილ-1, 11 დიკეტონაფტაცენ-2-კარბოქსამიდის ჰიდროქლორიდი		წყალში იხსნება, ხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს, pH=2-3, ეთანოლში მცირედ იხსნება	ყვითელი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, მწარე, ხვ. ბრ. 1% ხსნარის -188-200°, λmax-268 და 353 ნმ

კონცენტრირებულ გოგირდმჟავასთან ტეტრაციკლინი წარმოქმნის იისფერ, ხოლო ოქსიტეტრაციკლინი – ალისფერ-წითელ შეფერვას.

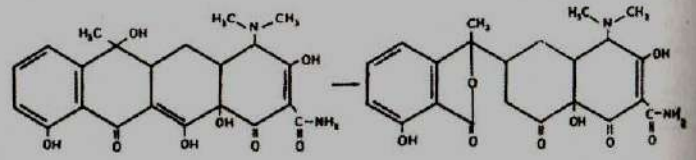
ტეტრაციკლინი მოყავისფროდ შეფერილ პროდუქტებს წარმოქმნის სამქლორრკინასთან, რაც განპირობებულია ფენოლური ჰიდროქსილის შემცველობით; ჰიდროქლორიდების იგივეობას ვერცხლის ნიტრატით ადასტურებენ.

ფარმაკოპეა იდენტიფიკაციისა და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ითვალისწინებს სპექტროფოტომეტრიული მეთოდის, ხოლო იდენტიფიკაციისა და სიწმინდის განსაზღვრისთვის – პოლარიმეტრიული მეთოდის გამოყენებას. რაოდენობითი განსაზღვრისთვის იყენებენ აგრეთვე ფლუორომეტრიულ მეთოდს.

ტეტრაციკლინური ანტიბიოტიკების ბიოლოგიურ აქტიურობას ფარმაკოპეის შესაბამისად საზღვრავენ აგარზე დიფუზიური მეთოდით. შესაბამისი ტესტმიკრობის მიმართ. 1 მკგ სუფთა ფარმაკოპეის პრეპარატი უნდა შეესაბამებოდეს ერთ მოქმედების ერთეულს, ე.ი. 1,0 გ პრეპარატისა – 1000000 მოქმედების ერთეულს.

ტეტრაციკლინის პრეპარატებს ინახავენ ბ სიის შესაბამისად, მშრალ, სინათლისგან დაცულ ადგილას, ოთახის ტემპერატურაზე. პრეპარატებს ათავსებენ მიხრახნილსახურავიან ნარინჯისფერი მინის ჭურჭელში. სახურავს მოაპარაფინებენ. ტეტრაციკლინური პრეპარატები შენახვისას, სინათლისა და ჰაერის ჟანგბადის ზეგავლენით იცვლის ფერს, მუქდება; ფერის შეცვლა დაკავშირებულია ანჰიდროტეტრაციკლინის და 4-ეპიანჰიდროტეტრაციკლინის წარმოქმნასთან. გარდაქმნის შედეგად წარმოქმნილი პროდუქტები ტოქსიკურია.

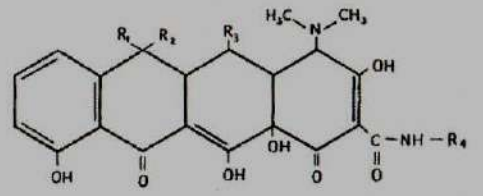
ოქსიტეტრაციკლინის ჰიდროქლორიდისა და ტეტრაციკლინის ჰიდროქლორიდის ხსნარები დაყოვნებისას თანდათან იმღვრევა და გამოყოფს ნალექს. ეს ნალექი ფუძე ტეტრაციკლინია. სუსტ მჟავა არეში აღნიშნული პრეპარატები შედარებით მდგრადია, ხოლო მჟავა ან ტუტე ხსნარებში, განსაკუთრებით გაცხელებისას, სწრაფად იშლება. ტუტე არეში ტეტრაციკლინისგან წარმოიქმნება იზოტეტრაციკლინი:



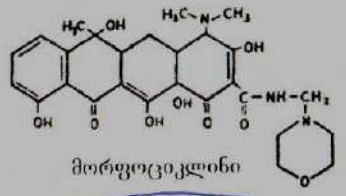
ტეტრაციკლინს იყენებენ ანთებების, ბაქტერიული და ამებური დიზენტერიის, ყივანახველის, გონორეის, ბრუცელოზის, ტულარემიის, ტიფის და სხვა ინფექციური დაავადებების დროს. უნიშნაენ პერორალურად ტაბლეტების, კაფსულების, სუსპენზიის სახით. ადგილობრივად იყენებენ საინიექციოდ, შეჰყავთ კუნთებში, აგრეთვე მალამოს სახით დამწვრობის და თვალის დაავადების დროს.

ნახევრადსინთეზური ტეტრაციკლინები. ბუნებრივი ტეტრაციკლინების სერიოზული ნაკლია ტოქსიკურობა, გამოკვლევებით მიღებულია ნახევრადსინთეზური ტეტრაციკლინები, რომელთაგან უპირატესად იყენებენ მეტიციკლინს (რონდომიცინს) და დოქსიციკლინს (ვიბრამიცინს).

ნახევრადსინთეზური ტეტრაციკლინების ზოგადი ფორმულა ასე გამოისახება:



ნახევრადსინთეზური ტეტრაციკლინები აგებულების მიხედვით იყოფა ორ ჯგუფად: 2-კარბოქსამიდის ნაწარმი და 6-დეზოქსი-ნაწარმი ტეტრაციკლინები. კარბოქსამიდში მორფოლინის ჩანაცვლების პროდუქტია მორფოციკლინი, ხოლო 6-დეზოქსინაწარმებია დოქსიციკლინი და მეტაციკლინი.



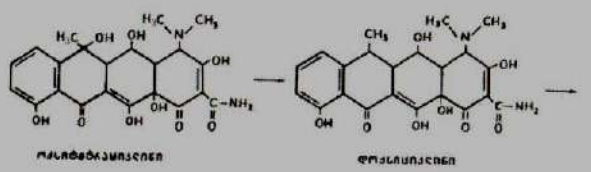
მორფოციკლინი

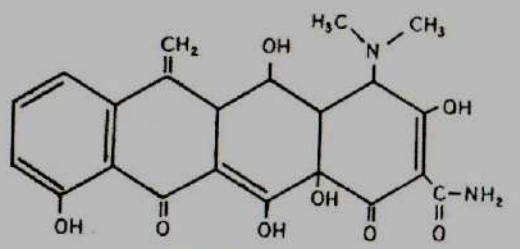
მორფოციკლინი ქიმიურად N-მეთილმორფოლილტეტრაციკლინია. ფიზიკურ-რად იგი ამორფული მასაა, ყვითელი ფერის, მწარე დამახასიათებელი სუნი აქვს. ადვილად იხსნება წყალში, სპირტში – ძნელად.

წყლიან ხსნარს ნეიტრალური რეაქცია აქვს pH=6,8-7,4.

Morphocyclinum – მორფოციკლინი.

6-დეზოქსიტეტრაციკლინის ნაწარმები მიიღება ოქსიტეტრაციკლინისგან. ამ დროს იცვლება სტრუქტურა 6-მდგომარეობაში. ოქსიტეტრაციკლინის დეზოქსილირებით მიიღება დოქსიციკლინი, რომელიც ქიმიურად 6-დეზოქსი-5-ოქსიტეტრაციკლინია. დოქსიციკლინის დეჰიდროგენიზაციით მეთილის ჯგუფი გარდაიქმნება მეთილენურად და მიიღება მეტაციკლინი, რომელიც ქიმიურად 6-დეზოქსი-6-დემეთილ-6-მეთილენ-5-ოქსიტეტრაციკლინია.





მეტაციკლინი

მედიცინაში გამოყენებულია: მეტაციკლინის ჰიდროქლორიდი-Methacyclini hydrochloridum, იგივე რონდომიცინი და დოქსიციკლინის ჰიდროქლორიდი-Doxycyclini hydrochloridum, იგივე ვიბრამიცინი.

ეს ნივთიერებანი ფიზიკური და ქიმიური თვისებებით ემსგავსება ბუნებრივი ტეტრაციკლინების პრეპარატებს. გარეგნული შესახედაობით ორივე ყვითელი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, მწარე გემოსი. წყალში ორივე იხსნება. ხსნარს აშკარა მჟავა რეაქცია აქვს, pH 2-3-ის ფარგლებშია.

თვისებრივი და რაოდენობრივი ანალიზისთვის იყენებენ იმავე რეაქციებსა და მეთოდებს, რასაც ბუნებრივი ტეტრაციკლინების პრეპარატების ანალიზისთვის.

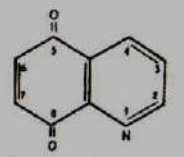
ნახევრადსინთეზური ტეტრაციკლინები იმავე დანიშნულებით გამოიყენება, როგორც ბუნებრივი, განსხვავება მხოლოდ იმაშია, რომ ნახევრად სინთეზურ ტეტრაციკლინებს ახასიათებს ნაკლები ტოქსიკურობა და კარგი ხსნადობა წყალში, უფრო სწრაფად შეიწოვება, ამასთან მეტხანს რჩება ორგანიზმში. აქედან გამომდინარე წამლის ფორმები უმთავრესად საინიექციოა, ვენაში შესაყვანი. არის პერორალური წამლის ფორმაც კაფსულებში, მისი ერთჯერადი მიღება საკმარისია 24 საათის განმავლობაში. დოქსიციკლინი განსაკუთრებით ეფექტურია სასუნთქი გზების ინფექციის მკურნალობისთვის.

ტეტრაციკლინის ჯგუფის პრეპარატები არ არის მდგარდი, განიცდის გარემო ფაქტორების ზეგავლენას, მათზე მოქმედებს სინათლე, ჟანგბადი და ტენი, რაც გათვალისწინებული უნდა იყოს მისი შეფუთვის, შენახვის დროს. მოლეკულაში შემცველი რადიკალები: მეორეული და მესამეული სპირტული, ფენოლური, კეტონური, ამინოჯგუფები და მჟავა რეაქცია განაპირობებს ქიმიურ აქტივობას, აქედან გამომდინარე ცხადია, რომ ტეტრაციკლინები არ შეიძლება ხართონ რთული შემადგენლობის წამლის ფორმებში.

ტეტრაციკლინები არ არის პერსპექტიული მომავალ მედიცინაში გამოყენების თვალსაზრისით. ამის საფუძველია მათი ტოქსიკურობა, ალერგიული რეაქცია, სოკოვანი დაავადებები და სხვ.

სიმსივნის საწინააღმდეგო ანტიბიოტიკები

XX საუკუნის 60-იანი წლებიდან დაწყებული სსრ კავშირში აშშ-სა და იაპონიაში ინტენსიური სამეცნიერო-კვლევითი მუშაობა მიმდინარეობდა სიმსივნის საწინააღმდეგო ანტიბიოტიკების ძიებისთვის. ამ გამოკვლევების შედეგად აქტინომიცეტების (სხივისებური სოკოს) შტამებიდან გამოყვეს ანტიბიოტიკები, შეისწავლეს მათი ქიმიური სტრუქტურა და სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტიურობა. დადგინდა, რომ ანთრაციკლინური სხივისებიანი სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედებას იჩენს აურეოლომიცეტა, ქინოლინდიონის ნაწარმები, აგრეთვე ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკები.



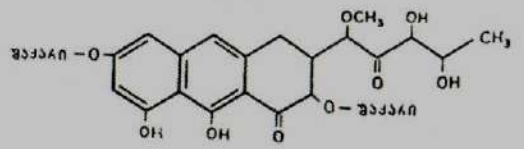
ქინოლინ-5,8-დიონის ნაწარმი

ამჟამად სიმსივნის საწინააღმდეგო ანტიბიოტიკები კიბოს საწინააღმდეგო საშუალებათა ერთ-ერთ ეფექტურ ჯგუფს შეადგენს, ისინი ფართოდ არის გამოყენებული სიმსივნეთა ქიმიოთერაპიაში.

აურეოლმჟავის და ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების სტრუქტურაში რადიკალია შაქარი, რომელიც გლიკოზიდური ბმით არის დაკავშირებული აგლიკონთან. ამიტომ ამ ანტიბიოტიკებს მიაკუთვნებენ ანტიბიოტიკ-გლიკოზიდებს.

აურეოლმჟავას ნაწარმები შეიცავს ანტრაცენის ციკლს, რომელიც დაკავშირებულია შაქრის რამდენიმე მოლეკულასთან.

ოლივომიცინი შეიცავს გლიკოზიდის მსგავს 4 ნივთიერებას: A, B, C, D ოლივომიცინებს, რომელთა აგლიკონია ოლივინი; მათი ზოგადი ფორმულა შემდეგნაირად გამოისახება:



ო ლ ი ვ ო მ ი ც ი ნ ი – Olivomycinum

ოლივომიცინების შაქროვანი კომპონენტებია ტეტრაზიდები, ე.ი. შედგებიან ოთხი დეზოქსიშაქრისგან. აგლიკონი ოლივინი ფენოლური ან ენოლური გლიკოზიდური კავშირებით უერთდება დეზოქსიშაქრებს.

პრეპარატი ყვითელი ფერის ფხვნილი ან მასაა, ჰიგროსკოპული, წყალსა და ეთანოლში ადვილად იხსნება, პრაქტიკულად უხსნადია ეთერსა და ქლოროფორმში.

ოლივომიცინის იდენტიფიკაციას ახდენენ ქიმიური და ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით; იგი წითელ შეფერილობას იძლევა წყალბადის ზეჟანგთან ტუტე არეში. იგივეობას და სიწმინდეს ადასტურებენ სორბენტის თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფირებით. იდენტიფიკაციისა და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეა ითვალისწინებს სპექტროფოტომეტრიულ მეთოდს. მეთანოლიან ხსნარს ულტრაიისფერ უბანში სამი მაქსიმუმი აქვს – 225,275 და 400 ნმ-ზე.

პრეპარატში ოლივომიცინი A უნდა იყოს არანაკლებ 75%. განსაზღვრას ატარებენ სორბენტის თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფიული მეთოდით და 275 ნმ-ზე სპექტროფოტომეტრირებით. განსაზღვრისთვის საჭიროა ოლივომიცინის სტანდარტული ნიმუში.

საინექციო წამლის ფორმის კუთილხარისხოვნების დასადგენად საჭიროა გამოკვლევა პიროგენობაზე, ტოქსიკურობაზე, სტერილურობასა და ჰისტამინის მსგავსი ნივთიერებების შემცველობაზე.

ოლივომიცინისა და სიმსივნის საწინააღმდეგო სხვა ანტიბიოტიკების აქტიურობას განსაზღვრავენ დიფუზიური მეთოდით აგარზე შესაბამის ტესტმიკრობზე. ამოწმებენ აგრეთვე სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტიურობას საექსპერიმენტო ლიმფოსარკომიან თაგვებზე.

ოლივომიცინს ინახავენ ა სიის მიხედვით, მშრალ, სინათლისგან დაცულ ადგილზე, არა უმეტეს +20°-ზე. იყენებენ სტერილური ხსნარის სახით საინექციოდ, შეჰყავთ სიმსივნის მიდამოში.

ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკები: რუბომიცინი, კარმინომიცინი მიიღება აქტინომიცეტებიდან.

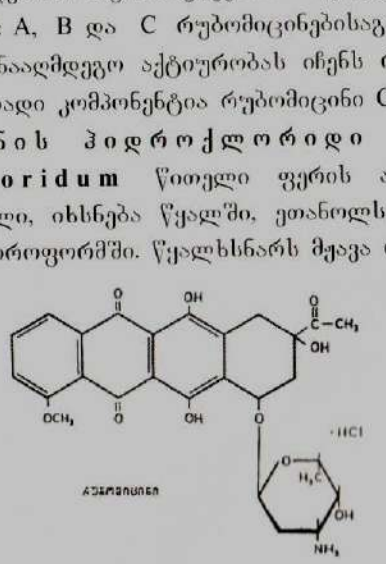
ანტრაციკლინები გლიკოზიდური აგებულებისაა, 7-მდგომარეობაში დაკავშირებულია ამინოშაქარი დაუნოზამინი.

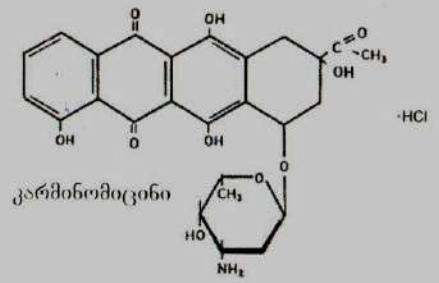
რუბომიცინში R_1 რადიკალი მეტოქსიჯგუფია, კარმინომიცინში – ჰიდროქსილი. R_2 რადიკალი რუბომიცინსა და კარბინომიცინში აცეტილია, – ჰიდროქსიაცეტილი.

რუბომიცინი გამოყოფილი იქნა 1966 წელს აკად. გ. ჰაუზეს მიერ მედიცინის მეცნ. აკადემიის ანტიბიოტიკების ინსტიტუტში. იგი შედგება სამი კომპონენტისგან: A, B და C რუბომიცინებისაგან.

სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტიურობას იჩენს რუბომიცინი B და C. პრეპარატის ძირითადი კომპონენტია რუბომიცინი C.

რ უ ბ ო მ ი ც ი ნ ი ს ჰ ი დ რ ო ქ ლ ო რ ი დ ი – Rubomycini hydrochloridum წითელი ფერის ამორფული მასაა, უსუნო, ჰიგროსკოპული, იხსნება წყალში, ეთანოლსა და მეთანოლში, მცირედ იხსნება ქლოროფორმში. წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს.





კარმინომიცინი

კარმინომიცინი წარმოადგენს წითელი ფერის ამორფულ მასას, წყალში და სპირტში იხსნება.

ანტრაციკლინების იდენტიფიკაციის და ხარისხის დადგენისთვის ფარმაკოპეაში მითითებულია სპექტრული და ქრომატოგრაფიული მეთოდები სტანდარტული ნიმუშების თანაობისას.

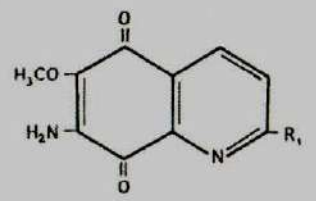
სამივე პრეპარატის დამახასიათებელი შთანთქმის მაქსიმუმია ხილვად უბანში 495±2ნმ. წყლიან-სპირტიანი ხსნარის შთანთქმის ხვედრითი მაჩვენებლები უნდა იყოს 210-240-ს შორის. პრეპარატები იძლევა ქლორ-იონის დამახასიათებელ რეაქციას. იდენტურობასა და სიწმინდეს განსაზღვრავენ სორბენტის თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფირებით.

ანტრაციკლინებს ინახავენ ა კარადაში, მშრალ ადგილას, სინათლისგან მოფრთხილებით, ოთახის ტემპერატურაზე. გამოშვებულია ჰერმეტულად დახშულ ფლაკონებში.

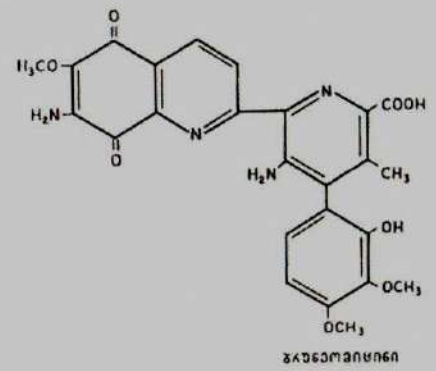
რუბომიცინი და კარმინომიცინი, გამოიყენება ავთვისებიანი სიმსივნეების სამკურნალოდ, შეჰყავთ ვენაში.

ქინოლინ-5-8-დიონის ნაწარმებია სიმსივნის საწინააღმდეგო ანტიბიოტიკები: ბრუნეომიცინი და სტრეპტონიგრინი.

მათი ზოგადი ფორმულაა:



სტრეპტონიგრინი მიღებულ იქნა აშშ-ში 1960 წელს, ბრუნეომიცინი კი 1963 წელს.



ბრუნეომიცინი

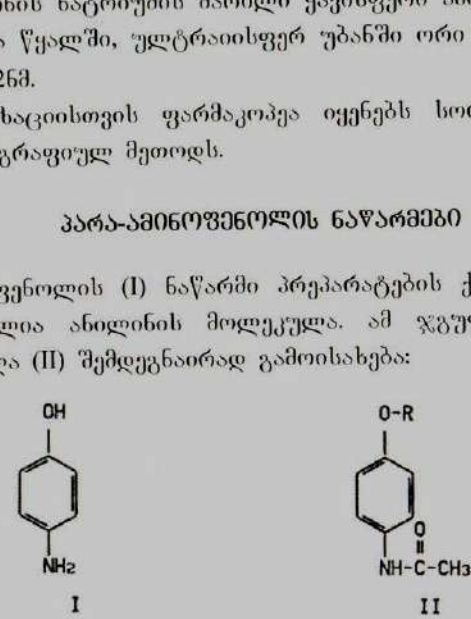
ბრუნეომიცინი შეჰყავთ ვენაში ლიმფოლეიკოზის და ლიმფოგრანულომატოზის დროს, უნიშნავენ პერორალურადაც.

ბრუნეომიცინის ნატრიუმის მარილი ყავისფერი ამორფული მასაა, ადვილად იხსნება წყალში, ულტრაიისფერ უბანში ორი მაქსიმუმი აქვს 243±2 ნმ და 363±2ნმ.

სტანდარტიზაციისთვის ფარმაკოპეა იყენებს სორბენტის თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფიულ მეთოდს.

პარა-ამინოფენოლის ნაწარმები

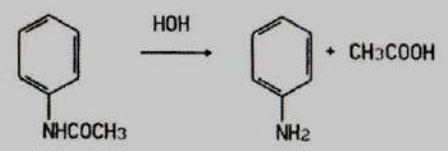
პარა-ამინოფენოლის (I) ნაწარმი პრეპარატების ქიმიური სტრუქტურის საფუძველია ანილინის მოლეკულა. ამ ჯგუფის ნაერთების ზოგადი ფორმულა (II) შემდეგნაირად გამოისახება:



I II

ანილინს ახასიათებს სიცხის დამწევი მოქმედება, მაგრამ ძლიერი ტოქსიკურობის გამო არ გამოიყენება მკურნალობაში. ანილინის

აცეტილირებით სინთეზირებულია აცეტანილიდი, იგივე ანტიფებრინი, რომელიც ნაკლებად ტოქსიკურია, მაგრამ ხანგრძლივი გამოყენების შედეგად ისიც იწვევს მოწამვლას, ვინაიდან ორგანიზმში ჰიდროლიზის შედეგად წარმოქმნის ანილინს. ამიტომ ანტიფებრინი ამოღებულია სამკურნალო საშუალებათა ნომენკლატურიდან.



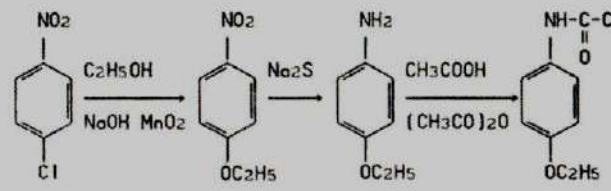
წარმოქმნილი ანილინი იჟანგება და გარდაიქმნება პარა-ამინოფენოლად. ეს პროცესი უნდა განვიხილოთ, როგორც ორგანიზმის დაცვითი რეაქცია, რადგან პარა-ამინოფენოლი ნაკლებად ტოქსიკურია და უფრო სწრაფად გამოიყოფა შარდთან ერთად.

პარა-ამინოფენოლის ფარმაკოლოგიური მოქმედების შესწავლის საფუძველზე სინთეზირებულია მრავალი ნაერთი, რომელთაგან ამჟამად მედიცინაში გამოიყენება ა ც ე ტ ო ფ ე ნ ე ტ ი დ ი ნ ი და პ ა რ ა - ც ე ტ ა მ ო ლ ი .

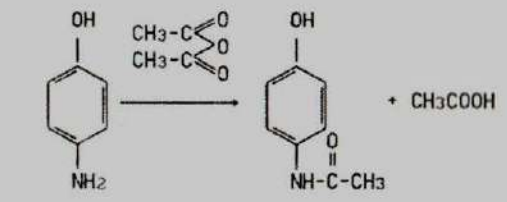
ორგანიზმში ანილინის გარდაქმნის პროდუქტების გამოკვლევის საფუძველზე ახალი პრეპარატების ძიებას ეწოდება „ფენაცეტინის პრინციპი". ეს პრინციპი – მეტაბოლური რეაქციების საფუძველზე ახალი პრეპარატების ძიება – ამჟამად ფართოდაა გამოყენებული მეცნიერულ ფარმაცევტულ ქიმიაში.

სამკურნალო საშუალებათა მეტაბოლიზმის - პროდუქტების ქიმიური და ფარმაკოლოგიური გამოკვლევის საფუძველზე ამჟამად მიღებულია პრეპარატები, რომლებიც წარმატებით გამოიყენება პრაქტიკულ მედიცინაში.

აცეტოფენეტიდინი და პარაცეტამოლი მიიღება სინთეზური გზით. ფენაცეტინის სინთეზი ხორციელდება პარა-ნიტროქლორბენზოლიდან:

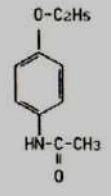
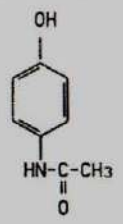


პარაცეტამოლის სინთეზი ხდება პარა-ამინოფენოლის აცეტილირებით:



ცხრილი 51

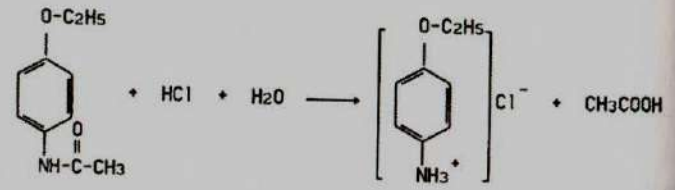
პარა-ამინოფენოლის ნაწარმთა აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალ-ხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Acetophenetidinum- Phenacetinum- აცეტოფენეტიდინი- ფენაცეტინი 1-ეთოქსი-4-აცეტამინობენზოლი		ძლიერ მცირედ იხსნება წყალში, იხსნება ეთანოლში, მცირედ – ეთერსა და ქლოროფორმში	თეთრი წვრილკრისტალური ფხვნილია, უსუნო, ოდნავ მწარე გემოსი
Paracetamolum- პარაცეტამოლი, პარა-აცეტამინოფენოლი		ძნელად იხსნება წყალში, ადვილად ეთანოლში და აცეტონში. იხსნება ტუტის ხსნარში, პრაქტიკულად უხსნადია ეთერში	თეთრი ან მოვარდისფრო რისტალური ფხვნილია, უსუნო, ლღობის ტემპ. 168-172°, λmax-256, 242 ნმ

პარაცეტამოლი შედარებით უკეთ იხსნება წყალსა და ტუტის ხსნარში, ვიდრე ფენაცეტინი, რაც აიხსნება მასში ფენოლური

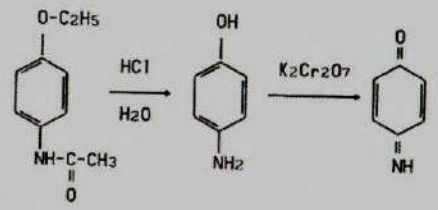
ჰიდროქსილის შემცველობით. ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი კონსტანტა იდენტიფიკაციისთვის არის ლღობის ტემპერატურა.

ორივე პრეპარატისთვის საერთო დამახასიათებელი რეაქციაა მჟავური ჰიდროლიზი, რის შედეგადაც ძმარმჟავის დამახასიათებელი სუნი გაჟრცელდება:



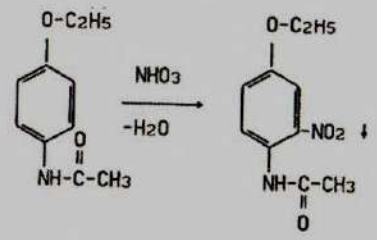
ეს რეაქცია საფუძვლად უდევს მათი რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდს, ალკალიმეტრიულად იტიტრება გამოყოფილი ძმარმჟავა.

ორივე რეაგირებს კალიუმის დიქრომატთან ქლორწყალბადმჟავიან არეში. ამ დროს ფენაცეტინთან იისფერი წარმოიქმნება, რომელიც გადადის ალუბლისფერ-წითელში, ხოლო პარაცეტამოლთან უცვლელი იისფერი შეფერადება მიიღება:



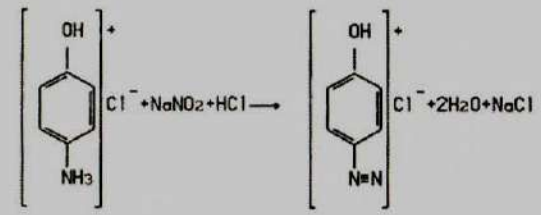
ქინონიმინი

აცეტოფენეტიდინი განზავებული აზოტმჟავის მოქმედებით ყვითლად იფერება, ხოლო დაყოვნებით 3-ნიტრო-4-აცეტამინოფენეტოლის ყვითელი ნალექი გამოიყოფა:



პარაცეტამოლის დამახასიათებელი რეაქციაა რკინის (III) ქლორიდთან ლურჯი-იისფერი შეფერვის წარმოქმნა, მის სტრუქტურაში ფენოლური ჰიდროქსილის შემცველობის გამო. ფენაცეტინი ამ რეაქციას არ იძლევა, რადგან ფენოლური ჰიდროქსილი ამ შემთხვევაში ბლოკირებულია.

რაოდენობრივი განსაზღვრა ხდება ნიტრიტომეტრიული მეთოდით. ამისათვის პრეპარატების მჟავური ჰიდროლიზის შედეგად წარმოქმნილ პარა-ამინოფენოლს ტიტრავენ ნატრიუმის ნიტრიტის ხსნარით:



ტიტრის ეკვივალენტურ წერტილს ადგენენ პოტენციომეტრიულად.

კეთილხარისხოვნების დადგენისთვის ფარმაკოპეის შესაბამისად საჭიროა: აცეტანილიდის, პარაქლორაცეტანილიდის, პარაფენეტიდინის და პარაამინოფენოლის შემცველობას. ჩამოთვლილი ნივთიერებები სინთეზის საწყისი და შუალედური პროდუქტებია, ახასიათებთ ტოქსიკურობა, რის გამოც პრეპარატებში მათი შემცველობა ფარმაკოპეით რეგლამენტებულია.

ფენაცეტინი და პარაცეტამოლი B სიის პრეპარატებია, სინათლისადმი მგრძნობიარეა, განსაკუთრებით პარაცეტამოლი. ინახება ფერად, ჰერმეტულად დახურულ ჭურჭელში, რათა არ მოხდეს პრეპარატების ჰიდროლიზი.

ფენაცეტინი და პარაცეტამოლი გამოიყენება შიგნით მისაღებად ფხვნილის ან ტაბლეტების სახით, როგორც სიცხის დამწევი და ტკივილგამაყუჩებელი საშუალება.

არომატული მჟავები და მათი ნაერთები
ბენზოეს- და სალიცილმჟავას ნაერთები

არომატული მჟავები ბენზოლის ნაერთებია, ისინი ბენზოლის მოლეკულაში წყალბადის ადგილზე კარბოქსილის ჩანაცვლების პროდუქტებია. სამკურნალო საშუალებებად და მათი სინთეზის საწყის პროდუქტებად ფართოდ არის გამოყენებული ბენზოემჟავა (I) და სალიცილმჟავა (II).



I II

სახელწოდება „ბენზოემჟავა“ წარმოდგება ბენზოეს ფისიდან, რომლისგანაც იგი მიიღეს 1608 წელს გამოხდით. კ. შელემ 1775 წელს მიიღო სუფთა ბენზოემჟავა, ხოლო ლიბიხმა და ველურმა დაადგინეს მისი შედგენილობა. სალიცილმჟავა აღმოაჩინეს 1834 წელს. ბუნებაში სალიცილმჟავა გვხვდება გლიკოზიდ სალიცინის შემადგენლობაში, ფენოლიდან მისი სინთეზი განახორციელა კოლბემ 1874 წელს. სალიცილის და ბენზოემჟავის მრავალრიცხოვან ნაერთებს სინთეზურად ღებულობენ.

ბენზოესმჟავის იონიზაციის კონსტანტა ($k = 6{,}3 \cdot 10^{-5}$) რამდენადმე მეტია ძმარმჟავის კონსტანტასთან ($k = 1{,}8 \cdot 10^{-5}$) შედარებით. სალიცილმჟავის იონიზაციის კონსტანტა ($k = 1{,}06 \cdot 10^{-3}$) საგრძნობლად აღემატება ბენზოემჟავის კონსტანტას. ეს მონაცემები ნათლად გვიჩვენებს არომატული ბირთვის და ფუნქციური ჯგუფების ურთიერგავლენას, ამ შემთხვევაში მჟავური თვისებების გაძლიერებას. ბენზოეს- და სალიცილმჟავები წარმოქმნის მარილებს ტუტეებთან. სალიცილმჟავა ქიმიურად უფრო აქტიურია, ვიდრე ბენზოემჟავა.

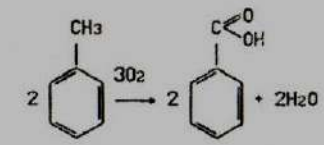
არომატული მჟავები და ოქსიმჟავები იჩენს ანტისეპტიკურ, ანტიმიკრობულ მოქმედებას. ოქსიმჟავები აღიზიანებს ქსოვილს და იწვევს ლორწოვან გარსზე მომწველ მოქმედებას, რაც დაკავშირებულია ალბუმინატების წარმოქმნასთან. ფარმაკოლოგიური და

მომწველი მოქმედება დამოკიდებულია იონიზაციის ხარისხზე: სალიცილმჟავის ამიდი, სადაც კარბოქსილი ბლოკირებულია, არ აღიზიანებს ლორწოვან გარსს.

ბენზოეს- და სალიცილმჟავები წყალში ძლიერ მცირედ იხსნება, ხოლო მათი ნატრიუმის მარილები ადვილად ხსნადია. მარილები წყალხსნარებში შესაბამის იონებს წარმოქმნის და იჩენს სუსტი მჟავის და ძლიერი ფუძის მარილების თვისებებს. ეს ქიმიური თვისებები გამოყენებულია ნატრიუმის ბენზოატის და ნატრიუმის სალიცილატის თვისებრივი და რაოდენობრივი ანალიზის დროს. არომატულ მჟავათა და მათი მარილების ფარმაკოლოგიური მოქმედება მსგავსია, ამასთან, ნატრიუმის მარილები ქსოვილზე გამღიზიანებლად არ მოქმედებს. ამ თვისებების გამო მარილებს უნიშნავენ შიგნით მისაღებად, ამასთან, არ უნდა დაგვავიწყდეს, რომ კუჭის მჟავა არეში ნატრიუმის სალიცილატი გარდაიქმნება სალიცილმჟავად.

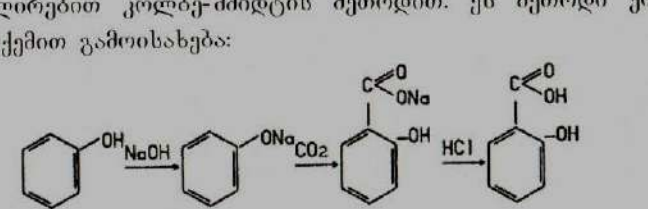
ამჟამად მედიცინაში გამოყენებულია ბენზოემჟავა, სალიცილმჟავა, დიოქსიბენზოემჟავა, ნატრიუმის ბენზოატი და ნატრიუმის სალიცილატი.

ბენზოემჟავის მიღება დამყარებულია ტოლუოლის დაჟანგვის რეაქციაზე. მჟანგავად იყენებენ მანგანუმის ორჟანგს ან კალიუმის დიქრომატს:



ტოლუოლის დაჟანგვა შეიძლება აგრეთვე ჰაერის ჟანგბადის ზემოქმედებით.

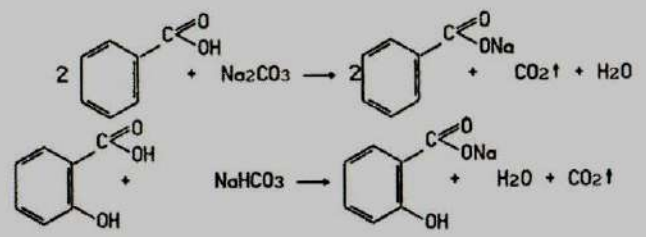
მრეწველობაში სალიცილმჟავას ღებულობენ ფენოლის კარბოქსილირებით კოლბე-შმიდტის მეთოდით. ეს მეთოდი ქიმიურად შემდეგი სქემით გამოისახება:



ფენოლი ნატრიუმის ფენოლატი ნატრიუმის სალიცილატი სალიცილმჟავა

ფენოლის და ნატრიუმის ჰიდროქსიდის ეკვივალენტურ ნარევს შეალღობენ, გადააქვთ ავტოკლავში, შეჰყავთ ნახშირბადის დიოქსიდი 5 ატმოსფერულ წნევამდე და აცხელებენ 130° ტემპერატურაზე. რეაქციის პროდუქტს ხსნიან წყალში და შეამჟავებენ ქლორწყალბადმჟავით, გამოყოფილ სალიცილმჟავას გადააკრისტალებენ.

ნატრიუმის ბენზოატის და ნატრიუმის სალიცილატის მისაღებად შესაბამის მჟავას ანეიტრალებენ ნატრიუმის ჰიდროქსიდით ან ნატრიუმის კარბონატით და მიღებულ მარილს გადააკრისტალებენ სპირტიდან.

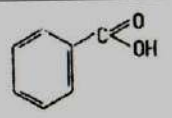
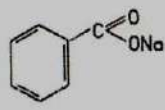
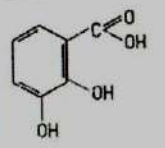
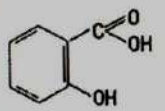
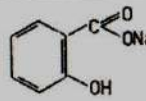


ბენზომჟავის და სალიცილმჟავის პრეპარატების აგებულება და თვისებები მოყვანილია 52 ცხრილში.

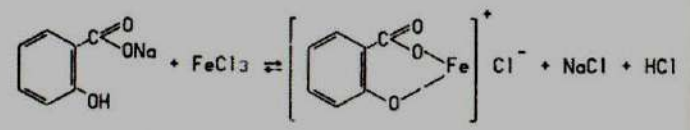
ორგანოლეპტიკური, ფიზიკური თვისებები და ლღობის ტემპერატურა მნიშვნელოვან ინფორმაციას იძლევა პრეპარატების იდენტიფიკაციისთვის. ამ მონაცემებს დაემატება ნატრიუმის დამახასიათებელი თვისება (უფერო ალის ყვითლად შეფერადება).

ბენზომჟავისა და ბენზოატების დამახასიათებელი ფერადი რეაქციაა რკინის III ქლორიდთან; ამისათვის ბენზომჟავას ხსნიან 0,1 მოლ ნატრიუმის ჰიდროქსიდში (მიღებული ხსნარის რეაქცია ნეიტრალური უნდა იყოს) რეაქციის შედეგად მიიღება ვარდისფერი მოყვითალო შეფერილობა ან ნალექი რკინის ფუძე ბენზოატი.

არომატული მჟავებისა და მათი მარილების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალ-ხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Acidum benzoicum- ბენზომჟავა		წყალში მცირედ იხსნება, ცხელ წყალში – უკეთ, ადვილად იხსნება ეთანოლში, ქლოროფორმში, ეთერში	უფერო ნემსისებრი კრისტალებია ან თეთრი ფხვნილი, ლღ. ტემპ. 122-124°
Natrii benzoas- ნატრიუმის ბენზოატი		ადვილად იხსნება წყალში, ხსნარს სუსტი ტუტე რეაქცია აქვს, ძნელად იხსნება ეთანოლში	თეთრი მიკროკრისტალური ფხვნილია, უსუნო, მოტკბო-მარილის გემო აქვს
Acidum dioxybenzoicum- დიოქსიბენზომჟავა, 2, 3-დიოქსიბენზომჟავა		მცირედ იხსნება წყალში, ხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს, ადვილად იხსნება ეთანოლსა და ეთერში	კრისტალური ფხვნილია თეთრი, ოდნავ მოყავისფრო, ლღ. ტემპ. 213°
Acidum salicylicum- სალიცილმჟავა, ორთოოქსიბენზომჟავა		მცირედ იხსნება წყალში, ხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს. იხსნება მდუღარე წყალში, ეთანოლსა და ეთერში	გამჭვირვალე ნემსისებრი კრისტალებია ან კრისტალური ფხვნილი, უსუნო, ლღვება 158-161°, λmax-237, 228, 302 ნმ
Natrii salicylas- ნატრიუმის სალიცილატი		ადვილად იხსნება წყალში, ადვილად გლიცერინში, იხსნება ეთანოლში, უხსნადია ეთერში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია ან წვრილი ქიცვისებრი ფირფიტები უსუნო, მოტკბო-მომლაშო გემო აქვს

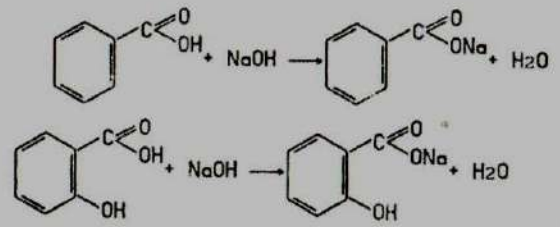
სალიცილმჟავის დიოქსიბენზომჟავის და ნატრიუმის სალიცილატის იგივეობისთვის გამოყენებულია ფერადი რეაქცია ისევ რკინის (III) ქლორიდთან. ბენზოატებისგან განსხვავებით, სალიცილატები ლურჯ-იისფერ შეფერადებას წარმოქმნის, რომელიც უფერულდება ქლორწყალბადმჟავით შემჟავებისას. სალიცილატსა და ჭარბ რკინის (III) ქლორიდს შორის რეაქცია შეიძლება გამოისახოს შემდეგნაირად:



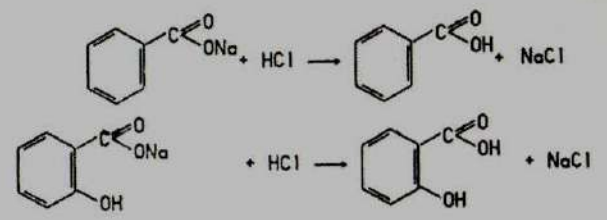
სალიცილატ-იონი ფორმალდეჰიდისა და კონცენტრირებული გოგირდმჟავის ზემოქმედებით წითელ შეფერილობას იძლევა.

ნატრიუმის ბენზოატი და ნატრიუმის სალიცილატი ხსნარში შემჟავებისას გამოყოფს წყალში მცირედხსნად ბენზოემჟავას და სალიცილმჟავას, მათი გაშრობით და ლღ. ტემპ. განსაზღვრით ადგენენ სალიცილატ-იონს, ბენზოატ-იონს.

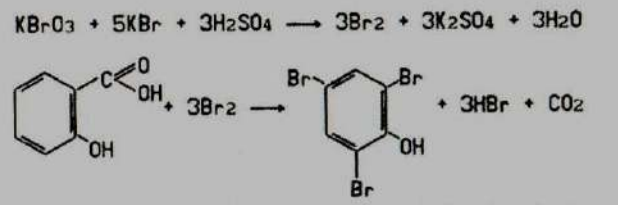
ბენზოემჟავის, დიოქსიბენზოემჟავის, სალიცილის მჟავის რაოდენობრივი განსაზღვრა ემყარება ნეიტრალიზაციის რეაქციას ეთანოლის არეში. ტიტრანტია 0,1 მოლ ნატრიუმის ჰიდროქსიდი, ინდიკატორია – ფენოლფთალეინი.



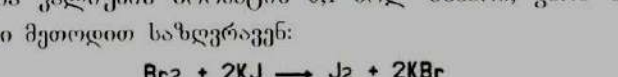
ნატრიუმის ბენზოატი და ნატრიუმის სალიცილატი რაოდენობრივად განისაზღვრება ნეიტრალიზაციის მეთოდით, ეთილის ეთერის თანაობისას. ეს უკანასკნელი ემატება რეაქციის შედეგად გამოყოფილი ბენზოემჟავის და სალიცილმჟავის მოსაცილებლად წყლიანი ფაზიდან, რათა ეკვივალენტური წერტილის მიღწევამდე არ შეიცვალოს ინდიკატორის ფერი (მეთილნარინჯი და მეთილწითელი). რეაქციის ტოლობა გვიჩვენებს, რომ ტიტრანტია ქლორწყალბადმჟავა და რეაქციის შედეგად გამოიყოფა არომატული მჟავა:



სალიცილმჟავა და ნატრიუმის სალიცილატი რაოდენობრივად განისაზღვრება აგრეთვე ბრომატომეტრიული მეთოდით:



ტიტრანტია კალიუმის ბრომატის 0,1 მოლ ხსნარი; ჭარბ ბრომს იოდომეტრიული მეთოდით ვაზღვრავენ:



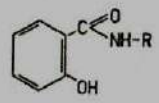
პრეპარატებს ინახავენ კარგად შეფუთულ ნარინჯისფერ ჭურჭელში, სინათლისგან დაცულ ადგილას, ოთახის ტემპერატურაზე.

ბენზოემჟავა და სალიცილმჟავა გამოიყენება გარეგანად, ანტისეპტიკური, ანტიმიკრობული საშუალებებია. ნატრიუმის ბენზოატი გამოყენებულია, როგორც ამოსახველებელი და სიცხის დამწევი საშუალება. ნატრიუმის სალიცილატი იჩენს ანტირევმატიულ, ანთებისაწინააღმდეგო და სიცხისდამწევ მოქმედებას, უნიშნავენ შიგნით მისაღებად. დიოქსიბენზოემჟავას ახასიათებს რევმატული დაავადებების და ნევრალგიის სამკურნალო მოქმედება.

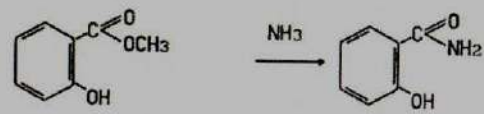
ნატრიუმის ბენზოატის და ნატრიუმის სალიცილატის ხსნარებს სუსტი ტუტე რეაქცია აქვთ. ისინი ადვილად რეაგირებენ სუსტი მჟავა რეაქციის ნივთიერებებთანაც კი. შედეგად ხსნარში გამოილექება სალიცილმჟავა ან ბენზოემჟავა, რაც განაპირობებს მათ ქიმიურ შეუთავსებლობას.

სალიცილმჟავის ამიდებიდან სამკურნალო საშუალებებად გამოყენებულია: სალიცილამიდი და ოქსაფენამიდი.

სალიცილმჟავას ამიდების ზოგადი ფორმულა გამოისახება შემდეგნაირად:



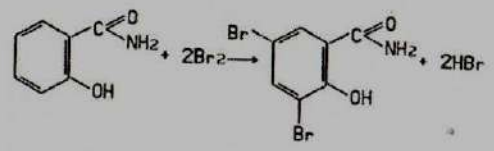
სალიცილამიდის მისაღებად მეთილსალიცილატზე ამიაკის 25%-იანი ხსნარით მოქმედებენ:



მეთილსალიცილატი სალიცილამიდი

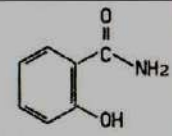
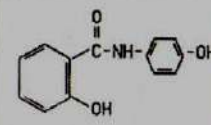
იდენტიფიკაციის ქიმიური რეაქციებიდან ფარმაკოპეა უთითებს რკინის (III) ქლორიდთან იისფერი შეფერადების წარმოქმნას, რაც ფენოლისათვის არის დამახასიათებელი; რადგან სალიცილამიდი წყალში არ იხსნება, მათ ხსნიან ეთანოლში და ატარებენ ზემოაღნიშნულ რეაქციას. ეს რეაქცია საერთოა ორივე ნივთიერებისთვის.

საერთოა აგრეთვე ფენოლის დამახასიათებელი ბრომირების რეაქცია, რომლის შედეგად დიბრომჩანაცვლებული პროდუქტი გამოიყოფა სითხიდან.

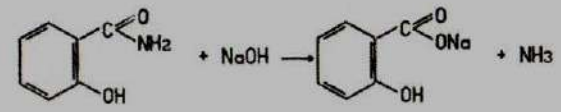


ორივე ნივთიერება იძლევა ფენოლების დამახასიათებელ სხვა რეაქციებსაც.

სალიცილამიდის ნაწარმების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალ-ხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Salicylamidum- სალიცილამიდი, სალიცილმჟავას ამიდი		წყალში ძლიერ მცირედ იხსნება, იხსნება ეთანოლში, ეთერში, მცირედ იხსნება ქლოროფორმში, იხსნება ტუტის ხსნარში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, გაცხელებით ქროლდება, ლღ. ტემპ. 140-142°, λmax-236, 299 ნმ
Osalmid-ოსალმიდი Oxaphenamidum-ოქსაფენამიდი, პარა-ოქსიფენილ სალიცილამიდი		წყალში უხსნადია, ადვილად იხსნება ეთანოლში, ძნელად ეთერში, იხსნება ტუტის ხსნარში	თეთრი ან თეთრი მოიისფრო ფხვნილია, უსუნო, ლღ. ტემპ. 175-178°.

სალიცილამიდის თვისებრივი და რაოდენობრივი ანალიზისთვის გამოყენებულია ჰიდროლიზის რეაქცია მჟავა ან ტუტე არეში. ტუტე ჰიდროლიზის დროს ამიდური ჯგუფი გამოყოფს ამიაკს; იგი გამოიცნობა სუნით ან წითელი ლაკმუსის გალურჯებით.



გამოყოფილი ამიაკის რაოდენობრივი განსაზღვრით შეიძლება პრეპარატების რაოდენობრივ შემცველობაზე ვიმსჯელოთ. ამიაკის გამოყოფა და განსაზღვრა მიმდინარეობს კიელდალის ხელსაწყოში.

პრეპარატებს ინახავენ ფერად ქილებში, ოთახის ტემპერატურაზე. საჭიროა გავითვალისწინოთ სალიცილამიდის აქროლადი თვისება.

სალიცილამიდს უნიშნავენ შიგნით მისაღებად ტაბლეტის სახით, როგორც ანტირევმატულ, ანთების საწინააღმდეგო, გამაუტკივარებელ და სიცხის დამწევ საშუალებას.

ოქსაფენამიდს იყენებენ ტაბლეტის სახით ნაღვლის დენის გასაძლიერებლად.

სალიცილმჟაას რთული ეთერებიდან ფარმაკოპეაში შეტანილია: აცეტილსალიცილმჟავა, მეთილსალიცილატი და ფენილსალიცილატი.

ეს ნივთიერებები სინთეზით მიიღეს გასული საუკუნის 80-იან წლებში. ფენილსალიცილატის – სალოლის სინთეზი და გამოკვლევა პირველად განახორციელა ნ. ნენცკიმ, რომელიც მოღვაწეობდა პეტერბურგის ექსპერიმენტული მედიცინის ინსტიტუტში. მის სახელთან არის დაკავშირებული „ნენცკის სალოლის პრინციპი“, რაც გულისხმობს სალიცილმჟავას გაკეთილშობილებას ეთერიფიკაციის საფუძველზე. სალიცილმჟავა შიგნით მიღებისას ალიზიანებს ლორწოვან გარსს, იწვევს მოწვას. სალოლს, რომელშიც კარბოქსილი ბლოკირებულია, არ ახასიათებს აღნიშნული უარყოფითი მოქმედება. კუჭში იგი არ განიცდის ცვლილებას, ხოლო ნაწლავების ტუტე არეში ჰიდროლიზის შედეგად წარმოიქმნება სალიცილმჟავა და ფენოლი, რაც განაპირობებს მის ანტისეპტიკურ, სადეზინფექციო მოქმედებას.

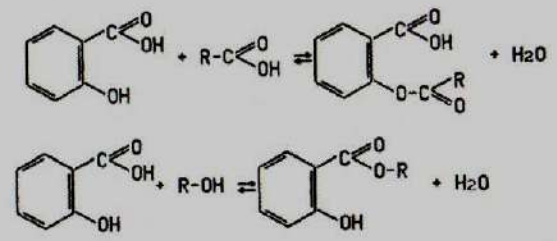
სალოლის პრინციპს ამჟამად ხშირად იყენებენ სამკურნალო საშუალებათა სინთეზის დროს.

სალიცილმჟავა, როგორც ოქსიკარბონმჟავა, წარმოქმნის ორმაგ რთულ ეთერებს: ორგანული მჟავები (I) ფენოლურ ჰიდროქსილთან, ხოლო სპირტები და ფენოლები (II) კარბოქსილის ჯგუფთან ეთერიკაციით:

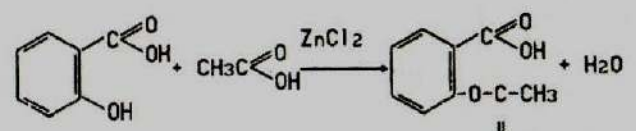


I II

სალიცილმჟავის რთული ეთერების სინთეზი და ანალიზი ემყარება ორ შექცევად ქიმიურ პროცესს: ეთერიფიკაციასა და გასაპონას. ეთერიფიკაცია მიმდინარეობს წყალწამრთმევი ნივთიერებების თანაობისას, ჰიდროლიზი კი – მჟავა ან ტუტე არეში.

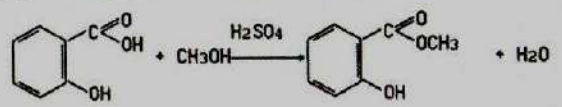


აცეტილსალიცილმჟავის სინთეზისთვის სალიცილის მჟავაზე ურთიერთქმედებენ ძმარმჟავით ან ძმარმჟავის ანჰიდრიდით წყალწამრთმევი ნივთიერების თანაობისას:

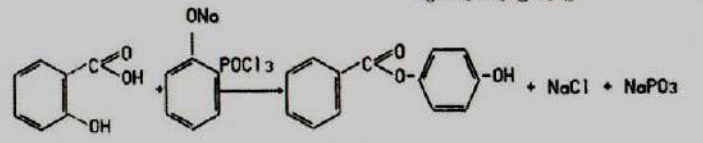


სალიცილმჟავა აცეტილსალიცილმჟავა

მეთილსალიცილატის სინთეზისთვის სალიცილმჟავაზე მოქმედებენ მეთანოლით, ხოლო ფენილსალიცილატი მიიღება სალიცილმჟავაზე ფენოლის ზემოქმედებით წყალწამრთმევი ნივთიერების თანაობისას.

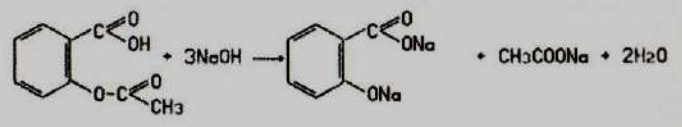


მეთილსალიცილატი

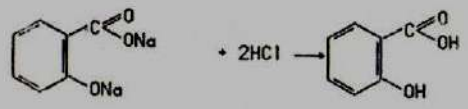


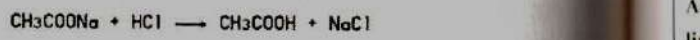
ფენილსალიცილატი

სალიცილმჟავის რთული ეთერების იდენტიფიკაციისთვის გამოიყენებულია გასაპონის რეაქცია:

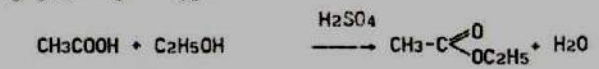


მიღებული პროდუქტების შემჟავების შედეგად გამოიყოფა სალიციილმჟავის კრისტალური ნალექი და გაერცელდება ძმარმჟავის სუნი:





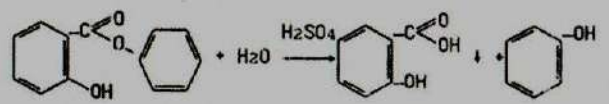
სითხეს ფილტრავენ, უმატებენ ეთანოლს და კონცენტრირებულ გოგირდმჟავას – წარმოიქმნება ძმარმჟავაეთილის ეთერი, რომელსაც დამახასიათებელი სუნი აქვს:

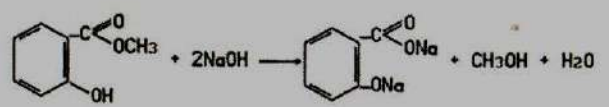


სალიციილმჟავის იდენტიფიკაციას ატარებენ რკინის (III) ქლორიდთან რეაქციით და ლღობის ტემპერატურით.

სალიციილმჟავა კონცენტრირებული გოგირდმჟავის და ფორმალდეჰიდის ხსნარის მიმატებისას მოწითალო-ვარდისფერ შეფერილობას იძლევა.

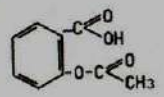
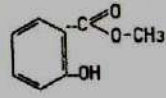
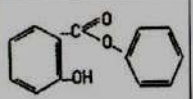
იგივეობა ფენილსალიციილატსა და მეთილსალიციილატზე ტარდება მჟაური ან ტუტე ჰიდროლიზის რეაქციების საფუძველზე:



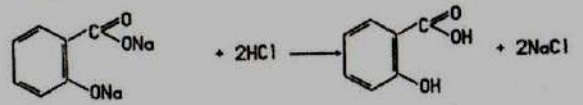


ცხრილი 54

სალიციილმჟავის რთული ეთერების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Acidum acetylsalicylium-აცეტილსალიციილმჟავა, ასპირინი, სალიციილმჟავის და ძმარმჟავის ეთერი		წყალში ძალიან მცირედ იხსნება, ხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს, იხსნება ეთანოლში, ტუტის ხსნარში	უფერო რისტალები ან თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო ან სუსტი სუნის, მჟავე გემოსი. ლღვება 133-138°-ზე, λmax 229, 276
Methylii salicylas-მეთილსალიციილატი, სალიციილმჟავის მეთილის ეთერი		წყალში პრაქტიკულად უხსნადია, იხსნება ტუტის ხსნარში, ეთანოლში, ეთერში, ქლოროფორმში, ზეთებში	უფერო ან მოყვითალო სითხეა, დამახასიათებელი ძლიერი სუნის, λmax-238 ნმ
Phenylii salicylas-ფენილსალიციილატი, სალოლი, სალიციილმჟავის და ფენოლის ეთერი		წყალში პრაქტიკულად უხსნადია, იხსნება ტუტის ხსნარში, ეთანოლში, ეთერში, ქლოროფორმში	წვრილი, კრისტალური ფხვნილია, სუსტი სუნის,ლღ. ტემპ. 42-43°

შემდგომი შემჟავებით გამოიყოფა სალიციილმჟავა:

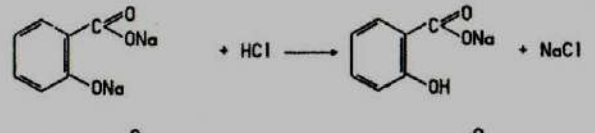


გამოყოფილ სალიციილმჟავას დააცილებენ გაფილტვრით, აშრობენ და საზღვრავენ ლღობის ტემპერატურას, რომელიც ტოლია 158-161°-ის. ფენილსალიციილატი და მეთილსალიციილატი ფენოლურ ჰიდროქსილს შეიცავს, რის გამოც მათი სპირტიანი ხსნარები რკინის (III) ქლორიდთან იისფრად იფერება, ამ რეაქციას არ იძლევა სუფთა

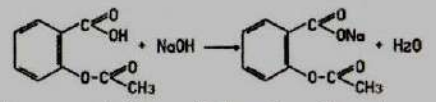
აცეტილსალიციილმჟავა, რადგან ამ შემთხვევაში ჰიდროქსილი ბლოკირებულია.

ფენილსალიცილატის და აცეტილსალიციილმჟავის კეთილხარისხოვნების დასადგენად საზღვრავენ მათში თავისუფალი სალიციილმჟავის მინარევს, რომელიც 0,05%-ს არ უნდა აღემატებოდეს; აღნიშნული პრეპარატები არ უნდა შეიცავდეს აგრეთვე ნატრიუმის სალიცილატის და ფენოლის მინარევებს.

რაოდენობრივი განსაზღვრა ემყარება ტუტე ჰიდროლიზის რეაქციას. ამისათვის პრეპარატს უმატებენ 0,5 მოლ ნატრიუმის ჰიდროქსიდს ჭარბი რაოდენობით, აცხელებენ წყლის აბაზანაზე უკუმაცივრით; ჭარბ ტუტეს ტიტრავენ 0,5 მოლ ქლორწყალბადმჟავით, ინდიკატორ ფენოლფთალეინის თანაობისას, ამ დროს იტიტრება ნატრიუმის ფენოლიატიც. ნატრიუმის სალიცილატს ტიტრავენ ინდიკატორ მეთილწითელის გამოყენებით:



აცეტილსალიციილმჟავის რაოდენობრივი განსაზღვრა ემყარება ნეიტრალიზაციის რეაქციას ეთანოლის არეში:



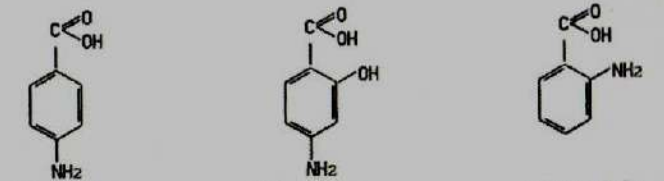
სალიციილმჟავას ეთერებს ინახავენ მჭიდროდ თავდახურულ ჭურჭელში, რათა დაიცვან ისინი ჰიდროლიზის პროცესისგან; მეთილსალიცილატსა და ფენილსალიცილატს ინახავენ ფერად ქილებში, სინათლისგან დაცულ ადგილას. მეთილსალიცილატს ინახავენ განცალკევებით, როგორც მკვეთრსუნიანს. აცეტილსალიციილმჟავა სინამის მოქმედებით იშლება, რის შედეგადაც ძმარმჟავის სუნს იძენს.

ასპირინს, სალოლსა და მეთილსალიცილატს მსგავსი ფარმაკოლოგიური მოქმედება ახასიათებს, ისეთი როგორიც სალიცილმჟავას. აცეტილ-სალიციილმჟავა და ფენილსალიცილატი შიგნით მიღების

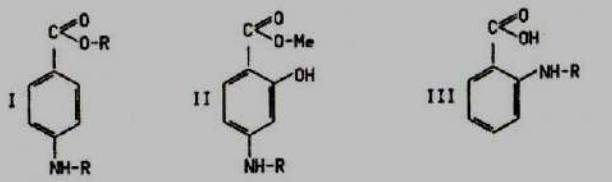
შემდეგ კუჭ-ნაწლავში განიცდის ჰიდროლიზს. ასპირინი იშლება კუჭის მჟავა არეში, ხოლო სალოლი – ნაწლავთა ტუტე არეში და წარმოიქმნება სალიციილმჟავა და ფენოლი, რომლებიც იჩენენ სადეზინფექციო, ანტისეპტიკურ ეფექტს. აცეტილსალიციილმჟავას უნიშნავენ შიგნით მისაღებად რევმატული დაავადებების, ანთებითი პროცესის დროს, ტემპერატურის დასაწევად და ტკივილის გასაყუჩებლად. მეთილსალიცილატს იყენებენ იშვიათად, მხოლოდ გარეგან წამლის ფორმებში.

პარა და ორთო-ამინობენზოემჟავები და მათი ნაწარმები

არომატული ამინომჟავების ჯგუფს, რომელთაც გამოყენება აქვს მედიცინაში, მიეკუთვნება პარა-ამინობენზოემჟავა, ორთო-ამინობენზოემჟავა და პარა-ამინოსალიციილმჟავა:

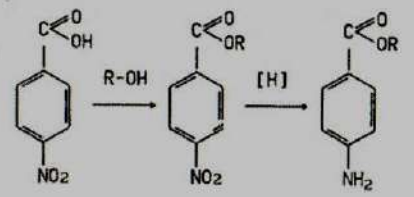


პარა-ამინობენზოემჟავის (I), პარა-ამინოსალიციმჟავის (II) და ორთო-ამინობენზოემჟავის (III) პრეპარატების ზოგადი ფორმულები შემდეგნაირად გამოისახება:



პარა-ამინობენზოემჟავის ნაწარმები რთული ეთერების ან ამიდების მარილებია; მათი ქიმიური თვისებები განპირობებულია სტრუქტურაში შემავალი ფუნქციური ჯგუფებით: ამინოჯგუფი, კარბოქსილი, ფენოლური ჰიდროქსილი, ჰიდროქლორიდი.

მიღების მეთოდები ემყარება პარა-ამინობენზოემჟავის ეთერიფიკაციას, პარა-ნიტრობენზოემჟავის აღდგენას და სხვ.:



პარა-ამინოსალიცილმჟავის ნაწარმები ნატრიუმის ან კალციუმის მარილებია. მათი მიღება ემყარება შესაბამისი მჟავის განეიტრალებას ნატრიუმის ან კალციუმის ჰიდროქსიდით.

ანალიზის მეთოდებს განაპირობებს ფუნქციური ჯგუფები: არომატული პირველადი ამინი, ფენოლური ჰიდროქსილი, რთული ეთერის რადიკალი, აგრეთვე ჰიდროქლორიდი, კათიონები და სხვ.

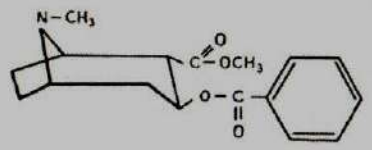
პარა-ამინობენზოემჟავის ნაერთებიდან სამკურნალო საშუალებებად გამოყენებულია: ანესთეზინი (ბენზოკაინი), ნოვოკაინი, ნოვოკაინამიდი და დიკაინი.

ბენზოკაინი, ნოვოკაინი და დიკაინი ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებებია, მიღებული სინთეზურად. ამ ჯგუფის სამკურნალო ნივთიერებების ძიება განაპირობა ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებებზე მოთხოვნამ, მათი სათანადო ასორტიმენტის შექმნის აუცილებლობამ.

ბენზოკაინი (ანესთეზინი) სინთეზირებული იყო ჯერ კიდევ 1830 წელს, მაგრამ მისი სამედიცინო გამოყენება დაიწყო მხოლოდ 1902 წელს. ნოვოკაინის მედიცინაში გამოყენება 1905 წელს დაიწყო.

საანესთეზიო მოქმედების პირველი ბუნებრივი ნივთიერება – ალკალოიდი კოკაინი გამოყვეს კოკას ფოთლებიდან 1860 წელს, მისი საანესთეზიო მოქმედება დაადგინეს 1870 წელს.

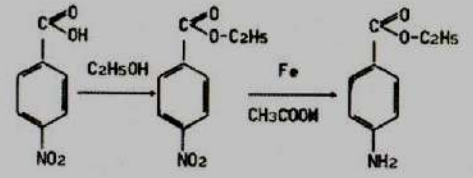
კოკაინის ქიმიური სტრუქტურის შესწავლით დადგინდა, რომ იგი ბენზოემჟავის და მეთილეკგონინის რთული ეთერია, ეკგონინი კი ტროპინკარბონმჟავაა.



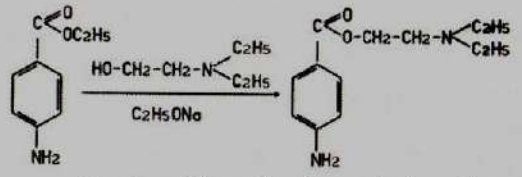
სტრუქტურის და საანესთეზიო მოქმედების ურთიერთდამოკიდებულების შესწავლით დადგინდა, რომ ანესთეზიოფორულ ჯგუფს შეადგენს ბენზოემჟავის ეთერი და ამინოჯგუფი. კოკაინი ძლიერი საანესთეზიო საშუალებაა, მაგრამ მისი უარყოფითი თვისებაა ის, რომ ადვილად შეჩვევას (კოკაინიზმი), ამიტომ იგი ნარკოტიკულ ნივთიერებებს მიეკუთვნება და იშვიათად გამოიყენება. კოკაინის უარყოფითმა თვისებებმა განაპირობა მისი სინთეზური ანალოგების მიღების აუცილებლობა. თანამედროვე მედიცინაში გამოყენებულია ამ ჯგუფის საანესთეზიო საშუალებები: ანესთეზინი, ნოვოკაინი და დიკაინი, აგრეთვე ტრიმეკაინი და ქსიკაინი.

პარა-ამინობენზოემჟავის ეთერების სინთეზის საწყისი ნივთიერებაა პარა-ნიტრობენზოემჟავა ან მისი ქლორანჰიდრიდი.

ანესთეზინის სინთეზს ახორციელებენ პარა-ნიტრობენზოემჟავის ეთერიფიკაციით ეთანოლთან; მიღებულ პარა-ნიტრობენზოემჟავა ეთილის ეთერს აღადგენენ წყალბადით, რის შედეგადაც მიიღება ანესთეზინი:



ნოვოკაინის სინთეზი ხორციელდება ანესთეზინის და ბეტა-დიეთილამინოეთანოლის ეთერიფიკაციით ნატრიუმის ეთილატის თანაობისას:



ნოვოკაინი და დიკაინი ქლორწყალბადმჟავა მარილებია.

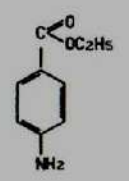
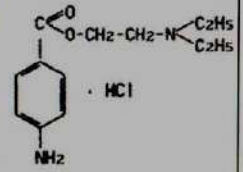
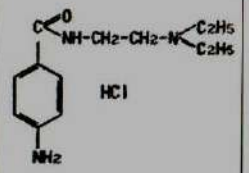
ანესთეზინი თავისი ფიზიკური თვისებებით არსებითად განსხვავდება ამ ჯგუფის სხვა ნაერთებისგან, რაც აადვილებს მის იდენტიფიკაციას.

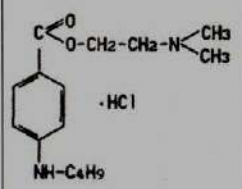
პარა-ამინობენზოემჟავის პრეპარატებს გამოცნობისთვის აქვთ როგორც ზოგადი, ასევე კერძო რეაქციები. ერთ-ერთი ზოგადი

რეაქციაა დიაზორეაქცია, რაც არომატული პირველადი ამინის დამახასიათებელია. სტრუქტურული ფორმულებიდან გამომდინარე

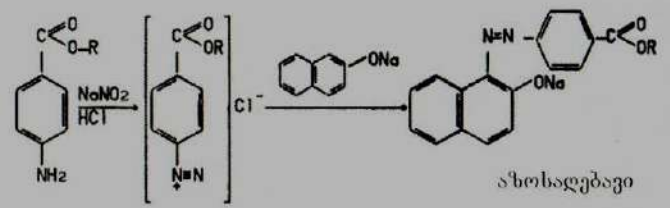
ცხრილი 55

პარა-ამინობენზოემჟავას ეთერების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალ-ხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Benzocainum, Anaesthesinum- ბენზოკაინი, ანესთეზინი, n-ამინობენზოემჟავის ეთილის ეთერი		წყალში არ იხსნება, იხსნება ეთანოლში, ეთერში, ქლოროფორმში, ცხიმებში, ზეთებში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, სუსტი, მწარე გემოსი, ლღ. ტემპ. 89-91°, λmax-227, 272, 278 ნმ
Procaini hydrochloridum- Novocainum- პროკაინის ჰიდროქლორიდი ნოვოკაინი, პ-ამინობენზოემჟავას β-დიეთილამინოეთილის ეთერის ჰიდროქლორიდი		წყალში ადვილად იხსნება, წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს, იხსნება ეთანოლში, მცირედ ქლოროფორმში, უხსნადია ეთერში	უფერო კრისტალებია, უსუნო, მწარე გემოსი, ლღ. ტემპ. 154-156°, წყალხსნარის pH=3,8-4,5, λmax-227, 272 და 279 ნმ
Procainamidi hydrochloridum- Novocainamidum- პროკაინამიდის ჰიდროქლორიდი ნოვოკაინამიდი, n-ამინობენზოემჟავას β-დიეთილამინოეთილამიდის ჰიდროქლორიდი		წყალში ადვილად იხსნება, წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს, იხსნება ეთანოლში, მცირედ ქლოროფორმში, არ იხსნება ეთერში	თეთრი, ოდნავ მოყვითალო კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, ლღ. ტემპ. 165-169°, 10% ხსნ. pH=3,8-5,0, λmax-237 ნმ

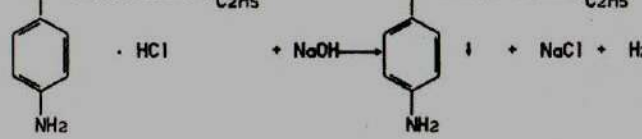
Tetracaini hydrochloridum- Dicainum- ტეტრაკაინის ჰიდროქლორიდი დიკაინი, პ-ბუთილამინობენზოემჟავას β-დიეთილამინო-ეთილის ეთერის ჰიდროქლორიდი		წყალში და ეთანოლში ადვილად იხსნება, ხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს, იხსნება ქლოროფორმში, არ იხსნება ეთერში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, ლღ. ტემპ. 147-150°, 1% ხსნ. pH=4,2-4,9 λmax-227, 278ნმ

ცხადია, რომ ამ რეაქციას უშუალოდ იძლევაანესთეზინი, ნოვოკაინი და ნოვოკაინამიდი. ტეტრაკაინი უშუალოდ არ მოგვცემს დიაზორეაქციას. მასზე დიაზორეაქციის ჩატარება შეიძლება მხოლოდ ჰიდროლიზის შემდეგ, როდესაც ამინოჯგუფი აღარ იქნება ბლოკირებული:



აზოსაღებავი

პროკაინი და ტეტრაკაინი იძლევა რეაქციას ქლორ-იონზე, რადგან მათი მოლეკულები წყალხსნარში იონიზაციის შედეგად ქლორ-იონებს წარმოქმნის; აღნიშნული ნაერთები თეთრ ნალექს წარმოქმნის აგრეთვე ნატრიუმის ჰიდროქსიდთან ფუძე ნაერთების გამოყოფის გამო:

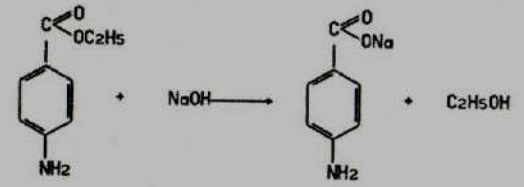


ეს რეაქცია გვიჩვენებს აგრეთვე, რომ ნოვოკაინი, ნოვოკაინამიდი და დიკაინი სუსტ ტუტე არეშიც კი იშლება და ფუძე ნაერთებში

გადადის, რაც გათვალისწინებული უნდა იყოს ქიმიური შეუთავსებლობის დროს.

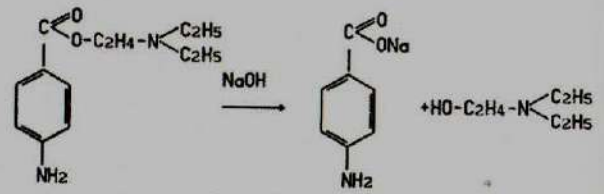
ოთხივე პრეპარატისთვის ზოგადი რეაქციაა ბრომიან წყალთან დიბრომჩანაცვლებული ნაერთების წარმოქმნა, რომლებიც თეთრი ნალექის სახით გამოიყოფა ხსნარიდან.

კერძო რეაქციები ემყარება ჰიდროლიზის შედეგად გამოყოფილი პროდუქტების დადასტურებას. ანესთეზინი ტუტე არეში გაცხელებით ეთანოლს წარმოქმნის:



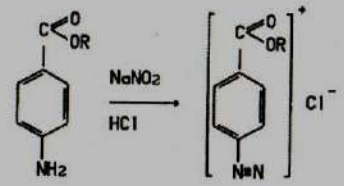
ეთანოლის დასადასტურებლად გამოყენებულია ეთილაცეტატის წარმოქმნის რეაქცია.

ნოვოკაინი და ნოვოკაინამიდი ტუტე ჰიდროლიზის შედეგად წარმოქმნის დიეთილამინოეთანოლს, რომელსაც დამახასიათებელი სუნი აქვს.

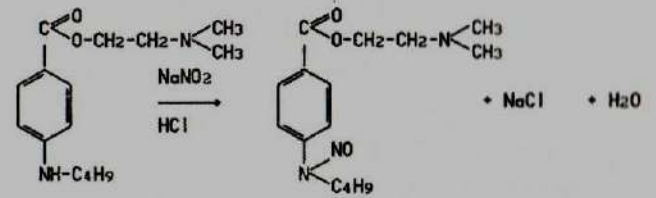


ერთ-ერთი ფიზიკური კონსტანტა, რითაც განასხვავებენ ამ ჯგუფის ნაერთებს, ლღობის ტემპერატურაა.

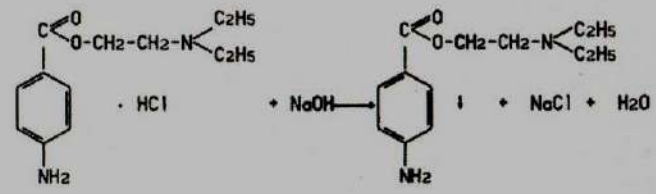
პარა-ამინობენზოემჟავის ნაერთების რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეა ითვალისწინებს ნიტრიტრომეტრიულ მეთოდს. ტიტრანტია ნატრიუმის ნიტრიტი. ამ დროს ანესთეზინი, ნოვოკაინი და ნოვოკაინამიდი წარმოქმნის დიაზონიუმის მარილს:



დიკაინი, ისევე როგორც სხვა მეორეული ამინები, წარმოქმნის ნიტროზონაერთს:



ექვივალენტურ წერტილს საზღვრავენ პოტენციომეტრიულად. უფრო მარტივად ქლორწყალბადმჟავა მარილები იტიტრება ნეიტრალიზაციით, ქლოროფორმის თანაობისას, რომელიც საჭიროა წონასწორული რეაქციის ბოლომდე მიყვანისთვის.



ლიტერატურაში აღწერილია ფოტომეტრიული, არგენტომეტრიული, ბრომა-ტომეტრიული, იოდქლორომეტრიული და სხვა მეთოდები.

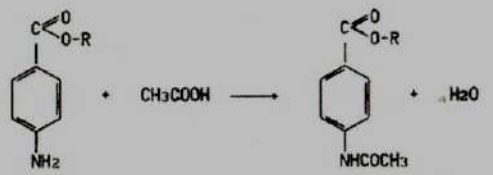
პარა-ამინობენზოემჟავის ეთერები არ არის მდგრადი, სუსტ ტუტე არეშიც კი განიცდიან ჰიდროლიზს ზემოაღწერილი რეაქციების თანახმად; დაშლის პროდუქტები არ იჩენს საანესთეზიო მოქმედებას, ამიტომ საინიექციო ხსნარებს სტაბილიზაციის მიზნით უმატებენ ქლორწყალბადმჟავას იმ ვარაუდით, რომ ხსნარის pH იყოს 3,8-4,5-ის ფარგლებში. პრეპარატებს უნდა ინახავდნენ სინათლისგან დაცულ ადგილას (ნარინჯისფერ ჭურჭელში). დიკაინს ინახავენ ა კარადაში, ანესთეზინს და ნოვოკაინს ბ სიის მიხედვით.

ანესთეზინი, ნოვოკაინი და დიკაინი გამოყენებულია ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებად. ნოვოკაინამიდი ანტიარიტმიული საშუალებაა. ანესთეზინის პრეპარატებია 5-10%-იანი მალამო, სანთელი, ტაბლეტები. ნოვოკაინი ფართოდ არის გამოყენებული ხსნარების სახით. შედის აგრეთვე რთული სითხოვანი წამლების შემადგენლობაში. დიკაინი ნოვოკაინზე უფრო ძლიერი სანესთეზიო მომქმედებისაა, ამასთან დაახლოებით 10-ჯერ ტოქსიკურიც. ამიტომ მას ძირითადად

ოტოლარინგოლოგიასა და ოფთალმოლოგიაში იყენებენ. ნოვოკაინამიდს ხმარობენ ტაბლეტებისა და 10%-იანი სტერილური ხსნარის სახით გულის რიტმის მოსაწესრიგებლად.

როგორც აღვნიშნეთ, ნოვოკაინი რთული ეთერი და ქლორწყალბადმჟავა მარილია, ხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს, ამის გამო ნოვოკაინი შეუთავსებელია ფუძე ხასიათის ნივთიერებებთან და აგრეთვე მარილებთან, რომლებიც მჟავასთან შედის რეაქციაში. ნოვოკაინს (ხსნარში) გამოწერენ ხოლმე ამიდოპირინთან ან ანალგინთან, ბენზილპენიცილინის ნატრიუმის მარილთან, ეუფილინთან და სხვა. ასეთი წამლის ფორმის მომზადება არ შეიძლება ქიმიური შეუთავსებლობის გამო. ნოვოკაინი ფარმაკოლოგიურად შეუთავსებელია სულფანილამიდებთან. ერთდროული მიცემისას ფარმაკოლოგიური ეფექტი სუსტდება.

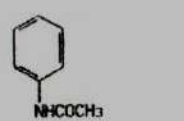
პარა-ამინობენზომჟავის ეთერები, მაგალითად, პროკაინი და პროკაინამიდი, შიგნით მიღებისას ბიოტრანსფორმაციის შედეგად ორგანიზმში (ჰიდროლიზის შედეგად) წარმოქმნის პარა-ამინობენზომჟავას და N-აცეტილნოვოკაინამიდს. პარა-ამინობენზომჟავა ჰიდროლიზის პროდუქტია, ხოლო N-აცეტილნოვოკაინამიდი – კონიუგაციის. არომატული ამინები ორგანიზმში არსებულ ძმარმჟავასთან წარმოქმნის აცეტილნაწარმს.



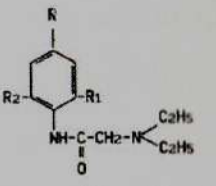
ნოვოკაინამიდის აცეტილირების შედეგად წარმოქმნილ მეტაბოლიტს – N-აცეტილნოვოკაინამიდს ანტიარიტმიული ეფექტი ახასიათებს, მაგრამ მისი ნახევარგამყოფის პერიოდი ორჯერ მეტია, ვიდრე ნოვოკაინამიდის, ამიტომ ამბობენ, რომ ნოვოკაინამიდს კუმულაცია ახასიათებსო, – არსებითად მეტაბოლიტია აქტიური, რომელიც ორჯერ მეტხანს ცირკულირებს სისხლში.

დიეთილამინოაცეტანილიდები: ტრიმეკაინი და ლიდოკაინი

ქიმიური აგებულებით ტრიმეკაინი და ლიდოკაინი პარა-ამინობენზომჟავის ნაერთები არ არის, მაგრამ მათი მსგავსია. ისინი ანილიდის, უფრო ზუსტად აცეტანილიდის ნაერთებია. ამ ჯგუფში გაერთიანებულია დიალკილამინოაცეტანილიდის ნაერთები:



აცეტანილიდი



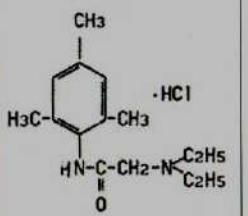
დიალკილამინოაცეტანილიდი

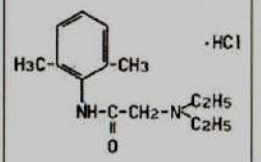
ფარმაკოლოგიური მოქმედებით დიეთილამინოაცეტანილიდის ნაწარმებს ახასიათებს ადგილობრივი საანესთეზიო მოქმედება ნოვოკაინის მსგავსად, მხოლოდ იმ განსხვავებით, რომ მათ არ ახასიათებთ სულფანილამიდების ანტაგონისტური მოქმედება.

ტრიმეკაინი და ლიდოკაინი ერთმანეთისგან განსხვავდება მხოლოდ მეთილის ჯგუფების რაოდენობით მოლეკულაში. სტრუქტურაში ასეთი მსგავსება განაპირობებს მიღების მეთოდების, თვისებებისა და ანალიზის მეთოდების მსგავსებას.

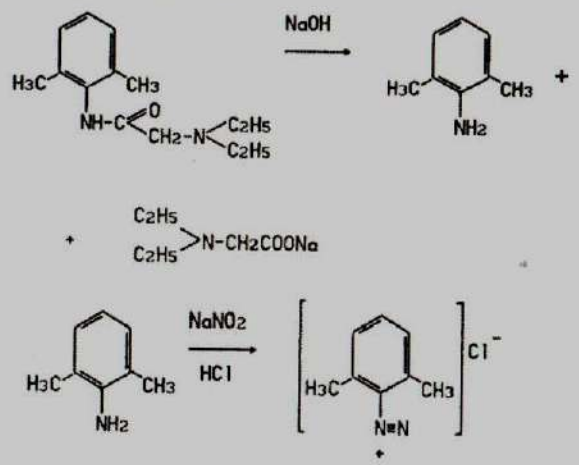
ცხრილი 56

დიალკილამინოაცეტანილიდის ნაწარმთა აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Trimecainum-ტრიმეკაინი, დიეთილამინ-2, 4, 6-ტრიმეთილაცეტანილიდის ჰიდროქლორიდი		ძალიან ადვილად იხსნება წყალში, წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს. იხსნება ეთანოლსა და ქლოროფორმში, არ იხსნება ეთერში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, დამახასიათებელი სუნის, ლღ. ტემპ. 137-142°, 1% ხსნარის pH=4,0-5,0

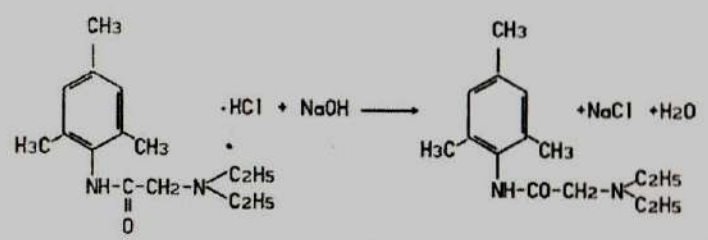
Lidocaini- ლიდოკაინი, ქსიკაინი დიეთილამინ-2, 6-დიმეთილაცეტანილიდის ჰიდროქლორიდი		ადვილად იხსნება წყალში, წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს. იხსნება ეთანოლსა და ქლოროფორმში, არ იხსნება ეთერში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, დამახასიათებელი სუნის, ლღ. ტემპ. 128-129°, 1% ხსნარის pH =4,0-5,0

ტრიმეკაინისა და ლიდოკაინის იგივეობის დადგენისა და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ახდენენ მათ წინასწარ ჰიდროლიზს, რის შედეგადაც წარმოიქმნება სინთეზის საწყისი პროდუქტები, ალკილამინი და ტრიმეთილანილინი, ან დიმეთილანილინი. ალკილამინებს დამახასიათებელი სუნით გამოიცნობენ, ხოლო ანილინზე ატარებენ არომატული ამინებისთვის დამახასიათებელ დიაზორეაქციას. რაოდენობრივი განსაზღვრა ფარმაკოპეის სტატიის შესაბამისად ტარდება ნიტრიტომეტრიული მეთოდით:



ორივე პრეპარატი იძლევა ქლორ-იონზე დადებით რეაქციას. ორივე პრეპარატის ხსნარები შეტუტიანებით ფუძე ტრიმეკაინის ან ლიდოკაინის ნალექს გამოყოფს, ნალექს ფილტრავენ, ნარეცხავენ, აშრობენ და საზღვრავენ ლღობის ტემპერატურას.

რაოდენობრივად საზღვრავენ სპირტხსნარში ნეიტრალიზაციის მეთოდით ან წყალხსნარში არგენტომეტრიულად.



რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის მოწოდებულია აგრეთვე უწყლო არეში ტიტრის მეთოდით.

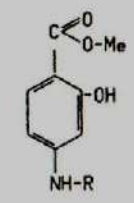
პრეპარატს ინახავენ ფერად ქილებში ბ სიის მიხედვით სინათლისგან დაცულ ადგილზე.

ტრიმეკაინი და ლიდოკაინი უფრო მდგრადია, ვიდრე პარა-ამინობენზომჟავის ეთერები, კერძოდ ჰიდროლიზის მიმართ.

ტრიმეკაინი და ლიდოკაინი გამოყენებულია 0,5-2%-იანი ხსნარების სახით ადგილობრივი ანესთეზიისთვის.

პარა-ამინოსალიცილმჟავის ნაწარმები ნატრიუმის პარა-ამინოსალიცილატი და კალციუმის ბენზამიდო-სალიცილატი

პარა-ამინოსალიცილმჟავა სინთეზით მიიღეს და აღწერეს 1902 წელს, ხოლო მისი ფარმაკოლოგიური ეფექტურობა დაადგინეს 40-იან წლებში. პარა-ამინოსალიცილმჟავა და მისი ნაერთები იჩენენ ბაქტერიოსტატიკულ აქტივობას ტუბერკულოზის გამომწვევი მიკობაქტერიის მიმართ. პარა-ამინოსალიცილმჟავას ნაერთების ზოგადი ფორმულა შემდეგნაირად გამოისახება:

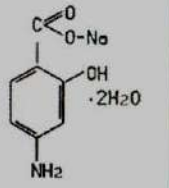
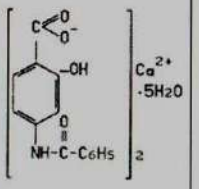


ამ ჯგუფის ქიმიურ თვისებებს განაპირობებს მათ მოლეკულაში შემავალი ამინოჯგუფი, კარბოქსილი და ფენოლური ჰიდროქსილი.

პარა-ამინოსალიცილატ ნატრიუმის სინთეზის საწყისი პროდუქტია მეტანიტროფენოლი, რომლის ჰიდროგენიზაციით, შემდგომი კარბოქსილირებით (კოლბეს მეთოდით) და ნეიტრალიზაციით ღებულობენ პარა-ამინოსალიცილატ ნატრიუმს.

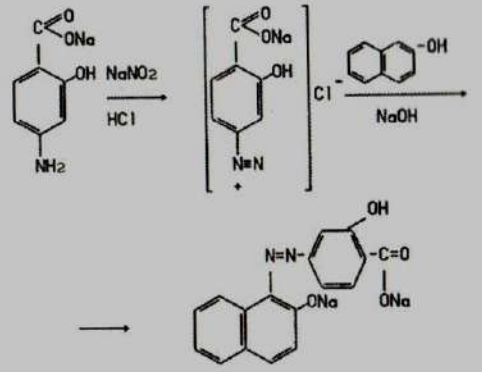
ცხრილი 57

პარა-ამინოსალიცილმჟავის ნაწარმების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალ-ხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Natrii paraamino salicylas- ნატრიუმის პარაამინოსალიცილატი, პარაამინო-სალიცილმჟავის ნატრიუმის მარილი, პასმნატრიუმი		ადვილად იხსნება წყალში, წყალ-ხსნარს სუსტი ტუტე რეაქცია აქვს, ეთანოლში ძნელად იხსნება	თეთრი ან თეთრი მოყვითალო ან მოვარდისფრო წვრილკრისტალური ფხვნილია, λmax-265 ნმ, 281, 300 ნმ
Calcii benzamido salicylas- კალციუმ ბენზამიდო სალიცილატი Bepascum-ბეპასკი, პარა-ბენზოილ-ამინოსალიცილატ-კალციუმი		წყალში პრაქტიკულად უხსნადია, ეთანოლში ძნელად იხსნება	თეთრი ან თეთრი ოდნავ მოყავისფრო ფხვნილია

იდენტიფიკაცია ტარდება ნატრიუმის და სალიცილატ-იონისთვის დამახასიათებელი რეაქციებით, ბეპასკში კი ადასტურებენ კალციუმის იონების თანაარსებობას, ამისათვის საჭიროა ქლორწყალბადმჟავასთან წინასწარ გაცხელება, რათა კალციუმი იონურ მდგომარეობაში გადავიდეს. სალიცილატიონზე რეაქცია ტარდება რკინის (III) ქლორიდით, წარმოიქმნება იისფერი შეფერადება. პარა-ამინოსალიცილატ ნატრიუმის ხსნარის შემჟავებით გამოიყოფა ნალექი – პარა-ამინოსალიცილმჟავა, რომლის გარეცხვის და გაშრობის შემდეგ საზღვრავენ ლღობის ტემპერატურას.

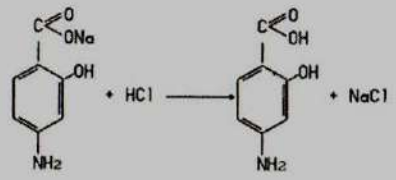
პარა-ამინოსალიცილატ ნატრიუმი, ბეპასკისგან განსხვავებით, ჰილექსულაში შეიცავს პირველად არომატულ ამინოჯგუფს, ამიტომ იგი წარმოქმნის აზოსაღებავს.



ნატრიუმ პარა-ამინოსალიცილატის სიწმინდეს საზღვრავენ სპექტრო-ფოტომეტრიულად. ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივის ფარდობა 265 და 299 ნმ-ზე უნდა იყოს 1,50-1,56-ის ფარგლებში.

პრეპარატი არ უნდა შეიცავდეს სინთეზის შუალედურ პროდუქტებს, კერძოდ, მეტა-ამინოფენოლს; ბეპასკში არ უნდა იყოს თავისუფალი არომატული ამინების მინარევები.

ნატრიუმ პარა-ამინოსალიცილატის რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეის მიხედვით რეკომენდებულია ნიტრიტომეტრიული მეთოდი, განსაზღვრავენ აგრეთვე ნეიტრალიზაციის რეაქციით.



გასატიტრ არეში საჭიროა იყოს ეთილის ეთერი, რათა რეაქცია ბოლომდე წარიმართოს.

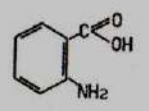
კალციუმის ბენზამიდსალიცილატის რაოდენობრივი განსაზღვრა ემყარება კალციუმის იონების გატიტვრას კომპლექსონომეტრიული მეთოდით, ამისათვის წინასწარ პრეპარატს წვავენ მუფელში.

ნატრიუმის პარა-ამინოსალიცილატი და ბეპასკი გამოიყენება ტუბერკულოზით დაავადებულთა სამკურნალოდ, როგორც ქიმიოთერაპიული, ბაქტერიოსტატიკული საშუალება. ბეპასკი პარა-ამინოსალიცილმჟავის და კალციუმის კომბინირებული პრეპარატია. იგი გამოდის ტაბლეტების სახით, პას-ნატრიუმს უნიშნავენ ტაბლეტების და ხსნარის სახით. საყურადღებოა ქიმიური შეთავსებულობის საკითხი, კერძოდ ის, რომ პას-ნატრიუმის წყალხსნარს ტუტე რეაქცია აქვს, იგი ადვილად შედის ურთიერთქმედებაში მჟავა ბუნების ნივთიერებებთან, შედეგად გამოიყოფა პარა-ამინოსალიცილმჟავა ნალექის სახით, ე.ი. პას-ნატრიუმი მჟავური თვისებების ნივთიერებებთან შეუთავსებელია.

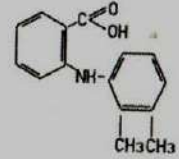
პრეპარატები უნდა შეინახონ საიმედოდ თავდაცულ ნარინჯისფერ ქილებში, სიმშრალეში, სინათლისგან დაცულ ადგილას, რათა არ გარდაიქმნას.

ორთო-ამინობენზოემჟავის, ანუ ანტრანილმჟავის ნაერთებიდან მედიცინაში გამოიყენება მეფენამინმჟავა და ნატრიუმის დიკლოფენაკი (ვოლტარენი). ანტრანილმჟავას ნაერთები ქიმიური აგებულებით და ფარმაკოლოგიური მოქმედებით სალიცილმჟავის ნაერთების მსგავსია, ისინი იჩენენ უფრო ეფექტურ ანალგეზურ, ანთების საწინააღმდეგო და სიცხის დამწევ მოქმედებას, ვიდრე სალიცილატები, ანალგეზიური მოქმედებით ბუტადიონის ტოლფასია.

ანტრანილმჟავა ქიმიურად ორთო-ამინობენზოემჟავაა, ხოლო მეფენამინის მჟავა N-(2,3-დიმეთილფენილ)-ანტრანილმჟავა:



ანტრანილმჟავა

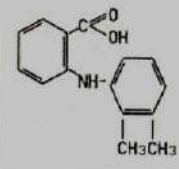
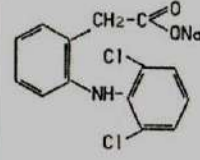
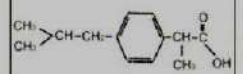


მეფენამინმჟავა

მოქმედების მექანიზმის მიხედვით მეფენამინმჟავა, ვოლტარენი, ინდომეტაცინი და სხვა ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებებია, ამუხრუჭებენ პროსტაგლანდინების ბიოსინთეზს, ამ თვისების გამო მათ იყენებენ რევმატიზმის, ნევრალგიის და სხვა დაავადებათა სამკურნალოდ.

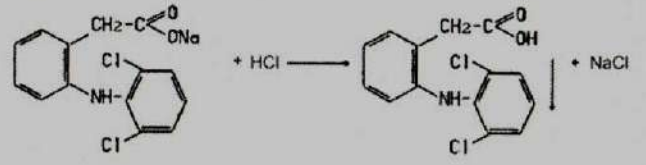
ცხრილი 58

ორთო-ამინობენზოემჟავის ნაერთების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Acidum mephenaminicum- მეფენამინმჟავა N-(2, 3-დიმეთილფენილ) ანტრანილმჟავა		წყალში პრაქტიკულად უხსნადია მცირედ იხსნება ეთანოლში, აცეტონსა და ქლოროფორმში	თეთრი მოსაცრისფრო კრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 218-224°, λmax 279 ნმ და 350 ნმ
Diclofenac-natrium- დიკლოფენაკნატრიუმი 2-[(2, 6-დიქლორფენილ)-ამინო] - ფენილძმარმჟავა-ნატრიუმი, ვოლტარემი		წყალში იხსნება წყალხსნარს სუსტი ტუტე რეაქცია აქვს. ეთანოლსა და ქლოროფორმში არ იხსნება	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, λmax-280 ნმ
Ibuprofenium იბუპროფენი		არ იხსნება წყალში, იხსნება ეთანოლში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია

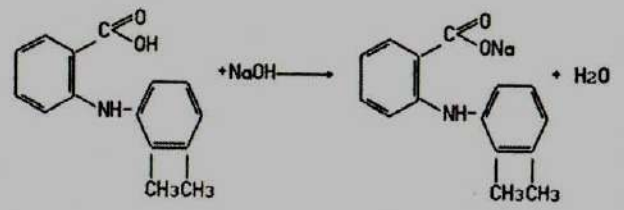
ორივეს დამახასიათებელი რეაქციაა ტუტესთან შელღობით ამიაკის გამოყოფა და სპექტრის შთანთქმა ულტრაიისფერ უბანში. საერთოა აგრეთვე არომატული ბირთვის დამახასიათებელი ნიტრირების რეაქცია.

დიკლოფენაკ-ნატრიუმის წყალხსნარი ქლორწყალბადმჟავით შემჟავებისას გამოყოფს თეთრ ნალექს – დიქლორფენილ ამინოფენილძმარმჟავას:



ამაეე რეაქციაზეა დამოკიდებული პრეპარატის რაოდენობრივი განსაზღვრა.

ნატრიუმ-იონს ადასტურებენ ალის ყვითელი შეფერილობით, მეფენამინმჟავის რაოდენობრივი განსაზღვრა ემყარება ნეიტრალიზაციის რეაქციას აცეტონიან ხსნარში:



გამოყენებულია შიგნით მისაღებად ტაბლეტების სახით, რევმატიზმის, რევმატოიდული ართრიტის, ართროზის სამკურნალოდ. ბ სიის პრეპარატებია, უნდა ინახავდნენ სიმშრალეში, სინათლისგან დაცულ ადგილას.

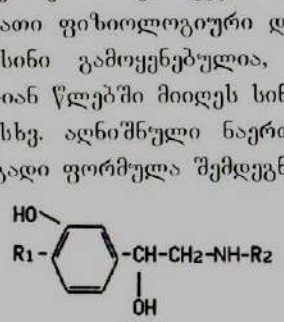
ოქსიფენილალკილამინები, არილალკილამინები და მათი ნაწარმები

ოქსიფენილალკილამინებად განიხილავენ ცხოველური წარმოშობის ჰორმონულ ნივთიერებებს: ადრენალინს, ნორადრენალინს, დოფამინსა და მათ სინთეზურ ანალოგებს – მეზატონს და იზადრინს. მსგავსი სტრუქტურის და ფარმაკოლოგიური მოქმედების გამო ამ ჯგუფში გაერთიანებულია მცენარეული წარმოშობის ალკალოიდი – ეფედრინი. ეფენდრინსა და მის დიასტერეომერს ფსევდოეფედრინს შეიცავს მცენარე ეფედრა, მას უძველესი დროიდან იყენებდნენ ხალხურ მედიცინაში და დღემდე ხმარობენ ეფედრინის მისაღებ ნედლეულად. ეფედრინისა და ფსევდოეფედრინის დაცილება ხორციელდება მათი ოქსალატების გადაკრისტალებით. ეფედრინის მოლეკულაში ორი ასიმეტრიული ნახშირბადის შემცველობა განაპირობებს ორ დიასტერეომერს: ეფედრინსა (ერითრო-იზომერი) და ფსევდოეფედრინს (ტრეო-იზომერი). თითოეული მათგანი ორი სტერეოიზომერის სახითაა: მარცხნივ და მარჯვნივ მბრუნავი. ფარმაკოპეაში აღწერილია ეფედრინის მარცხნივ მბრუნავი ერითროიზომერი, იგი მედიცინაში

გამოყენებულია, როგორც სიმპათომიმეტური საშუალება, ბრონქული ასთმის დროს.

ადრენალინს, ნორადრენალინსა და დოფამინს გამოიმუშავებს თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი შრე.

ადრენალინი გამოყო ცხოველის თირკმელზედა ჯირკვლიდან მეცნიერმა ნ. ციბულსკიმ. 1903 წელს დაადგინეს მისი ქიმიური სტრუქტურა, უფრო მოგვიანებით გამოყვეს ნორადრენალინი და დოფამინი. შესწავლილია მათი ფიზიოლოგიური და ფარმაკოლოგიური თვისებები. მედიცინაში ისინი გამოყენებულია, როგორც სიმპათომიმეტური საშუალებები. 50-იან წლებში მიიღეს სინთეზური ანალოგები: მეზატონი, იზადრინი და სხვ. აღნიშნული ნაერთები ოქსიფენილალკილამინის ნაწარმებია, ზოგადი ფორმულა შემდეგნაირად გამოისახება:



სადაც R_1-OH ; R_2-H; CH_3; C_2H_5 და სხვ.

ადრენალინისა და ნორადრენალინის მოლეკულაში ასიმეტრიული ნახშირბადების შემცველობა განაპირობებს ოპტიკური იზომერების არსებობას. მარცხნივ მბრუნავი იზომერები ფარმაკოლოგიურად 10-12-ჯერ უფრო აქტიურია, ვიდრე მარჯვნივ მბრუნავი ანტიპოდები, ამიტომ ფარმაკოპეის პრეპარატები L-იზომერებია.

ეფედრინის, ადრენალინისა და ნორადრენალინის მიღება ბუნებრივი ნედლეულიდან ვერ აკმაყოფილებს ამჟამად მათზე გაზრდილ მოთხოვნას, რამაც განაპირობა სინთეზურად მიღების მეთოდების დამუშავება. ეფედრინის მარცხნივ მბრუნავ ერითრო-იზომერს ღებულობენ ბიოსინთეზის გზით; ამისთვის შაქრის გამოკრისტალების შემდეგ დარჩენილ დედახსნარს ადუღებენ საფუარის და ბენზალდეჰიდის თანაობისას, წარმოქმნილი მარცხნივ მბრუნავი ფენილაცეტილკარბინოლი გადაყავთ L-ეფედრინში, ხოლო შემდეგ ქლორწყალბადმჟავა მარილში.

სინთეზის შემდეგ მიღებული ადრენალინი რაცემატია, რომლის დაყოფას ახდენენ ღვინომჟავას ზემოქმედებით. ადრენალინი და

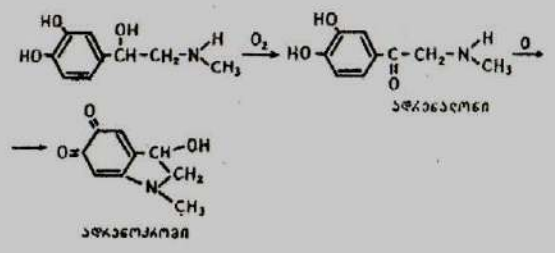
ნორადრენალინი მედიცინაში გამოყენებულია მარცხნივ მბრუნავი იზომერების ჰიდროტარტრატების სახით.

ადრენალინის, ნორადრენალინის, მეზატონისა და იზადრინის მოლეკულებში პირველადი ან მეორადი ამინოჯგუფების შემცველობა მათ ანიჭებს ფუძე თვისებას, ამ თვისების გამო ისინი მჟავებთან მარილებს წარმოქმნიან. სამკურნალო საშუალებები ღვინომჟავის ან ქლორწყალბადმჟავის მარილებია. ფარმაკოპეა მოითხოვს ადრენალინის და ნორადრენალინის პრეპარატებში მარცხნივ მბრუნავი ოპტიკური იზომერების შემცველობას.

ადრენალინის ჰიდროტარტრატი წინასწარ გადაჰყავთ ფუძეში, შემდეგ ჰიდროქლორიდში, ამის შემდეგ სახლვრავენ ხვედრით ბრუნვას, რომელიც უნდა იყოს – 48-54°-ის ფარგლებში.

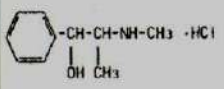
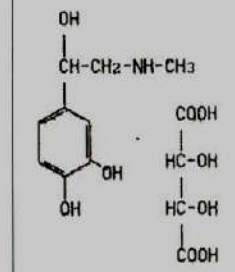
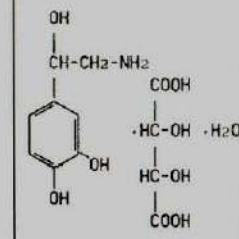
მჟავებთან ბმა მოლეკულურია, მათ წყალხსნარებში, იონიზაციის შედეგად მჟავათა ანიონები ადვილად შეიძლება დავადასტუროთ ქლორიონების დამახასიათებელი რეაქციით და კალიუმის ჰიდროტარტრატის წარმოქმნის რეაქციით.

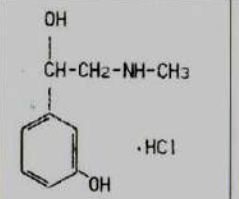
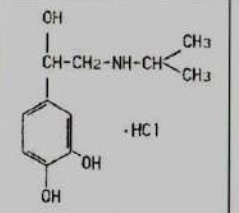
როგორც ქიმიური აგებულება გვიჩვენებს, განხილული პრეპარატები ერთ- ან ორატომიანი ფენოლებია და ამასთან ერთად ეთანოლ ამინი, მეორადი სპირტის ფუნქციური ჯგუფით. ასეთი სტრუქტურა განსაზღვრავს მათ მაღალ რეაქციისუნარიანობას; ადვილად იჟანგებიან, პირველ ეტაპზე იჟანგება მეორადი სპირტის რადიკალი, რის შედეგადაც ადრენალონის ტიპის ნაერთები წარმოიქმნება, ხოლო ჟანგვის მეორე ეტაპზე – ადრენოქრომი. დაჟანგვისთვის არ არის აუცილებელი ძლიერი მჟანგავები. საკმარისია ჰაერის ჟანგბადი და ულტრაიისფერი სხივები.



მსგავსი რეაქცია მიმდინარეობს ნორადრენალინთან.

ფენილალკილამინების ნაწარმთა აგებულება და თვისებები

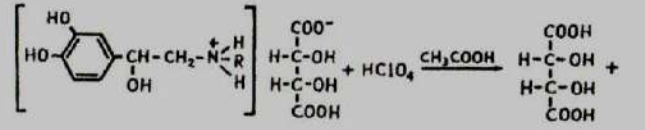
ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Ephedrini hydrochloridum- ეფედრინის ჰიდროქლორიდი, L-1-ფენილ-2-მეთილ-ამინოპროპანოლის ჰიდროქლორიდი		წყალში იხსნება, ხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს, იხსნება ეთანოლში, არ იხსნება ეთერში, ხსნ. pH=4,5-6,0	უფერო, ნემსისებური კრისტალებია უსუნო, ლღ. ტემპ. 216-220°, ხვ. ბრ. -33-36°, λmax 279 ნმ
Epinephrini hydrotartras- ეპინეფრინის ჰიდროტარტრატი adrenalini hydrotartras- ადრენალინის ჰიდროტარტრატი, L-1-(3,4-დიოქსიფენილ, მეთილ ამინოეთანოლის ჰიდროტარტრატი)		წყალში ადვილად იხსნება, ხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს, pH= 3,0-4,0. ეთანოლში მცირედ იხსნება, ეთერში არ იხსნება	თეთრი ან რისტალური ფხვნილია, უსუნო, ლღ. ტემპ. 147-152°, λmax-279 ნმ, $E^{1\%}_{1см}$=78-82
Norepinephrini hydrotartras- ნორეპინეფრინის ჰიდროტარტრატი Noradrenalini hydrotartras- ნორადრენალინის ჰიდროტარტრატი, L-1-(3,4-დიოქსიფენილ)-2-ამინოეთანოლის ჰიდროტარტრატი)		წყალში ადვილად იხსნება, ხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს, pH=-3,0-4,0. ეთანოლში მცირედ იხსნება, ეთერში არ იხსნება	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, ლღ. ტემპ. 100-106°, ხვ. ბრ. -10-12°, λmax-279 ნმ, $E^{1\%}_{1см}$=76-84

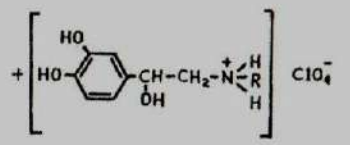
Phenylephrini hydrochloridum ფენილეფრინის ჰიდროქლორიდი Mesatonum- მეზატონი, 1-(მეტა-ოქსიფენილ)-2-მეთილამინოეთანოლის ჰიდროქლორიდი		წყალსა და ეთანოლში ადვილად იხსნება, ხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს, pH-3,0-4,0, ეთერში არ იხსნება	თეთრი, ოდნავ მოყვითალო კრისტ. ფხვნილია, უსუნო, ლღ. ტემპ. 141-145°, λmax-238, 291, 270 ნმ
Isoprenalinum- Isadrinum- იზადრინი, 1-(3-4-დიოქსიფენილ)-2-იზოპროპილ-ამინოეთანოლის ჰიდროქლორიდი		წყალსა და ეთანოლში ადვილად იხსნება, ხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს, pH-3,0-4,0, ეთერში არ იხსნება	თეთრი ფხვნილია, უსუნო, მწარე გემოსი, λmax-279 ნმ, $E^{1\%}_{1სმ}$=113

მრავალრიცხოვანი ქიმიური რეაქციებიდან ფარმაკოპეაში მოყვანილია სინჯი რკინის (III) ქლორიდთან. ადრენალინი, ნორადრენალინი და იზადრინი წარმოქმნის ზურმუხტისფერ-მწვანე შეფერვას, რომელიც ამიაკის დამატებისას წითელში გადადის. მეზატონი რკინის (III) ქლორიდთან იისფერს იძლევა. იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია სპილენძის მარილებთან შეფერილი კომპლექსნაერთების წარმოქმნა. კერძოდ, მეზატონი და ეფედრინი სპილენძის იოდიდთან შეფერილ ნაერთს იძლევა. ეფედრინის კომპლექსი სპილენძთან ეთერში იხსნება და ფენას შეფერავს, მეზატონის კომპლექსი არ იხსნება ეთერში. გამასხვავებელ რეაქციებად გამოყენებულია ტარტრატსა და ქლორიონზე სინჯები.

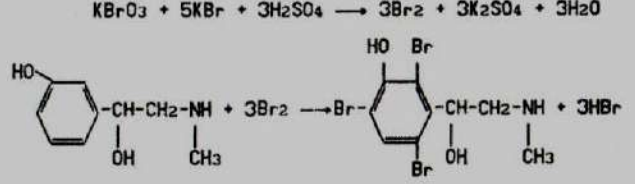
იდენტიფიკაციისთვის საკმაოდ ინფორმაციულია შთანთქმის სპექტრი ულტრაიისფერ უბანში დამახასიათებელი მაქსიმუმით 279 ნმ-ზე. სიწმინდის დასადგენად გამოყენებულია სპექტროფოტომეტრიული და ქრომატოგრაფიული მეთოდები (ქაღალდზე ან სორბენტის თხელ ფენაზე) ადრენალონის და ნორადრენალონის მინარევების დასადგენად.

ეფედრინის, ადრენალინის (ეპინეფრინის), ნორადრენალინისა (სორეპინეფრინის) და იზადრინის (იზოპრენალინის) რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეით გამოყენებულია სპექტროფოტომეტრიული მეთოდი და ტიტრა უწყლო არეში. ეპინეფრინის ჰიდროტარტრატისთვის შთანთქმის ხვედრითი მაჩვენებელი 279 ნმ-ზე, $E^{1\%}_{1სმ}$ – 78-82, ნორეპინეფრინის ჰიდროტარტრატისა – $E^{1\%}_{1სმ}$=76-84. უწყლო არეში გატიტვრის დროს პრეპარატს ხსნიან ყინულოვან ძმარმჟავაში. ტიტრანტია ქლორმჟავას ხსნარი ყინულოვანი ძმარმჟავას და ძმარმჟავას ანჰიდრიდის ნარევში (ინდიკატორია მეთილ-იისფერი):





რაოდენობრივად მეტაზონს (ფენილეფრინს) სახელმწიფო ფარმაკოპეით საზღვრავენ ბრომატომეტრიული მეთოდით:



ეფედრინის ჰიდროქლორიდის შემცველობის განსაზღვრა შესაძლებელია აგრეთვე ნეიტრალიზაციის მეთოდით ან არგენტომეტრიულად.

ეფედრინი გამოყენებულია, როგორც სიმპათომიმეტური საშუალება ბრონქული ასთმის, ალერგიული დაავადებების, ტრავმის და სხვა შემთხვევებში არტერიული წნევის ასაწევად. ღებულობენ შიგნით ტაბლეტების სახით, შეჰყავთ ინიექციის სახით 1-5%-იანი ხსნარი

კანქვეშ, კუნთებსა ან ვენაში, ხმარობენ აგრეთვე ოფთალმოლოგიაში, როგორც სისხლძარღვების შემიწროვებელ და გუგის გამფართოებელ საშუალებას.

ადრენალინი, ნორადრენალინი, მეზატონი, იზადრინი გამოყენებულია სიმპათომიმეტურ საშუალებად. ადრენალინი და მეზატონი აფართოებს გუგას. ეძლევა ავადმყოფებს კოლაფსის, ტრავმის, მოწამვლის, ქირურგიული ჩარევის დროს, სისხლდენის შესამცირებლად. ოფთალმოლოგიასა და ოტორინოლარინგოლოგიაში იყენებენ ადრენალინის და მეზატონის ხსნარებს.

ეფედრინის ჰიდროქლორიდი მდგრადია გარემო ფაქტორებისადმი და რთული წამლის ფორმებშიც შეიძლება იყოს, თუ ფუძე თვისების არ იქნება სხვა კომპონენტები, ხოლო ადრენალინი, ნორადრენალინი, იზადრინი, და შედარებით ნაკლებად მეზატონიც, ლაბილური ნაერთებია. სინათლე და ჟანგბადი იწვევს დაჟანგვას, გარდაქმნას, როგორც აღვნიშნეთ, გადადიან შესაბამის კეტონებში, შემდეგ კი ქინონებში, ამ დროს იცვლება ფერი და პრეპარატები ინაქტივირდებიან. ზემოაღნიშნულის გამო ამ ნივთიერებებსა და მათ პრეპარატებს უნდა ინახავდნენ სინათლისა და ჟანგბადის ზემოქმედებისგან დაცულ ადგილას. ამ მიზნით ფხვნილს ინახავენ ჰერმეტულად თავდახურულ ჭურჭელში, ხოლო ხსნარებს უმატებენ ანტიოქსიდანტებს – ასკორბინმჟავას, ნატრიუმის მეტა-ჰიდროსულფიტს, რაც იცავს პრეპარატებს დაჟანგვისგან. ადრენალინისა და ნორადრენალინის გასტერილება არ შეიძლება, საინიექციო ხსნარებს ასეპტიკური წესით ამზადებენ.

ოქსიფენილალკილამინების მოლეკულების ქიმიური აქტიურობა და ფიზიკური ლაბილურობა განაპირობებს ქიმიური შეუთავსებლობის ფუძე ხასიათის ნაერთებთან, მარილებთან, რომლებიც მჟავასთან რეაგირებენ; მჟანგავებთან; ზოგი მეტალის იონებთან. აქედან გამომდინარე, ამ ჯგუფის სტაბილური ნაერთების მეცნიერული ძიება აქტუალური საკითხია.

არილოქსიპროპანოლამინებიდან (ბეტაადრენობლოკატორებიდან) თანამედროვე მედიცინაში გამოყენებულია რამდენიმე პრეპარატი: ანაპრილინი, ნადოლოლი, ოქსპრენოლოლი და სხვ. ქიმიური აგებულებით ეს პრეპარატები იზოპროპილნორადრენალინის (იზადრინის) მსგავსია. გვერდით ჯაჭვში მათ

აქვთ იზოპროპილამინის რადიკალი, რითაც ხსნიან მათ შეკავშირებას β-ადრენორეცეპტორებთან. ამასთან, სტრუქტურის თავისებურების გამო ისინი ახდენენ β-რეცეპტორების ბლოკირებას და არა სტიმულირებას.

β-ადრენომაბლოკირებელი მოქმედება ახასიათებს უპირატესად მარცხნივ მბრუნავ იზომერებს, უფრო იშვიათად გამოყენებულია რაცემატები, რომელთაც ნაკლებად აქვთ გამოხატული β-ადრენომაბლოკირებელი ეფექტურობა. ანაპრილინი, იგივე ობზიდანი, მოქმედებს მხოლოდ – ადრენორეცეპტორებზე. სხვები, რომლებიც განსხვავდებიან სტრუქტურულად, ერთდროულად მასტიმულირებლადაც მოქმედებენ ე.ი. სიმპათომიმეტური საშუალებები არიან. მდენად, ანაპრილინი ფარმაკოლოგიურ ეფექტს იჩენს ტაქიკარდიის დროს. ტალინოლოლს, იმავე კორდანუმს, ახასიათებს კარდიოსელექციური მოქმედება.

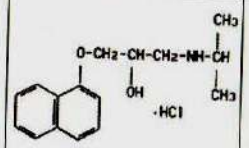
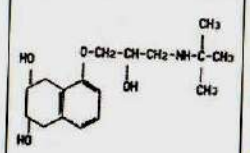
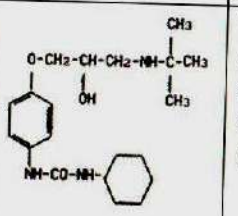
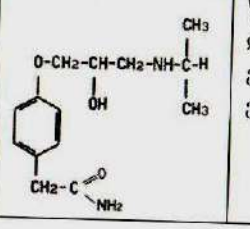
β-ადრენობლოკატორები უმთავრესად გამოყენებულია გულის იშემიური დაავადების, გულის რიტმის დარღვევისა და ჰიპერტონული დაავადებების დროს, აგრეთვე აგზნებული ცენტრალური ნერვული სისტემის დამამშვიდებლად.

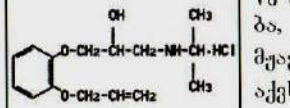
ანაპრილინი, ნადოლოლი, ტალინოლოლი, ოქსპრენოლოლი და სხვ. β-ადრენობლოკატორები სინთეზური სამკურნალო საშუალებებია, მიღებული უკანასკნელი 20-25 წლის მანძილზე, მათი ანალოგების ძიების სამუშაოები დღესაც ინტენსიურად მიმდინარეობს, განსაკუთრებით პროლონგირებელი მოქმედების პრეპარატების შექმნის მიზნით.

ფიზიკური თვისებებით და კონსტანტებით ჩამოთვლილი ნივთიერებები განსხვავდება ერთმანეთისაგან, ეს თვისებები გამოყენებულია პრეპარატების იდენტიფიკაციისთვის.

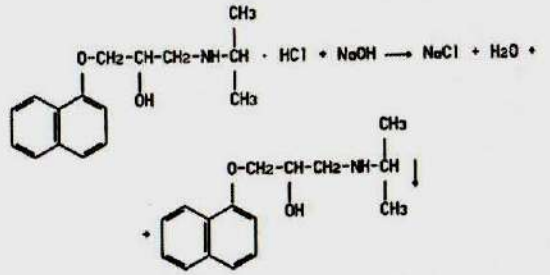
ცხრილი 60

არილოქსიპროპანოლამინების ქიმიური აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Propronololi hydrochloridum-პროპრანოლოლის ჰიდროქლორიდი **Anaprilinum**-ანაპრილინი, ობზიდანი, ინდერალი /±/-1-იზოპროპილამინო-3-/1-ნაფთოქსი/-2-პროპანოლის ჰიდროქლორიდი		იხსნება წყალსა და ეთანოლში, წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს, არ იხსნება ეთერში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, ლღ. ტემპ. 161-164°, λmax 290, 306, 319 ნმ. ხსნარის pH=5,0-6,0
Korgardum Nadololum-ნადოლოლი, კორგარდი, 2,3-ცის-1,2,3,4-ტეტრა ჰიდრო-5-[2-ოქსი-3/ბუთილამინო/] პროპოქსი 2,3-ნაფთალინდიოლი		წყალში მცირედ იხსნება, იხსნება ტუტის ხსნარში, ადვილად იხსნება ეთანოლში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, მწარე გემოსი
Talinololum-ტალინოლოლი, კორდანუმი, /±/-1-პარა/3-ბუთილამინო-2-ოქსი-პროპოქსი/-ფენილ]-ციკლოჰექსილ შარდოვანა		წყალში პრაქტიკულად უხსნადია, იხსნება ეთანოლსა და ეთერში	თეთრი ფხვნილია, უსუნო, მწარე გემოსი
Atenololum-ატენოლოლი, 4(2-ოქსი-3-იზოპროპილამინოპროპოქს) ფენილაცეტამიდი		წყალში უხსნადია, იხსნება ეთანოლში და ეთერში	თეთრი ფხვნილია, უსუნო, მწარე გემოსი

Oxprenololum-ოქსპრენოლოლი, ტრაზიკორი, l-/ორთო-ალილოქსი ფენოქსი/-3-იზოპროპილ-ამინო-2-პროპანოლის ჰიდროქლორიდი		წყალში იხსნება, წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს იხსნება ეთანოლში, არ იხსნება ეთერში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, მწარე გემოსი, წყალხსნარის pH=5,0-6,0

ანაპრილინისა და ოქსპრენოლოლის იდენტიფიკაციისთვის ატარებენ რეაქციებს ქლორ-იონზე, ვერცხლის ნიტრატთან; ამ პრეპარატების წყალხსნარები შეტუტიანებისას ნალექს გამოყოფს:



გაფილტრავენ, ნალექს ჩარეცხავენ, აშრობენ და საზღვრავენ ლღობის ტემპერატურას. ფუძე ანაპრილინი ლღვება 92-97°-ზე.

პრეპარატებს ახასიათებთ ულტრაიისფერი სპექტრის შთანთქმა. ანაპრილინის ხსნარს მეთანოლში სამი მაქსიმუმი აქვს 290 ნმ, 306 ნმ და 319 ნმ ტალღებზე.

დაშლის პროდუქტებისა და სინთეზის თანაპროდუქტების გამომჟღავნებისთვის ატარებენ ქრომატოგრაფიულ ანალიზს. რაოდენობრივი განსაზღვრა ტარდება სპექტროფოტომეტრიულად ან უწყლო არეში ტიტრის მეთოდით, ანაპრილინსა და ოქსპრენოლოლს ხსნიან ყინულოვან ძმარმჟავაში, უმატებენ ვერცხლისწყლის აცეტატს და ტიტრავენ ქლორმჟავას ხსნარით.

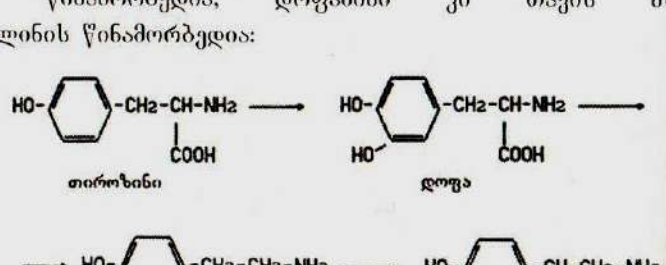
პრეპარატები გამოდის უმთავრესად ტაბლეტების სახით, მხოლოდ პროპრანოლოლია საინიექციო ხსნარის სახით ამპულებში. ნადოლოლი პროლონგირებული მოქმედებისაა, მისი ნახევარგამოყოფის პერიოდი 20-24 საათს შეადგენს. შიგნით მიღების შემდეგ ეს პრეპარატი ინტენსიურ

მეტაბოლიზმს განიცდის, ანაპრილინის ცილებთან შეერთების ხარისხი მაღალია, ნახევარგამოყოფის პერიოდი 3-4 საათია.

ამ ჯგუფის პრეპარატები მგრძნობიარეა ულტრაიისფერი სხივებისადმი, აგრეთვე ადვილად იჟანგება, ამიტომ მათ ინახავენ ნარინჯისფერ ჰერმეტულად თაედახურულ ქილებში.

ოქსიფენილალიფატური ამინომჟავები: ლევოდოპა და მეთილდოფა

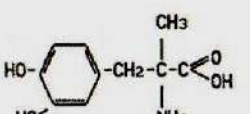
დიოქსიფენილალანინი (შემოკლებით დოპა ან დოფა) ბიოგენური ნივთიერებაა, ორგანიზმში წარმოიქმნება თიროზინისგან, რომელიც დოფამინის წინამორბედია, დოფამინი კი თავის მხრივ, ნორადრენალინის წინამორბედია:



ვინაიდან პარკინსონიზმის დროს დაქვეითებულია დოფამინის დონე ტვინის განგლიებში, დაავადებულთა სამკურნალოდ გამოიყენება დოფა და არა დოფამინი, რომელიც ცუდად გადის ჰემატოენცეფალურ ბარიერში. დიოქსიფენილალანინი (დოფა) პერორალურად მიღების შემდეგ შეიწოვება, აღწევს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში, განიცდის დეკარბოქსილირებას, რის შედეგადაც გარდაიქმნება დოფამინად და ავსებს მის დეფიციტს ბაზალურ განგლიებში.

სამკურნალო საშუალებაა სინთეზურად მიღებული მარცხნივ მბრუნავი იზომერი დიოქსიფენილალანინი, რომელიც მნიშვნელოვნად უფრო აქტიურია, ვიდრე მარჯვენა იზომერი.

მეთილდოფა, როგორც სახელწოდება გვიჩვენებს, ლევოდოპასგან განსხვავდება მხოლოდ მეთილის ჯგუფით, იგი ალფა-მეთილდოფაა:



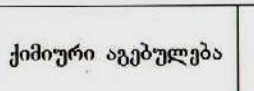
მედიცინაში გამოყენებულია მარცხნივ მბრუნავი იზომერი, რომელიც სინთეზურად მიიღება, იგი ჰიპოტენზიური საშუალებაა, ეფექტი განპირობებულია გულის შეკუმშვის შენელებით.

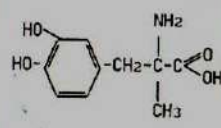
მეთილდოფა შიგნით მიღების შემდეგ გადის ჰემატოენცეფალურ ბარიერში, მეტაბოლიზმის შედეგად ჯერ წარმოიქმნება ალფა-მეთილდოფა, ხოლო შემდეგ – ალფა-მეთილნორადრენალინი. ეს უკანასკნელი ამუხრუჭებს სიმპათიკურ იმპულსაციას, რის შედეგადაც არტერიული წნევა მცირდება.

როგორც ქიმიური აგებულებიდან ჩანს, ლევოდოპა და მეთილდოფა დიოქსიფენილალიფატური ამინომჟავებია. აქედან გამომდინარე, მათი იდენტიფიკაციისთვის რეკომენდებულია ფენოლებისა და ამინომჟავების დამახასიათებელი რეაქციები: წყლიანი ხსნარები რკინის (III) ქლორიდთან ლურჯ შეფერილობას იძლევა; ორივე პრეპარატი აზოტმჟავას მოქმედებით ყვითლად იფერება, ამინომჟავების რადიკალის შემცველობის გამო. ნინჰიდრინის სპირტიან ხსნართან იისფერი მიიღება. იგივეობა და სიწმინდე სარწმუნოდ დგინდება ლღობის ტემპერატურით და ქაღალდზე ან სორბენტის თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფიული მეთოდით.

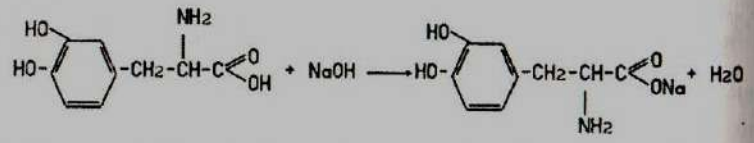
ცხრილი 61

ოქსიფენილალიფატური ამინომჟავების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალ-ხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Levodopum- ლევოდოპა, [-(-3)3, 4-დიოქსიფენილ]-L-ალანინი ანუ 3-ოქსი-L-თიროზინი		წყალში მცირედ იხსნება, იხსნება ტუტის ხსნარში, არ იხსნება ეთანოლში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, λmax=280 ნმ

Methyldopa- მეთილდოფა, **dopegitum** დოპეგიტი, L-ალფა-მეთილ-β-(3,4-დიოქსიფენილ)-ალანინი, ანუ ალ-ფამეთილდოფა		წყალში მცირედ იხსნება, იხსნება ტუტის ხსნარში, არ იხსნება ეთანოლში	თეთრი კრისტალური ფხვნილი, უსუნო, λmax=280 ნმ

რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის მოწოდებულია სპექტროფოტომეტრიული მეთოდი და ნეიტრალიზაციის რეაქცია ტუტის 0,1 მოლ ხსნარით:



წამლის ფორმებია ტაბლეტები და კაფსულები.

როგორც აღვნიშნეთ, ლევოდოპა პარკინსონიზმის სამკურნალო საშუალებაა, ხოლო მეთილდოფას იყენებენ არტერიული წნევის დასაწევად.

ორივე ნივთიერების მოლეკულა ლაბილურია გარემო ფაქტორებისადმი, ადვილად იჟანგება ჟანგბადის ზეგავლენით, განსაკუთრებით ულტრაიისფერი სხივების მოქმედებით, რის გამოც ინახება მჭიდროდ თავდახურულ ნარინჯისფერ ჭურჭელში.

ნიტროფენილალკილამინები
ქლორამფენიკოლის (ლევომიცეტინის) ჯგუფი

ლევომიცეტინი, ანუ ქლორამფენიკოლი ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკია. იგი მოქმედებს არა მარტო გრამდადებით და გრამუარყოფით მიკრობებზე, აგრეთვე რიკეტსიებზეც. აქედან გამომდინარე გამოყენებულია მუცლის ტიფის და პარატიფიანი ტიფის, ბრუცელოზის, ქოლერისა და სხვა დაავადებათა დროს.

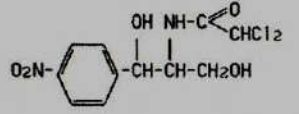
1947 წელს დაადგინეს, რომ ნიადაგის აქტინომიცეტი Streptomyces veneszuela გამოიმუშავებს ქლორამფენიკოლს. 1949 წელს აშშ-ში განახორციელეს ქლორამფენიკოლის სინთეზი. შემდგომ წლებში აკად.

ი. შემიაკინმა და მისმა თანამშრომლებმა სინთეზით მიიღეს სიტროფენილალკილამინების მრავალი წარმომადგენელი, შეისწავლეს მათ აგებულებასა და ანტიბიოტიკურ აქტივობას შორის ურთიერთკავშირი, მიიღეს ჯერ რაცემატი, რომელსაც სინტომიცინი უწოდეს, ხოლო შემდეგ მისგან გამოყვეს მარცხნივ მბრუნავი ოპტიკური იზომერი – ლევომიცეტინი, რომელიც ამერიკული ქლორამფენიკოლის იდენტური აღმოჩნდა.

ლევომიცეტინი იყო პირველი ანტიბიოტიკი, რომლის მიღება სინთეზურად განხორციელდა სამრეწველო მასშტაბით. სხვა ანტიბიოტიკები უმთავრესად ბიოსინთეზის გზით მიიღება. ეს გარემოება უნდა ავხსნათ ლევომიცეტინის ქიმიური სტრუქტურის შედარებითი სიმარტივით. იგი პარანიტრობენზოლის ნაწარმია:

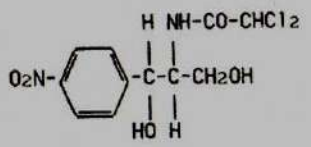


ლევომიცეტინი (ქლორამფენიკოლი) ქიმიური აგებულებით არის პარა-ნიტროფენილ-2-დიქლორაცეტილ-ამინოპროპანდიოლი – 1,3:

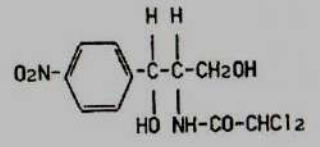


ლევომიცეტინის მოლეკულაში ორი ასიმეტრიული ნახშირბადია, ამიტომ შესაძლებელია 4 სივრცითი იზომერის არსებობა: D-ტრეო, L-ტრეო, D-ერითრო, L-ერითრო.

ტრეო- და ერითრო- იზომერები განსხვავდება ფუნქციური ჯგუფების სივრცეში განლაგებით:



ტრეო-იზომერი



ერითრო-იზომერი

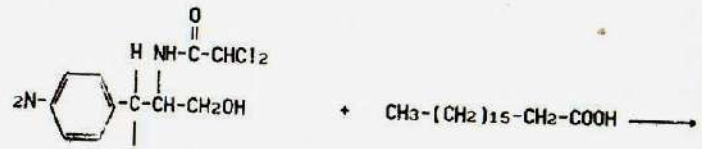
ლევომიცეტინი ტრეო-იზომერია, ამასთან ფარმაკოპეის პრეპარატი უნდა იყოს D-რიგის, მარცხნივ მბრუნავი.

ლევომიცეტინის (ქლორამფენიკოლის) გეომეტრიული და ოპტიკური იზომერები განსხვავდება ანტიმიკრობული აქტივობით. D-(-)– და L-(+)– ერითრო-ფორმები ტოქსიკური ნივთიერებებია, რის გამოც მათ მედიცინაში არ იყენებენ. ბუნებრივი ლევომიცეტინი D–(–) ტრეო-იზომერია, ე.ი. ტრეო-ფორმის მარცხნივ მბრუნავი იზომერი. L–(+) ტრეო-იზომერი, ე.ი. ლევომიცეტინის მარჯვნივ მბრუნავი ანტიპოდი არ არის ფარმაკოლოგიურად აქტიური. სინტომიცინის სახელწოდებით ცნობილია რაცემატი, რომელიც D–(–) და L–(+) – ტრეო-იზომერების ნარევია.

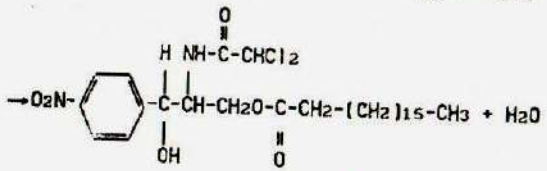
ლევომიცეტინი მიიღება სინთეზური გზით, პარა-ნიტრო-აცეტოფენონიდან. პირველ ეტაპზე ასინთეზებენ D, L– ტრეო-1-პარა-ნიტროფენილ-2-ამინო-პროპანდიოლ – 1,3-ს;

მიღებულ ნივთიერებას ყოფენ ოპტიკურ ანტიპოდებად წყლიდან გადაკრისტალებით ან D-ღვინისმჟავის გამოყენებით. გამოყოფილ D–(–)– ტრეო-იზომერებზე მოქმედებენ დიქლორძმარმჟავის მეთილის ეთერით და მიიღებენ ლევომიცეტინს.

ლევომიცეტინი მწარე გემოსია, საშუალო ხანგრძლივობის მოქმედება ახასიათებს; კუჭ-ნაწლავის ინფექციურ დაავადებათა სამკურნალოდ საჭირო გახდა მიეღოთ გახანგრძლივებული მოქმედების საშუალება, უგემო. ასეთი თვისებები აღმოაჩნდათ ლევომიცეტინის სტეარატს და ლევომიცეტინის სუკცინატს, რომელთა სინთეზი დამყარებულია ლევომიცეტინისა და შესაბამისი მჟავის ეთერიფიკაციის რეაქციებზე.



ქლორამფენიკოლი სტეარინმჟავა



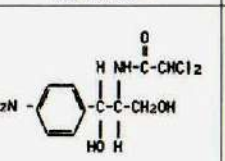
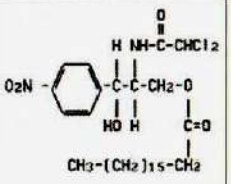
სტეარატი

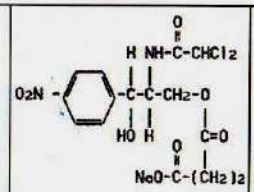
ქლორამფენიკოლის სტეარატი

იდენტიფიკაციისთვის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი კონსტანტაა ხვედრითი ბრუნვა, რომელიც პოლარიმეტრიულად განისაზღვრება. საყურადღებოა, რომ თუ პრეპარატები გახსნილია ეთილაცეტატში, პოლარიზაციის სიბრტყეს აბრუნებენ მარცხნივ, ხოლო ეთანოლიანი ხსნარები სიბრტყეს მარჯვნივ აბრუნებენ. ლევომიცეტინის სტეარატს, ლევომიცეტინისგან განსხვავებით, არ აქვს მწარე გემო, ხოლო ლევომიცეტინის სუკცინატი წყალში ადვილად იხსნება, ლევომიცეტინის სტეარატის ხსნარები ეთანოლსა და ქლოროფორმში მღვრიეა.

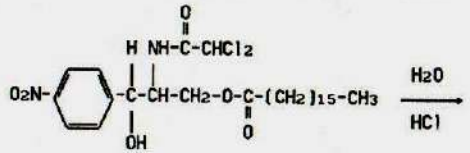
ცხრილი 62

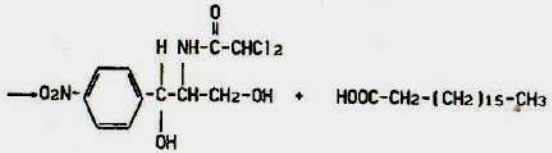
ლევომიცეტინის (ქლორამფენიკოლის) ჯგუფის ქიმიური აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალ-ხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Chloramphenicolum Laevomycetinum- ლევომიცეტინი, ქლორამფენიკოლი, D–(–)–ტრეო-1-პ-ნიტროფენილ-2-დიქ-ლორაცეტილ-ამინო-პროპანდიოლი-1,3		თეთრი ან მოყვითალო ფხვნილია, მწარე, უსუნო, მცირედ იხსნება წყალში, იხსნება ეთანოლში	ლღ. ტემპ. 149-150°, ხვ. ბრუნვა ეთანოლში +18-დან +21°-მდე, λmax=278 ნმ
Chloramphenicoli stearas Laevomycetini stearas- ლევომიცეტინის სტეარატი, D–(–)–ტრეო-1-პ-ნიტრო-ფენილ-2-დიქლორა-ცეტილ-ამინოპრო-პანდიოლი-1,3, 3-სტეარატი		თეთრი მოყვითალო ფხვნილია, უსუნო, უგემო, ეთანოლში მცირედ იხსნება, ქლოროფორმში იხსნება ადვილად	ლღ. ტემპ. 88-90°, ხვ. ბრუნვა ეთა-ნოლში +15-დან +20°-მდე, (ეთა-ნოლში) λmax=272 ნმ

Chloramphenicoli succinas-ქლორამფენიკოლის სუკცინატი Laevomycetini succinas solubile-ლევომიცეტინის სუკცინატი ხსნადი, D–(–)– ტრეო-1- პარა-ნიტროფენილ-2-დიქლორაცეტილ-ამინოპროპანდიოლი-1,3, 3-სუკცინატ-ნატრიუმი		თეთრი მოყვითალო ამორფული მასაა, სუსტი სპეციფიკური სუნის, მწარე გემოსი, წყალში ადვილად იხსნება, ეთანოლში – მცირედ	30% ხსნარის pH= 6,4-7,5 λmax=275 ნმ

ლევომიცეტინის ჯგუფის პრეპარატების იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია ჰიდროლიზის რეაქციები მჟავა ან ტუტე არეში.





ქლორამფენიკოლი სტეარინმჟავა

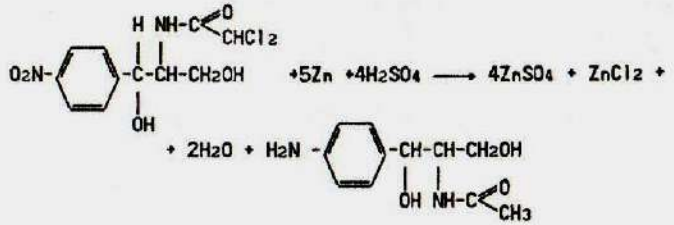
ჰიდროლიზის შედეგად გამოყოფილი სტეარინმჟავა ამოტივტივდება სითხის ზედაპირზე წვეთების სახით, რომლებიც გაცივებისას მკვრივდება.

პრეპარატების გაცხელებით ნატრიუმის ჰიდროქსიდის ხსნართან, სითხე ყვითლად იფერება, რომელიც დაყოვნებით წითელნარინჯისფერში გადადის. ლევომიცეტინი, სტეარატისგან განსხვავებით, ტუტესთან შემდგომი გაცხელებით გამოყოფს აგურისფერ-წითელ ნალექს; ამ დროს გამოიყოფა ამიაკიც. ფილტრატი აზოტმჟავით

შემჟავების შემდეგ იძლევა ქლორ-იონის დამახასიათებელ რეაქციას. ამ რეაქციებით ლევომიცეტინში დასტურდება ნიტროფენილის რადიკალი, ამინოჯგუფი და კოვალენტურად შეკავშირებული ქლორი.

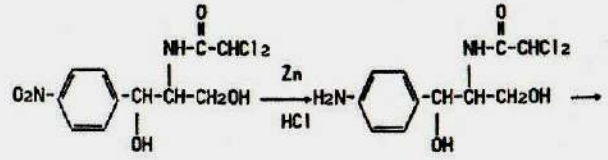
მოქმედი ნივთიერებების თვისებრივი და რაოდენობრივი ანალიზისთვის გამოყენებულია სპექტროფოტომეტრია ულტრაიისფერ უბანში. ამ ჯგუფის პრეპარატების შთანთქმის დამახასიათებელი ზოლი 270-280 ნმ-ის ფარგლებშია. ლევომიცეტინის და მისი სუკცინატის სპექტროფოტომეტრიული განსაზღვრა წყალხსნარშია რეკომენდებული, ხოლო სტეარატისა – ეთანოლიან ხსნარში.

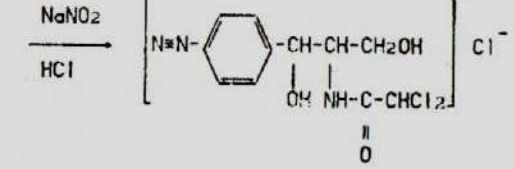
ქლორამფენიკოლის ჯგუფის წარმომადგენელთა თვისებრივი და რაოდენობრივი ანალიზისთვის გამოყენებულია აგრეთვე აღდგენის რეაქციებზე დამყარებული მეთოდები; თუთიისა და გოგირდმჟავის მოქმედებით ნიტროჯგუფი აღდგება ამინოჯგუფამდე. ამავე დროს ხდება ქლორის გადასვლა იონურ მდგომარეობაში:



წარმოქმნილი 1-პარა-ამინოფენილ-2-აცეტილამინოპროპანდიოლ-1,3 დიაზოტირებით გარდაიქმნება აზოსაღებავად და ბეტა-ნაფთოლთან წითელი ნალექი მიიღება.

ლევომიცეტინის რაოდენობრივი განსაზღვრა სახელმწიფო ფარმაკოპეით ხორციელდება ნიტრიტომეტრიული მეთოდით, წინასწარ წყალბადით აღდგენის შემდეგ:





სამივე პრეპარატი ბ სიაშია, ინახავენ სინათლისგან მოფრთხილებით – ნარინჯისფერ ჭილებში. ლევომიცეტინის სუქცინატი ჰიგროსკოპულია.

ლევომიცეტინს (ქლორამფენიკოლს) იყენებენ შინაგანი ორგანოების ინფექციური დაავადებების დროს, კერძოდ: მუცლის ტიფის, პარატიფის, დიზენტერიის, ბრუცელოზის, პნევმონიის, ყივახველას და სხვა ინფექციების საწინააღმდეგოდ. ეს პრეპარატები ადვილად შეიწოვება კუჭ-ნაწლავიდან, ამავე დროს ინარჩუნებს აქტიურობას. ამასთან, ლევომიცეტინის სტეარატი უპირატესად ბავშვთა სამკურნალოდ არის გამოყენებული იმ თვისების გამო, რომ მწარე არ არის და მნიშვნელოვნად უფრო ხანგრძლივად მოქმედებს, ვიდრე ლევომიცეტინი. ლევომიცეტინის სტეარატი კუჭ-ნაწლავში თანდათან ჰიდროლიზდება და ლევომიცეტინის ახალ-ახალ ულუფებს წარმოქმნის, ნელა შეიწოვება, კუჭ-ნაწლავში დიდხანს რჩება უხსნადობის გამო.

ლევომიცეტინი და ლევომიცეტინის სტეარატი გამოყენებულია ტაბლეტების და სუსპენზიის სახით, მათ შეიცავს ზოგიერთი აეროზოლი და მალამო. ლევომიცეტინის სუქცინატი წყალში ხსნადია, რაც მისგან საინიექციო ხსნარების დამზადების საშუალებას იძლევა.

არომატული და არილალიფატური ამინომჟავების იოდნაერთები

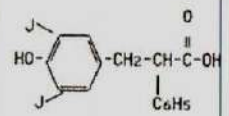
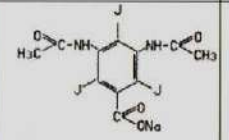
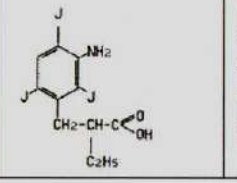
როგორც სათაური გვიჩვენებს, ამ ჯგუფში გაერთიანებული სამკურნალო საშუალებანი ორ ქვეჯგუფად იყოფა: I-არომატული ამინომჟავების იოდნაერთები (რენტგენოკონტრასტული საშუალებანი). ამ ქვეჯგუფში განხილული იქნება ბილიტრასტი, ტრიომბრასტი და იოპანოის მჟავა; II ქვეჯგუფი აერთიანებს თიროქსინის იოდშეცვლებულ პროდუქტებს (ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებს და მათ სინთეზურ ანალოგებს) – ტეტრაიოდთიროქსინის, ტრიიოდთიროქსინისა და

იოდთიროზინს; ეს ნივთიერებები ფარისებრი ჯირკვლის სამკურნალო საშუალებებია.

ქიმიური აგებულებით ორივე ქვეჯგუფის ნაერთები მსგავსია, ხოლო ფარმაკოლოგიური თავისებურებებით ისინი მკვეთრად განსხვავდებიან ურთიერთისგან. ასევე განსხვავებულია მათი წარმოშობა: თიროქსინის იოდნაერთები ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებია, რენტგენოკონტრასტული საშუალებები კი მხოლოდ სინთეზური გზით არის მიღებული. ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე ნათელია, თუ რატომ არის საჭირო მათი დაყოფა ქვეჯგუფებად და ცალ-ცალკე განხილვა.

ცხრილი 63

არომატულ ამინომჟავათა იოდნაერთების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Bilitrastum- ბილიტრასტი, ფენიოდოლი, α-ფენილ-β -(3, 5-დიიოდ-4-ოქსიფენილ)-პროპიონმჟავა		წყალში პრაქტიკულად უხსნადია იხსნება ტუტის ხსნარში, ეთანოლში, აცეტონში, ეთერში	თეთრი ან თეთრი-მოყვითალო, მსუბუქი ამორფული ფხვნილია, უსუნო და უგემო, ლღ.ტემპ. 158-162°
Triombrastum- ტრიომბრასტი, ეუროგრაფინი, უროგრაფინი, 3, 5-დიაცეტილამინო-2,4,6-ტრიიოდბენზოემჟავას ნატრიუმი		წყალში ხსნადია, ნეიტრალური რეაქცია აქვს	უფერო გამჭვირვალე სითხეა, pH= 6,5-7,7
Acidum iopanoicum- იოპანოის მჟავა, იოპაგნოსტი, α-(3-ამინო, 2, 4, 6-ტრიიოდბენზილ) ერბომჟავა		წყალში პრაქტიკულად უხსნადია იხსნება ეთანოლში, ტუტის ხსნარში	თეთრი, ოდნავ მოყვითალო ფხვნილია დამახასიათებელი სუნით, ლღ. ტემპ. 155° (დაშლით)

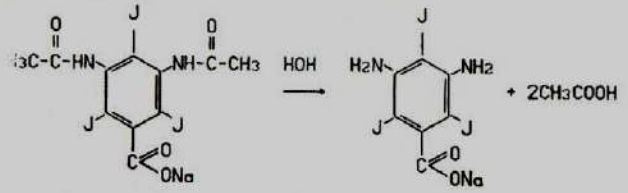
ქიმიური აგებულების მიხედვით რენტგენოკონტრასტული საშუალებანი ფენოლის, ბენზოემჟავის ან ამინობენზოლის იოდჩანაცვლებული ნაერთებია, რომელთაც ფართო გამოყენება აქვთ ანგიოკარდიოგრაფიული, არტერიოგრაფიული, უროგრაფიული, აგრეთვე სანაღვლე გზების და ნაღვლის ბუშტის დიაგნოსტიკური გამოკვლევისთვის.

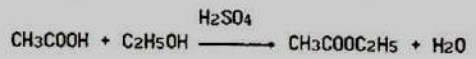
პრეპარატების იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია ქიმიური და ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები. კოვალენტურად შებმული იოდის დადასტურებისთვის, რომელსაც სამივე ნივთიერება შეიცავს სინჯს აცხელებენ კონცენტრირებულ გოგირდმჟავასთან, ამ დროს გამოიყოფა იოდის იისფერი ორთქლი და გავრცელდება დამახასიათებელის სუნი.

საერთოა აგრეთვე არომატული ბირთვის დამახასიათებელი შთანთქმა ულტრაიისფერ უბანში 220-დან 300 ნმ-ის ფარგლებში.

ბილიტრასტისთვის, კერძოდ, დამახასიათებელია ფენოლების რეაქცია, სპირტიან ხსნარში რკინის (III) ქლორიდთან.

ტრიომბრასტი ჰიდროლიზის შედეგად გამოყოფს ძმარმჟავას, რომელიც ეთანოლისა და კონცენტრირებული გოგირდმჟავის თანაობისას ეთილაცეტატის სუნს გააჩრცელებს.





ტრიომბრასტში შესაძლებელია დავადასტუროთ ნატრიუმ-იონის, დაწვის შემდეგ დარჩენილი ნაშთის მიერ ალის ყვითლად შეფერადებით.

იოპანოის მჟავა იძლევა არომატული პირველადი ამინების დამახასიათებელ დიაზორეაქციას. ფარმაკოპეა მოითხოვს სამიკელ პრეპარატში იოდის რაოდენობის განსაზღვრას. ამისათვის პირველად ახდენენ სინჯის მინერალიზაციას კალიუმის ჰიდროქსიდის ან კარბონატის თანაობისას, შემდეგ უმატებენ კალიუმის პერმანგანატს. ამ დროს ბმული იოდი გარდაიქმნება იოდატად, უმატებენ კალიუმის

იოდიდს, მჟავას და გამოყოფილ იოდს ტიტრავენ ნატრიუმის თიოსულფატის 0,1 მოლ ხსნარით.

$$KJO_3 + 5KJ + 3H_2SO_4 \rightarrow 3J_2 + 3K_2SO_4 + 3H_2O$$

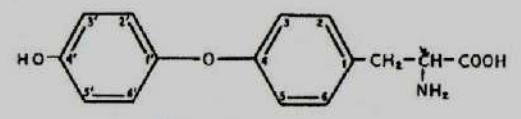
$$J_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaJ + Na_2S_4O_6$$

იოდშემცველი რენტგენოკონტრასტული პრეპარატები არ უნდა შეიცავდეს თავისუფალ იოდს, რომლის გამოვლინებისთვის უმატებენ ქლოროფორმს და შეანჯღრევენ. ქლოროფორმის ფენა იისფერი არ უნდა გახდეს. პრეპარატები არ უნდა შეიცავდეს აგრეთვე თავისუფალ ფენოლს.

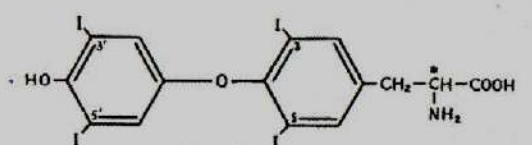
ტრიომბრასტი და ბილიტრასტის წამლის ფორმებია ვენაში შესაყვანი საინიექციო ხსნარები. იოპანოის მჟავა გამოდის ტაბლეტების სახით შიგნით მისაღებად, როგორც რენტგენოკონტრასტული საშუალება.

ამ ქვეჯგუფის ყველა პრეპარატს ინახავენ სინათლისგან დაცულ, მშრალ ადგილას ნარინჯისფერ ჭურჭელში, რადგან ულტრაიისფერი სხივები შლის მათ და თავისუფალ იოდს გამოყოფს, ასეთი დაშლის შედეგად პრეპარატი მუქდება.

ფარისებრი ჯირკვალი გამოიმუშავებს თირეოიდინულ ჰორმონებს: თიროქსინს, ტრიიოდთირონინსა და დიიოდთირონინს. ეს ჰორმონები თირონინის იდონაერთებია და განსხვავდება ერთმანეთისგან მხოლოდ ჩანაცვლებული იოდის ოდენობით.



თიროქსინი



თიროჯსინი

თიროქსინის ქიმიური ფორმულიდან ჩანს, რომ იგი 3, 5, 3′, 5′ – ტეტრაიოდთირონინია. თიროქსინი 1919 წელს კენდალმა გამოყო

საქონლის ფარისებრი ჯირკვლიდან თიროქსინის ქიმიური აგებულება დაადგინეს 1927 წელს. 50-იან წლებში ჩატარებული გამოკვლევებით აღმოჩნდა, რომ ჰორმონულ აქტივობას იჩენს არა მარტო თიროქსინი, აგრეთვე თირონინის სხვა იოდნაერთებიც. მაღალი ჰორმონული აქტივობით გამოირჩევა 3, 5, 3′-ტრიიოდ-თირონინი და 3,3-დიიოდ-თირონინი.

თირეოდინული ჰორმონები დიდმნიშვნელოვან როლს ასრულებს ნორმალურ ფიზიოლოგიურ პროცესებში: ზრდის ქსოვილების მიერ ჟანგბადის ათვისებას, აძლიერებს ენერგეტიკულ პროცესებს, ხელს უწყობს ზრდას, მოქმედებს ნერვულ და გულ-სისხლძარღვთა სისტემებზე, ღვიძლის, თირკმლებისა და სხვა ორგანოთა ფუნქციაზე.

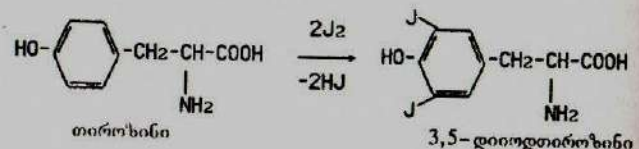
ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის დაქვეითება იწვევს ისეთ მძიმე დაავადებებს, როგორიცაა: ენდემიური ჩიყვი, კრეტინიზმი, მიქსედემა და სხვ. თირეოიდინული ჰორმონები მედიცინაში გამოყენებულია ზემოთ აღნიშნული დაავადებების სამკურნალოდ.

თირეოიდინული ჰორმონების ფარმაკოლოგიური აქტიურობა დიდად არის დამოკიდებული თირონინის მოლეკულაში იოდის ჩანაცვლების ადგილსა და სტერეოიზომერიაზე: ტრიიოდთირონინი 4-ჯერ უფრო აქტიურია, ვიდრე თიროქსინი, ხოლო L-თიროქსინი 10-ჯერ აქტიურია D-იზომერზე. თიროქსინში ასიმეტრიული ნახშირბადის შემცველობა განაპირობებს ორი ოპტიკური იზომერის არსებობას.

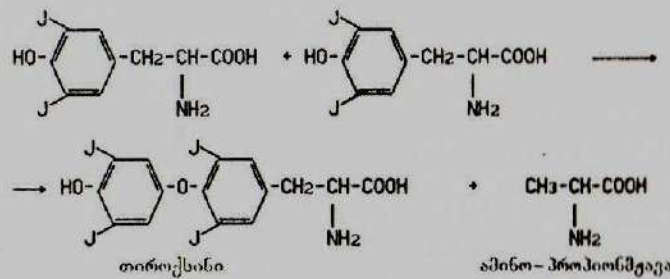
ფარმაკოპეის პრეპარატებია L-თიროქსინი და L-ტრიიოდ-თირონინის ჰიდროქლორიდი.

სამედიცინო პრაქტიკაში გამოყენებულია აგრეთვე თირეოიდინი, რომელიც საქონლის ცხიმგაცლილი და გამომშრალი ფარისებრი ჯირკვლის ფხვნილია; იგი ძირითადად შეიცავს L-თიროქსინს და L-ტრიიოდთირონინს.

თიროიდინული ჰორმონების ბიოსინთეზი ორგანიზმში ხორციელდება თიროზინისა და იოდისგან, რომელსაც ადამიანი ღებულობს წყალთან და საკვებთან ერთად. თიროქსინის სინთეზის სქემა შემდეგნაირად შეიძლება გამოვსახოთ:



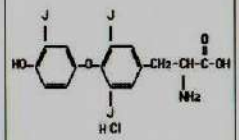
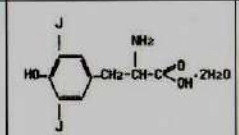
ორი მოლეკულა 3,5 – დიიოდთიროზინის კონდენსაციის შედეგად მიიღება თიროქსინი:



თიროქსინის სინთეზური ქიმიური ანალოგია დიიოთიროზინი, რომელიც ფარმაკოლოგიურად თიროქსინის ანტაგონისტია. ამ ჯგუფის ნაერთებიდან მედიცინაში უპირატესად გამოიყენება თიროქსინი, ტრიიოდთირონინი და დიიოდთიროზინი.

ცხრილი 64

არილალიფატური ამინომჟავების იოდნაერთების აგებულება და თვისებები

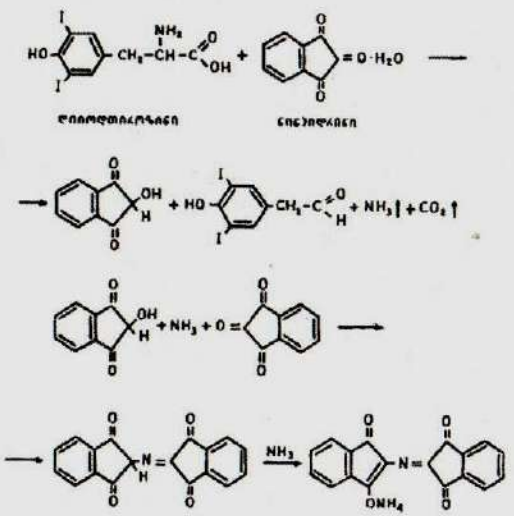
ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალ-ხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Triiodthyronini hydrochloridum- ტრიიოდთირონინის ჰიდროქლორიდი, L-α-ამინო-β-3,5-დიიოდ-4 (3′-იოდ-4-ოქსი-ფენოქსი)-ფენილპროპიონ-მჟავას ჰიდროქლორიდი		წყალში იხსნება, წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, მჟავე გემოხი
Diiodthyrosinum- დიიოდთიროზინი, L-α-ამინო-β-3,5-დიიოდ-4-ოქსიფენილ/პროპიონმჟავა		წყალში ძნელად იხსნება, იხსნება მჟავასა და ტუტეში	თეთრი, მონაცისფრო კრისტალური ფხვნილია, უსუნო,ლღ. ტემპ. 196-202°

Thyreodinum- თირეოიდინი		წყალში არ იხსნება	მოყვითალო ფხვნილია, დამახასიათებელი სუნი აქვს

იდენტიფიკაციისთვის ადგენენ ორგანულად შებმული იოდის შემცველობას, ფენოლისა და ამინომჟავის რადიკალების არსებობას. იოდის დასადასტურებლად პრეპარატებს წინასწარ დაშლიან ნიტრატის და კარბონატის ნარევთან გახურებით, წარმოქმნილ იოდიდს გამოწელილავენ წყლით და უმატებენ ქლორიან წყალსა და ქლოროფორმს მჟავა არეში; ქლოროფორმის ფენა იისფერი ხდება.

ფენოლის რადიკალის დასადასტურებლად იყენებენ რკინის (III) ქლორიდს, რომელიც ტრიიოდთირონინთან და დიიოდთიროზინთან ლურჯად იფერება,

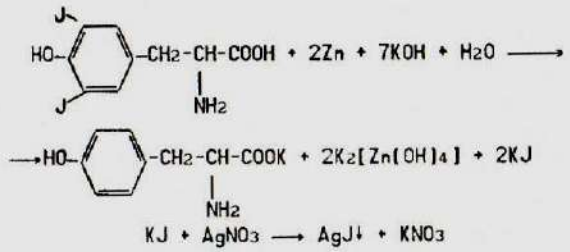
α-ამინომჟავების დამახასიათებელია ნინჰიდრინთან ფერადი რეაქცია, რომელსაც ორივე პრეპარატი იძლევა. α-ამინომჟავები ნინჰიდრინთან იისფერ შეფერადებას ქმნის:



პრეპარატების განსხვავება შეიძლება ხსნადობით და ლღობის ტემპერატურით. პრეპარატები არ უნდა შეიცავდეს თავისუფალ იოდს.

მის დასადგენად საკმარისია სინჯი შევანჯღრიოთ ქლოროფორმთან. ქლოროფორმის ფენა არ უნდა შეიფეროს იისფრად.

პრეპარატებში, ფარმაკოპეის შესაბამისად, რაოდენობრივად განსაზღვრავენ იოდს. ამისათვის იოდს გარდაქმნიან იოდიდად თუთიისა და ტუტის მოქმედებით, შემდეგ გატიტრავენ არგენტომეტრიულად:

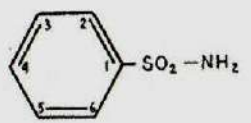


არილალიფატურ ამინომჟავათა იოდნაერთები არ არის მდგრადი. ისინი, როგორც ფენოლები, იჟანგებიან ჰაერის ჟანგბადის ზემოქმედებით, რის შედეგადაც იცვლიან ფერს, მუქდებიან. სინათლე იწვევს დაშლას, თავისუფალი იოდის გამოყოფას. ტენი ანჭარებს დაშლის პროცესს. ამიტომ პრეპარატებს ინახავენ ჰერმეტულად თავდახურულ ნარინჯისფერ ქილებში, ბ სიის შესაბამისად.

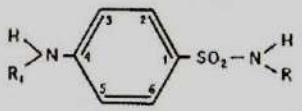
თირეოდინსა და ტრიიოდთირონინს იყენებენ ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპოფუნქციის დროს. კერძოდ, ენდემური ჩიყვის, ჰიპოთირეოზის, კრეტინიზმისა და მიქსედემის შემთხვევებში. დიიოდთიროზინი ჰიპერთირეოზის სამკურნალო საშუალებაა.

ბენზოლსულფონილამიდები და მათი ნაერთები

ბენზოლსულფონილამიდები ბენზოლსულფომჟავას ამიდის ნაწარმებია:



ქიმიური აგებულებით და ფარმაკოლოგიური მოქმედებით ეს დიდი ჯგუფი რამოდენიმე ქვეჯგუფად იყოფა. მათგან ყველაზე მრავალრიცხოვანია სულფანილამიდები (სულფანილმჟავას ამიდები), რომელთა ზოგადი ფორმულა ასე გამოისახება:

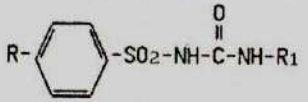


R ალიფატური ან ჰეტეროციკლური სტრუქტურის ნაერთია.

ფარმაკოლოგიურად სულფანილამიდები ქიმიოთერაპიული, ანტიმიკრობული, ბაქტერიოსტატიკული საშუალებებია.

მეორე ქვეჯგუფია ქლორბენზოლსულფომჟავას ამიდები, მათი წარმომადგენლებია: დიქლოთიაზიდი, ციკლომეტაზიდი და სხვები ისინი დიურეზული საშუალებებია.

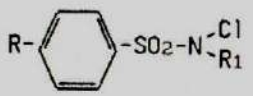
მესამე ქვეჯგუფია ბენზოლსულფომჟავას ალკილურეიდები:



R – CH_3 – NH_2 ან –Cl R_1 – C_4H_9 ან –C_3H_7

ბენზოლსულფონილამიდები სინთეზურად მიღებული სამკურნალო საშუალებანია, ისინი ფართოდ არის გამოყენებული თანამედროვე მედიცინაში.

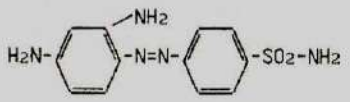
მეოთხე ქვეჯგუფია ბენზოლსულფოქლორამიდები, ანუ ქლორამინები.



სულფანილამიდები
პარა-ამინობენზოლსულფამიდები

ამ ჯგუფის პირველი წარმომადგენელი – სულფანილმჟავას ამიდი პირველად, 1908 წელს სინთეზით მიიღო გელმომ. ექსპერიმენტში

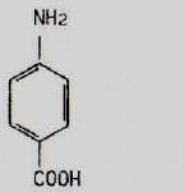
სტრეპტოკოკური ინფექციისგან პრონტოზილით განკურნება დააღგინა უნგრელმა მეცნიერმა დომაკმა 1935 წელს.



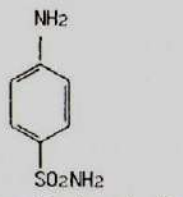
პრონტოზილი

ეს იყო ახალი ეპოქის დასაწყისი ქიმიოთერაპიაში, შესაძლებელი გახდა კოკური ინფექციის წინააღმდეგ ეფექტიანი ბრძოლა. სულფანილამიდების სინთეზის და მათი მეცნიერული შესწავლის მიზნით დიდი მუშაობა ჩატარდა საკავშირო ქიმიურ-ფარმაცევტულ სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტში ო. მაგიდსონისა და მ. რუბცოვის ხელმძღვანელობით, აგრეთვე პარიზში პასტერის ინსტიტუტში ტრეფუელის ხელმძღვანელობით. აღნიშნულ ინსტიტუტებში მიიღეს მრავალი სულფანილამიდი, შეისწავლეს მათი ანტიმიკრობული მოქმედების მექანიზმი.

სულფანილამიდების ანტიმიკრობული მოქმედების მექანიზმის შესახებ რამდენიმე თეორია არსებობს, რომელთაგან უფრო გავრცელებულია და დასაბუთებულად არის მიჩნეული კონკურენციული ანტაგონიზმის თეორია. ამ თეორიის თანახმად, ბევრი პათოგენური მიკროორგანიზმის ზრდა-განვითარებისთვის საჭიროა პურინის ფუძის შემცველობა; მათ ბიოსინთეზს მიკროორგანიზმები ახორციელებენ პარა-ამინობენზოემჟავასგან, რომელსაც შეიცავს ადამიანის ორგანიზმი. იმის გამო, რომ სულფანილამიდის მოლეკულას აქვს პარა-ამინობენზოემჟავის მსგავსი სტრუქტურა და სხვა პარამეტრები, ორგანიზმში პარა-ამინობენზოემჟავის ადგილს იკავებს:



პარა-ამინობენზოემჟავა



სულფანილმჟავას ამიდი

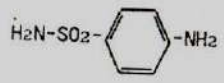
ბიოსინთეზის შედეგად წარმოქმნილი ნაერთი (სულფანილამიდის საწარმი) არ ასრულებს მიკრობთა ზრდა-განვითარების ფაქტორის

ფუნქციას, რაც განაპირობებს სულფანილამიდების ბაქტერიოსტატიკულ მოქმედებას.

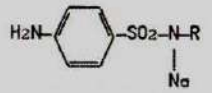
კონკურენციული ანტაგონიზმის თეორია საკმაოდ დამაჯერებლად ხსნის მოქმედების მექანიზმს და იძლევა ეფექტური მკურნალობისთვის ოპტიმალური დოზების დასაბუთებას. სულფამიდური პრეპარატებით მკურნალობის ერთ-ერთი მთავარი პირობა იმაში მდგომარეობს, რომ სამკურნალო დოზების სათანადო შერჩევით მიღწეული უნდა იყოს სისხლში პრეპარატის ეფექტური კონცენტრაცია მკურნალობის მთელ პერიოდში; ეფექტურზე უფრო დაბალი კონცენტრაციის შემთხვევაში პრეპარატი ვერ იძლევა ბაქტერიოსტატიკურ ეფექტს. მიკრობი ეჩვევა პრეპარატს და მის მიმართ რეზისტენტული ხდება. დოზის შემდგომი გაზრდა დადებით ეფექტს ალარ იძლევა. ამ დროს საჭიროა პრეპარატის შეცვლა ისეთით, რომლის მიმართ მიკრობი მგრძნობიარეა. სწორედ ეს განაპირობებს სულფანილამიდების მდიდარ არსენალს.

კონკურენციული ანტაგონიზმის ფართო მეცნიერულმა შესწავლამ სულფანილამიდების მაგალითზე დააგროვა დიდი მასალა, რაც სტრუქტურისა – ფარმაკოლოგიის ურთიერთდამოკიდებულების შესახებ დებულებების ჩამოყალიბების საფუძველს იძლევა.

სულფანილამიდების ანტიმიკრობული აქტიურობისთვის აუცილებელია ძირითადი რადიკალი – პარა-ამინობენზოლსულფამიდი:



მეოთხე მდგომარეობაში ამინოჯგუფის შეცვლა სხვა რადიკალით იწვევს ანტიმიკრობული აქტივობის სრულ დაკარგვას. მეოთხე მდგომარეობიდან ამინოჯგუფის გადანაცვლებას მეორე ან მესამე მდგომარეობაში თან სდევს აქტივობის მკვეთრი შესუსტება. სულფამიდური ჯგუფის წყალბადის ალიფატური ან ჰეტეროციკლური რადიკალებით ჩანაცვლებით მიღებულია ნაკლებტოქსიკური, სხვა დასხვა აქტივობის ნაერთები, მათ შორის გახანგრძლივებული მოქმედების სულფანილამიდები, რომელთა ერთი დოზა ქმნის სისხლში ეფექტურ კონცენტრაციას 24 საათის განმავლობაში. სულფამიდის რადიკალში წყალბადის გაცვლით ნატრიუმზე მიიღება ნატრიუმჩანაცვლებული მარილები, რომლებიც, მჟავა სულფანილამიდებისგან განსხვავებით, წყალში იხსნებიან:

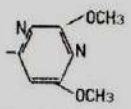
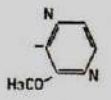
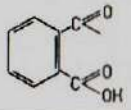


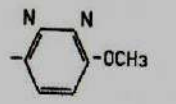
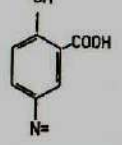
ხსნადი სულფანილამიდები გამოყენებულია თხევადი წამლის ფორმების მოსამზადებლად. მათ ახასიათებთ სწრაფი ხანმოკლე მოქმედება.

მეოთხე მდგომარეობაში ამინოჯგუფის ერთი წყალბადის მჟავის რადიკალით შეცვლით მიღებულია ნაერთები, რომლებიც შიგნით მიღების შემდეგ ნაწლავებში თანდათანობით ჰიდროლიზის შედეგად წარმოქმნიან სულფანილამიდს და მჟავას, რომლებიც ნაწლავთა ინფექციური დაავადებების დროს გამოიყენება, მაგალითად ფთალაზოლი, სალაზოპირიდაზინი და სხვა. (იხ. ცხრილი 65).

ცხრილი 65

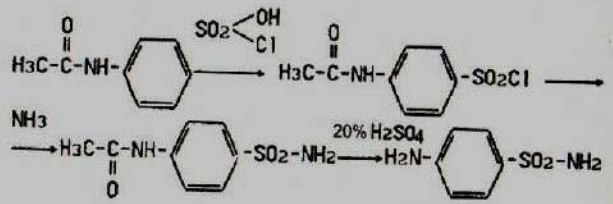
სულფანილამიდების სტრუქტურა და კლასიფიკაცია

სახელწოდება	რადიკალი R	რადიკალი R_1
სტრეპტოციდი	----------	----------
სტრეპტოციდის ხსნადი	----------	$-CH_2-SO_3Na$
სულფაცილ-ნატრიუმი		----------
უროსულფანი		----------
ნორსულფაზოლი		----------
სულფადიმეტოქსინი		----------
სულფალენი		----------
ფთალაზოლი		

სალაზოპირიდაზინი		

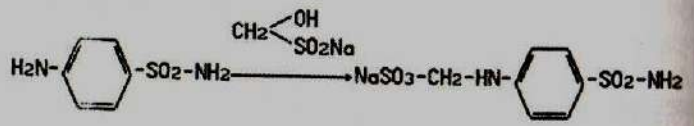
სულფანილამიდებს დიდი მნიშვნელობა და ფართო გამოყენება აქვთ თანამედროვე მედიცინაში. მათ გამოყენებასთან არის დაკავშირებული სტრეპტოკოკური, პნევმოკოკური, სტაფილოკოკური მენინგოკოკური, გონოკოკური და სხვა ინფექციური დაავადებების დაძლევა.

სულფანილამიდური სამკურნალო ნივთიერებების მიღება ხორციელდება სინთეზის გზით. საწყის ნივთიერებად გამოყენებულია აცეტანილიდი, მასზე ქლორსულფომჟავის მოქმედებით მიიღება N-აცეტილსულფანილ – მჟავის ქლორანჰიდრიდი, მასზე ამიაკის ზემოქმედებით წარმოიქმნება N-აცეტილსულფანილმჟავის ამიდი, ხოლო ამ უკანასკნელის მჟავური ჰიდროლიზით მიიღება სტრეპტოციდი:



სტრეპტოციდი

ხსნადი სტრეპტოციდის მისაღებად სულფანილამიდზე მოქმედებენ ფორმალდეჰიდროსულფიტ-ნატრიუმით:

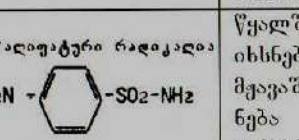
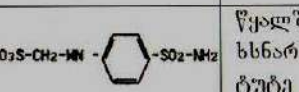
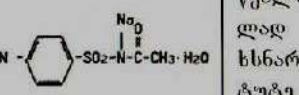
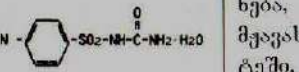
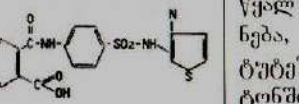


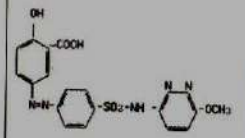
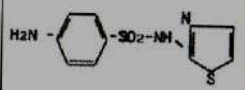
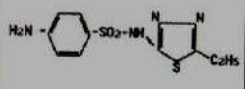
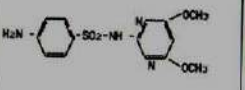
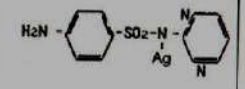
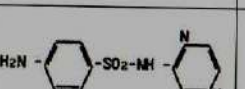
სტრეპტოციდი ხსნადი

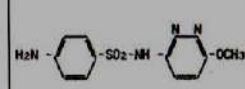
ფთალაზოლის მისაღებად მიმართავენ ნორსულფაზოლსა და ფთალმჟავას შორის აცილირების რეაქციას.

ცხრილი 66

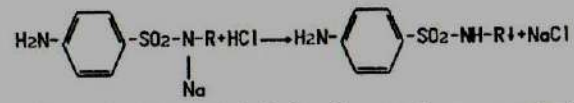
სულფანილამიდების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Sulfanilamidum- Streptocidum- სულფანილამიდი – n-ამინობენზოლ-სულფამიდი		წყალში მცირედ იხსნება, იხსნება მჟავაში, არ იხსნება ორგანულ გამხსნელებში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, ლღ. ტემპ. 164-167°, λmax-263 ნმ, 254 ნმ
Sulfanilamidum-Solubile- Streptocidum-Solubile- ხსნადი სტრეპტოციდი, n-სულფამიდობენზოლ-ამინომეთანსულფატ-ნატრიუმი		წყალში იხსნება, ხსნარს სუსტი ტუტე რეაქცია აქვს, არ იხსნება ორგანულ გამხსნელებში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, pH=8,0-10,0, λmax-263ნმ, 254 ნმ
Sulfacethamidum-natrium-Sulfacylum-natrium-სულფაცილნატრიუმი, პ-ამინობენზოლსულფონილაცეტამიდ ნატრიუმი		წყალში ადვილად იხსნება, ხსნარს სუსტი ტუტე რეაქცია აქვს,	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, pH=8,0-9,5; λmax-263ნმ, 255 ნმ
Sulfacarbamidum-სულფაკარბამიდი- Urosulfanum- უროსულფანი, n-ამინობენზოლსულფონილშარდოვანა		წყალში არ იხსნება, იხსნება მჟავასა და ტუტეში, მცირედ იხსნება ორგანულ გამხსნელში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, მჟავა გემო აქვს λmax-268 ნმ
Phthalyl sulfathiazolum, Phtalazolum- ფთალაზოლი, 2-(n-/0-კარბოქსიბენზამიდო) ბენზოლსულფამიდოთიაზოლი		წყალში არ იხსნება, იხსნება ტუტეში, აცეტონში	თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო ფხვნილია, λmax-260 ნმ, 291 ნმ

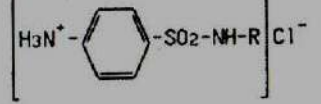
Salazodinum- სალაზოდინი, Salazopyridazinum- სალაზოპირიდაზინი 5-/პ-N-/3-მეთოქსიპი-რიდაზინილ-6-სულფამიდოფენილაზო/-სალიცილმჟავა		წყალში პრაქტიკულად უხსნადია, იხსნება ტუტის ხსნარსა და აცეტონში	ნარინჯისფერი ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 202-210°, λmax-457 ნმ
Sulfathiazolum- Norsulfazolum- ნორსულფაზოლი, სულფათიაზოლი, 2-პ-ამინობენზოლსულფამიდ/-თიაზოლი		წყალში მცირედ იხსნება, იხსნება მჟავას და ტუტის ხსნარებში, ორგ. გამხსნელებში მცირედ იხსნება	თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო კრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 198-203°, λmax-258, 290 ნმ
Sulfaethidolum- სულფაეტიდოლი Aethazolum-ეთაზოლი, 2-/პ-ამინობენზოლსულფამიდ/-5-ეთილ-1,3,4-თიადიაზოლი		წყალში მცირედ ხსნადია, იხსნება ტუტესა და მჟავაში	თეთრი ფხვნილია, უსუნო, ლღ. ტემპ. 186-190°, λmax-258 ნმ
Sulfadimetoxinum- სულფადიმეტოქსინი- 6-/პ-ამინო-ბენზოლ-სულფამიდ/2,4-დიმეთოქსიპირიმიდინი		მცირედ იხსნება წყალში, იხსნება მჟავასა და ტუტეში, პრაქტიკულად უხსნადია ეთანოლსა და ქლოროფორმში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 198-204°, λmax-264, 272 ნმ
Sulfarginum- სულფარგინი სულფანილ ამიდის ნაერთი ვერცხლთან		არ იხსნება წყალში და ეთანოლში	მონაცრისფერი ფხვნილია, უსუნო
Sulfalenum- სულფალენი, 2-(პ-/ამინობენზოლსულფამიდ/-3-მეთოქსიპირაზინი		წყალში მცირედ იხსნება, იხსნება ტუტესა და მჟავაში, იხსნება აცეტონში	თეთრი ან მოყვითალო კრისტ ფხვნილია, უსუნო, ლღ. ტემპ. 173-177°, λmax-250 და 318 ნმ-ზე

Sulfametoxypyridazium- სულფამეტოქსიპი-რი-დაზინი, 6-/პ-ამინო-ბენზოლსულფამიდ/3-მეთოქსიპირიდაზინი		წყალში მცირედ იხსნება, იხსნება მჟავასა და ტუტეში, არ იხსნება ეთანოლსა და ქლოროფორმში	მოყვითალო ფხვნილია, უსუნო, მომწარო გემოსი, ლღ. ტემპ. 180-183°, λmax-207 ნმ

ცხრილში მოტანილი ნაერთების გარდა მედიცინაში გამოყენებულია ხსნადი სულფანილამიდები: ნორსულფაზოლ-ნატრიუმი, ეთაზოლ-ნატრიუმი, სულფაპირიდაზინ-ნატრიუმი და სხვ. ეს ნივთიერებები წყალში ადვილად იხსნება, მათ წყალხსნარს ტუტე რეაქცია აქვს – pH=8,5-10,5, რის გამოც ადვილად შედიან რეაქციაში მჟავასთან და ხსნარიდან გამოიყოფა მჟავა სულფანილამიდი, ეს რეაქცია ზოგადად შეიძლება ასე გამოვსახოთ:



სულფანილამიდური პრეპარატების ამფოტერული თვისება აიხსნება მასში შემცველი ფუნქციური ჯგუფებით. მჟავაში გახსნის დროს მოლეკულური ბმით მარილი წარმოიქმნება:



ყველა სულფანილამიდი არ იხსნება განზავებულ მჟავაში; ასეთებია არომატული ამინოჯგუფის წყალბადის მჟავას რადიკალით ჩანაცვლების პროდუქტები, მაგალითად, ფთალაზოლი, ფთაზინი და სალაზოპირიდაზინი.

სულფანილამიდებს მჟავური თვისებები მეტად აქვთ გამოხატული, ვიდრე ფუძე. მჟავურ თვისებას განაპირობებს სულფამიდური რკალი, რომლის წყალბადი ადვილად ჩაინაცვლება ტუტე ლითონებით, რის შედეგადაც მიიღება ხსნადი, საკმაოდ მდგრადი მარილები:



მხოლოდ სულგინი არ იხსნება ტუტის ხსნარში თავისებური სტრუქტურის გამო.

სულფანილამიდებს ანალიზისთვის გამოყენებულია ფიზიკური, ქიმიური და ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები. ფიზიკური მეთოდებიდან ფარმაკოპეა უპირატესად იყენებს ლღობის ტემპერატურისა და ხსნადობის კონსტანტებს, ქიმიურიდან – ფუნქციური ჯგუფების დამახასიათებელ ზოგად და კერძო რეაქციებს, ხოლო ფიზიკურ-ქიმიურიდან – სპექტრომეტრიას, პოტენციომეტრიას, ქაღალდსა და სორბენტის თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფიას.

ბირთვების ელექტრონული აგებულების შესახებ ინფორმაციის მისაღებად პრეპარატებს იკვლევენ სპექტრომეტრიულად. ვ. ჩიჩირომ და ა. არზამასცევმა შეისწავლეს სულფანილამიდების მიერ ულტრაიისფერი სპექტრის შთანთქმის თავისებურებები და მათი იდენტიფიკაციისთვის დაადგინეს უნიფიცირებული პირობები: გამხსნელებად გამოყენებულია 0,1 მოლ ქლორწყალბადმჟავა ან ნატრიუმის ჰიდროქსიდი, ხსნადი სულფანილამიდების შემთხვევაში მათ უშუალოდ ხსნიან წყალში.

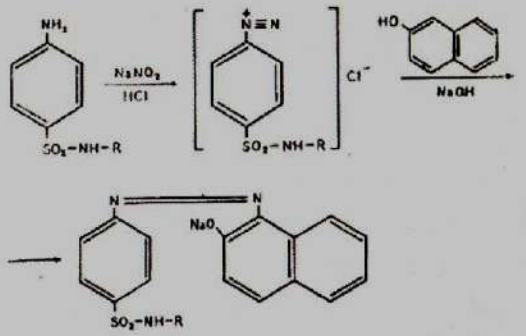
სპექტრის ულტრაიისფერ უბანში შთანთქმის სურათით, შთანთქმის ხვედრითი მაჩვენებლის სიდიდით და შთანთქმის სპექტრის საფუძველზე გამოთვლილი კონსტანტებით შეიძლება დაადგინოთ მათი იგივეობა, სიწმინდის ხარისხი და პრეპარატში სამკურნალო ნივთიერების რაოდენობრივი შემცველობა. მაგალითად შეიძლება მოვიყვანო სულფალენის შთანთქმის სპექტრი 0,1 მოლ ნატრიუმის ჰიდროქსიდში, სადაც მას აქვს შთანთქმის ორი მაქსიმუმი – 250 და 318 ნმ ახლოს, ხოლო სალაზოპირიდაზინს იგივე გამხსნელში ხილვად უბანში ერთი მაქისმუმი აქვს – 457±3 ნმ ტალღას შთანთქავს.

სულფანილამიდების იდენტიფიკაციისთვის, სიწმინდის დადგენისა და რთული შედგენილობის წამლების ანალიზისთვის ფართოდ არის გამოყენებული ქაღალდსა და სორბენტის თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფიული მეთოდები. უპირატესად ანალიზი ტარდება სილუფოლის ფირფიტებზე. დეტექტირება კი დიაზორეაქციით ან ულტრაიისფერი სხივებით.

პოტენციომეტრიული მეთოდით განსაზღვრავენ სულფანილამიდთა ხსნარების pH-ის სიდიდეს, ხოლო რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის მოწოდებულია პოტენციომეტრიული ტიტრა.

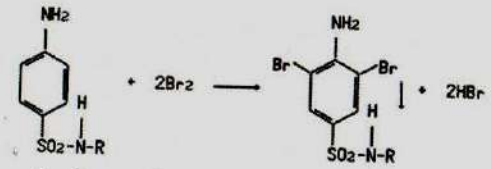
იგივეობისთვის სახელმწიფო ფარმაკოპეა იყენებს ზოგად და კერძო რეაქციებს. ზ ო გ ა დ ი რ ე ა ქ ც ი ე ბ ი დ ა ნ მ თ ა ვ ა რ ი ა დ ი ა ზ ო რ ე ა ქ ც ი ა, რაც დამახასიათებელია არომატული პირველადი ამინებისთვის; ამ რეაქციას უშუალოდ იძლევა ყველა სულფანილამიდი, რომელთა არომატული ამინოჯგუფი არ არის ჩანაცვლებული რადიკალით. იმ შემთხვევაში, როდესაც ამინოჯგუფის წყალბადი ჩანაცვლებულია რადიკალით (ხსნადი სტრეპტოციდი, ფთალაზოლი, ფთაზინი), საჭიროა წინასწარ მოვახდინოთ მჟავური ჰიდროლიზი.

დიაზორეაქციის ჩასატარებლად სულფანილამიდზე მოქმედებენ ნატრიუმის ნიტრიტით და განზავებული ქლორწყალბადმჟავით. წარმოიქმნება დიაზონიუმის ქლორიდი. შემდეგ უმატებენ ფენოლს ტუტე არეში, რომელიც წარმოქმნის აზოსაღებავს. მრავალი ნაერთებიდან ფარმაკოპეაში ამ მიზნით რეკომენდებულია ბეტა-ნაფთოლის ხსნარი ტუტეში:



მიღებული აზოსაღებავი წითელი ან მონარინჯისფრო-წითელი ფერისაა. ცხადია, დიაზორეაქცია არ ტარდება სალაზოპირიდაზინზე, რადგან იგი აზოსაღებავია.

ბ რ ო მ ი რ ე ბ ი ს რ ე ა ქ ც ი ა ზოგადია ყველა სულფანილამიდისთვის, არომატული ამინები წარმოქმნის ორბრომჩანაცვლებულ ნაერთებს, რომლებიც თეთრი ნალექის სახით გამოიყოფა:

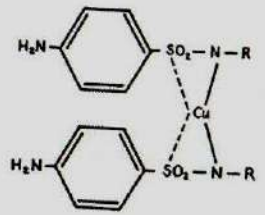


ბრომირების რეაქცია საფუძვლად უდევს სულფანილამიდების რაოდენობრივი განსაზღვრის ბრომატომეტრიულ მეთოდს.

რეაქცია სულფოჯგუფზე ტარდება წინასწარ კონცენტრირებულ აზოტმჟავასთან შეთბობის შემდეგ, ბარიუმის ქლორიდის დამატებისას გამოიყოფა ბარიუმის სულფატის თეთრი ნალექი.

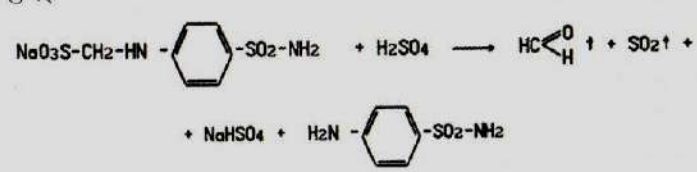
მძიმე ლითონებთან შეფერილი კომპლექსების წარმოქმნის უნარი სულფანილამიდებისთვის ზოგადი რეაქციაა, ზოგ შემთხვევაში კი ინდივიდუალურად დამახასიათებელიც. რეაქცია ემყარება სულფანილამიდსა და მძიმე ლითონის (სპილენძის, კობალტის, ვერცხლისა და სხვ.) იონებს შორის კომპლექსნაერთების წარმოქმნას. კომპლექსნაერთების წარმოქმნა დამახასიათებელია სულფამიდური ჯგუფისთვის. შიგაკომპლექსური ნაერთები სხვადასხვა შეფერილობისაა, რაც ცალკეული სულფანილამიდის იდენტიფიკაციის შესაძლებლობას ქმნის. ასე მაგალითად, სულფაცილნატრიუმი სპილენძის სულფატთან იძლევა მოცისფრო მომწვანო ნალექს, ნორსულფაზოლი – იისფერს, ეთაზოლი – მწვანეს, სულფადიმეტოქსინი – ყვითელს, სულფალენი – მწვანე ნალექს და ა.შ.

კომპლექსნაერთის ქიმიური ფორმულა ზოგადად შემდეგნაირად შეიძლება გამოვსახოთ:



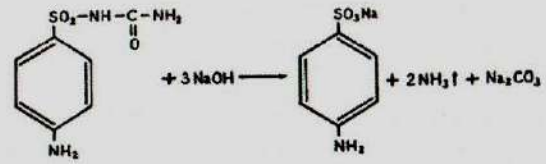
კერძო რეაქციის მაგალითად უროსულფანისა და სულგინისთვის შეიძლება გამოვიყენოთ პიროლიზის შედეგად ამიაკის გამოყოფა. პიროლიზის შედეგად გოგირდწყალბადს გამოყოფს ნორსულფაზოლი და ნორსულფაზოლ-ნატრიუმი; სულფაცილი ძმარმჟავას გამოყოფს ჰიდროლიზის შედეგად. ფთალაზოლი და ფთაზინი მჟავური ჰიდროლიზის შედეგად გამოყოფს ფთალმჟავას, რომლის იდენტი-

ფიკაციას ფლუორესცეინის წარმოქმნის რეაქციით ახდენენ. სულფანილამიდთა ნატრიუმის მარილების იდენტიფიკაციისთვის ატარებენ ნატრიუმ-იონის დამახასიათებელ ალის შეფერადების რეაქციას. ხსნადი სტრეპტოციდის მეთანსულფატნატრიუმის ფუნქციური ჯგუფის იგივეობის დასადგენად, მასზე მოქმედებენ გოგირდმჟავით, რეაქციის შედეგად გამოიყოფა ფორმალდეჰიდი, გოგირდოვანი ანჰიდრიდი და სტრეპტოციდი:



გამოყოფილი გოგირდოვანი ანჰიდრიდი სუნით გამოიცნობა, ხოლო ფორმალდეჰიდის დასადასტურებლად უმატებენ სალიცილმჟავას და კონცენტრირებულ გოგირდმჟავას, მიიღება წითელი შეფერადება.

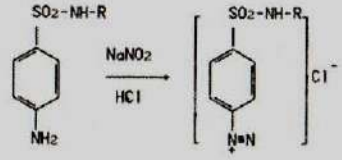
უროსულფანი და სულგინი, სხვა სულფანილამიდებისგან განსხვავებით, ტუტესთან გაცხელებით ამიაკს გამოყოფს:



სულფანილამიდების სიწმინდის განსაზღვრისთვის, აგრეთვე ნარევებსა და წამლის ფორმებში იდენტიფიკაციისა და მიახლოებითი რაოდენობრივი ანალიზისთვის ფართოდ არის გამოყენებული ქრომატოგრაფიული მეთოდები ქაღალდსა და სორბენტის თხელ ფენაზე. ფარმაკოპეის მოთხოვნით, რეკომენდებულია ჩატარდეს სიწმინდის რეაქციები სინთეზის საწყის პროდუქტებზე. ხსნად სტრეპტოციდში საზღვრავენ ნატრიუმის სულფატის მინარევის შემცველობას, ფთალაზოლში ფთალმჟავას, ნორსულფაზოლისა და სხვ. მინარევის რაოდენობას საზღვრავენ გატიტვრით. ფთალაზოლში ნორსულფაზოლს განსაზღვრავენ დიაზორეაქციით. როგორც აღვნიშნეთ, ფთალაზოლი და ფთაზინი წინასწარი ჰიდროლიზის გარეშე არ იძლევა დიაზორეაქციას.

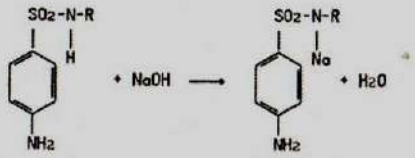
სულფანილამიდებში საზღვრავენ აგრეთვე მჟავას მინარევს, სულფატების, ქლორიდებისა და მძიმე მეტალების მინარევების დასაშვებ ნორმას.

რაოდენობრივი განსაზღვრა ფარმაკოპეით უპირატესად ტარდება ნიტრიტომეტრიული მეთოდით, მაგრამ ისევე როგორც თვისებრივი რეაქციის დროს აღვნიშნეთ, უშუალოდ ნიტრიტომეტრიული გატიტვრა არ შეიძლება ხსნადი სტრეპტოციდის, ფთალაზოლისა და ფთაზინის შემთხვევებში, საჭიროა წინასწარ მათი ჰიდროლიზი. ყველა სულფანილამიდისთვის ზოგადად რეაქციის ტოლობა ასე გამოისახება:



ტიტრანტია ნატრიუმის ნიტრიტის 0,1 მოლ ხსნარი, კატალიზატორად უმატებენ კალიუმის ბრომიდს. ეკვივალენტურ წერტილს საზღვრავენ პოტენციომეტრიულად ან ინდიკატორებით (ტროპეოლინ 00 ან იოდ-სახამებლიანი ქაღალდი).

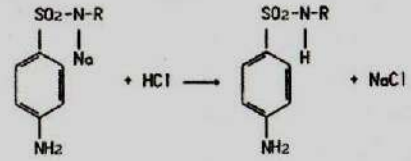
ნეიტრალიზაციის მეთოდით განსაზღვრავენ სულფანილამიდებსა და მათ მარილებს. სულფანილამიდები, ეთანოლსა ან აცეტონში გახსნილი, იტიტრება ნატრიუმის ჰიდროქსიდის 0,1 მოლ ხსნარით (ინდიკატორი თიმოლფთალეინი):



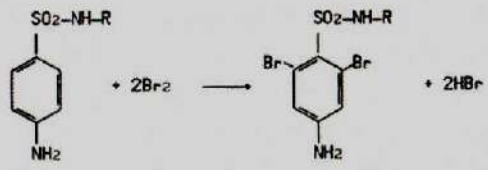
ეთანოლსა ან აცეტონში გახსნა განპირობებულია იმით, რომ წყალში სულფანილამიდის ნატრიუმის მარილი ჰიდროლიზს განიცდის და განსაზღვრის შედეგები არ იქნება ზუსტი (დაბალი შედეგები მიიღება). ზოგიერთი სულფანილამიდის დისოციაციის კონსტანტა მცირეა (ფთალაზოლი, ფთაზინი, სალაზოპირიდაზინი), ამიტომ მათი ტუტით გატიტვრა შესაძლებელია მხოლოდ უწყლო არეში – დიმეთილფორამიდის ხსნარში, ტიტრანტს წარმოადგენს 0,1 მოლ

ტუტე მეთანოლის და ბენზოლის ნარევში (ინდიკატორია მეთილწითელი).

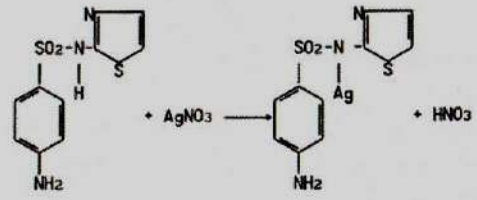
სულფანილამიდების ნატრიუმის მარილები იტიტრება მჟავას 0,1 მოლ ხსნარით ეთანოლ-აცეტონის არეში (ინდიკატორია მეტალნარინჯი):



ბრომატომეტრია საკმაოდ ხშირად არის გამოყენებული სულფანილამიდების განსაზღვრისთვის. ტიტრანტია კალიუმის ბრომატის ხსნარი მჟავა არეში კალიუმის ბრომიდის თანაობისას, ინდიკატორია მეთილნარინჯი, რომელსაც ეკვივალენტურ წერტილში აუფერულებს ბრომი:



არგენტომეტრიული მეთოდიც გამოიყენება სულფანილამიდების რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის. სულფამიდის ჯგუფის წყალბადის ადგილზე ვერცხლის ჩანაცვლების შედეგად გამოიყოფა აზოტმჟავა, რომელსაც შეუძლია შეაბრუნოს რეაქცია, ამის ასაცილებლად უმატებენ ბორაქსს, რომელიც შეაბამს აზოტმჟავას, ინდიკატორია კალიუმის ქრომატი. ნორსულფაზოლის არგენტომეტრიული განსაზღვრის ქიმიური რეაქციის ტოლობა შემდეგნაირად გამოისახება:



სულფანილამიდების რაოდენობრივი ანალიზისთვის გამოიყენება აგრეთვე ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები: ფოტომეტრია, სპექტროფოტომეტრია, პოლაროგრაფია და რეფრაქტომეტრია.

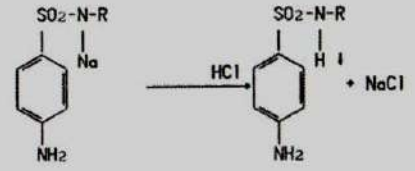
მედიცინაში ფართოდ გამოიყენებენ სულფანილამიდებს, როგორც ქიმიოთერაპიულ, ანტიმიკრობულ საშუალებებს. იხმარება ინფექციურ დაავადებათა დროს, რომელიც გამოწვეულია სტრეპტოკოკებით, გონოკოკებით, მენინგოკოკებით, პნევმოკოკებით, სტაფილოკოკებით, ნაწლავის ჩხირით და სხვ. ფარმაკოლოგიური მოქმედების მიხედვით სულფანილამიდი სამ ჯგუფად იყოფა: პირველ ჯგუფს მიეკუთვნება პრეპარატები, რომლებიც მიღების შემდეგ სისხლში ქმნიან მაღალ კონცენტრაციას, ასეთებია: სტრეპტოციდი, ნორსულფაზოლი, ეთაზოლი, სულფადიმეზინი, სულფადიმეტოქსინი, სულფაპირიდაზინი და სხვ. მეორე ჯგუფის პრეპარატები, ქმნიან მაღალ კონცენტრაციას ნაწლავებში: ფთალაზოლი, ფთაზინი, სულგინი; მესამე ჯგუფს კი მიეკუთვნება ის პრეპარატები, რომლებიც უპირატესად საშარდე გზებში ცირკულირებენ, ასეთებია უროსულფანი და სულფადიმეზინი. სალაზოპირიდაზინს უნიშნავენ წყლულოვანი კოლიტის დროს.

შეწოვის და გამოყოფის სიჩქარე უპირატესად დამოკიდებულია ხსნადობაზე; წყალში ხსნადი პრეპარატები სწრაფად შეიწოვება და სწრაფადვე გამოიყოფა ორგანიზმიდან, ე.ი. ისინი ხანმოკლე მოქმედებისა (სტრეპტოციდი, ნორსულფაზოლი, ეთაზოლი, სულფადიმეზინი). სულფანილამიდებს, რომლებიც მეტოქსიჯგუფებს შეიცავენ სტრუქტურაში, გახანგრძლივებული მოქმედება ახასიათებს, უნიშნავენ 24 საათში ერთჯერ (სულფაპირიდაზინი, სულფადიმეტოქსინი). ბოლო ხანებში მიიღეს განსაკუთრებით ხანგრძლივი მოქმედების პრეპარატები, რომელთაგან ჩვენში პრაქტიკული გამოყენება ჰპოვა სულფალენმა; სულფალენი 7-10 დღეში ერთჯერ ეძლევა ავადმყოფს. სულფანილამიდები უმთავრესად ტაბლეტების სახით გამოდის.

სულფაცილ-ნატრიუმს იყენებენ უპირატესად თვალის დაავადებათა სამკურნალოდ. ხსნადი სულფანილამიდები გამოყენებულია სტერილური ხსნარის სახით, ხშირად – საინიექციოდ. სულფარგინი წარმოადგენს სულფამიდის ნაერთს ვერცხლთან, მისგან მზადდება კრემი, რომელსაც ძლიერი ბაქტერიოციდული ეფექტი ახასიათებს.

სულფანილამიდები შიგნით მიღების შემდეგ ორგანიზმში განიცდის ბიოტრანსფორმაციას, უპირატესად აცეტილირებას. არომატული ამინოჯგუფის აცეტილირების შედეგად წარმოიქმნება N-აცეტილნაწარმები.

სულფანილამიდური პრეპარატებით მკურნალობის დროს წამლის ფორმების შერჩევისას განსაკუთრებული ყურადღება უნდა მიაქციონ ქიმიური და ფარმაკოლოგიური შეთავსებულობის საკითხებს. როგორც პრეპარატების დახასიათების დროს აღვნიშნეთ, ხსნად პრეპარატებს – სულფანილამიდების ნატრიუმის მარილების წყალხსნარებს – ტუტე რეაქცია აქვს, pH-8,0-10,5-ის ფარგლებშია. ბუნებრივია, ხსნარებში ეს ნივთიერებები რეაქციაში შევა მჟავური ბუნების კომპონენტებთან, სულფანილამიდის ნატრიუმი გაიცვლება წყალბადით, რის შედეგადაც ნალექის სახით გამოიყოფა წყალში უხსნადი სულფანილამიდი:



სულფანილამიდები ფარმაკოლოგიურად შეუთავსებელია პარა-ამინობენზომჟავის ეთერებთან (ანესთეზინი, ნოვოკაინი) და, ცხადია, მათი ერთდროულად დანიშნა ავადმყოფისათვის გაუმართლებელია.

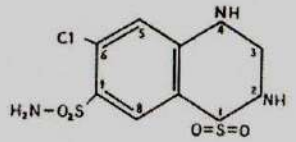
სულფანილამიდებს ინახავენ ბ სიის მიხედვით მჭიდროდ თავდახურულ ქილებში, სინათლისგან დაცულ ადგილას. ზოგიერთი პრეპარატი, როგორიცაა სულფაცილ-ნატრიუმი, სულგინი, უროსულფანი დაკრისტალებულია წყალთან და, თუ მათ ჰერმეტულად დახურულ ჭარაში არ შეინახავენ, ისინი დაკარგავენ საკრისტალიზაციო წყალს.

ქლორბენზოლსულფონმჟავას ამიდები

ქლორბენზოლსულფონმჟავას ამიდებს: დიქლოთიაზიდს, ციკლომეთიაზიდს, ფუროსემიდსა და ოქსოდოლინს ახასიათებს დიურეზული მოქმედება; ქიმიურად მათი უმრავლესობა ბენზოთიაზინის ნაწარმებია; ქველასთვის საერთო კი ქლორბენზოლსულფანილამიდის რადიკალია, რომელიც განაპირობებს ფარმაკოლოგიურ ეფექტს.

შარდის გამოყოფის გაძლიერება განპირობებულია კარბოანჰიდრაზის აქტივობის დაქვეითებით და ამგვარად თირკმლების მიერ ნატრიუმის იონების რეადსორბციის უნარის დაქვეითებით; ქვეითდება აგრეთვე კალიუმის იონების რეადსორბცია, მაგრამ უფრო მცირედ, ვიდრე ნატრიუმის. საშარდე გზებით ნატრიუმის იონების გამოყოფის გაძლიერებას თან სდევს წყლის გამოყოფა – დიურეზი. ამ ჯგუფის პრეპარატები გამოყენებულია მედიცინაში, როგორც შარდის დენის გამაძლიერებელი და ჰიპოტენზიური საშუალებანი.

ბენზოთიადიაზინის ნაწარმი – დიქლოთიაზიდი სინთეზით მიიღო სამოციანი წლების დასაწყისში მ. შუკინამ საკავშირო ქიმიურ-ფარმაცევტულ ინსტიტუტში.



დიქლოთიაზიდი

გამოკვლევებით დადგინდა, რომ დიურეზული (სალურეტიკული) მოქმედების გამომუღავნებისთვის აუცილებელია ბენზოთიადიაზინის 7-მდგომარეობაში სულფამიდური ჯგუფის ჩანაცვლება. 6-მდგომარეობაში საჭიროა ქლორის არსებობა. დიურეზული მოქმედება სრულიად არ ახასიათებს ბენზოთიადიაზინის 4 – და 8 – მდგომარეობაში ჩანაცვლებულ პროდუქტებს; 3 – მდგომარეობაში რადიკალის ჩანაცვლება რამდენჯერმე ზრდის აქტივობას, არომატული რადიკალის ჩანაცვლებით უფრო ნაკლები აქტივობის ნაერთებია მიღებული, ვიდრე ალკილის რადიკალის ჩანაცვლებით. ფარმაკოლოგიური აქტივობის მნიშვნელოვანი მომატება აღინიშნება 3 – მდგომარეობაში ციკლო-ალკილური ჯგუფის ჩანაცვლებით, განსაკუთრებით, თუ ჩამნაცვლე-ბელია მეთილის რადიკალის საშუალებით შებმული ჰეტეროციკლური რადიკალი.

როგორც ცხრილიდან ჩანს, ამ ჯგუფის ნაერთები წყალში უხსნადია, იხსნება ტუტის ხსნარში, მაგრამ ეს ხსნარები არ არიან მდგრადი, ჰიდროლიზს განიცდიან და სინთეზის საწყისი პროდუქტები წარმოიქმნება.

ზოგადი რეაქცია, რომელსაც იძლევა ყველა ამ ჯგუფის ნაერთი, არის სულფამიდური რადიკალის დამახასიათებელი რეაქცია. როგორც

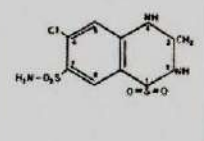
სტრუქტურული ფორმულიდან ჩანს, ყველა მათგანშია ეს რადიკალი. რეაქციის ჩატარებისთვის პრეპარატს ხსნიან ტუტის განზავებულ ხსნარში და უმატებენ კობალტის ქლორიდის ან სპილენძის სულფატის ხსნარს, მიიღება სხვადასხვა შეფერილობა ან ნალექი, ნალექის ფერით შეიძლება ვივარაუდოთ ცალკეული პრეპარატის იდენტიფიკაცია. მაგალითად, კობალტის ქლორიდთან დიქლოთიაზიდი მომწვანო-ცისფერ ნალექს წარმოქმნის, ხოლო ციკლომეთიაზიდი – მოცისფრო-ნაცრისფერს. სხვა პრეპარატებისგან განსხვავებით, ციკლომეთიაზიდი სპილენძის სულფატთან თეთრ ნალექს იძლევა.

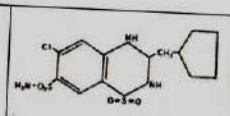
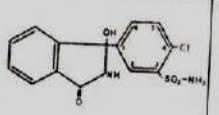
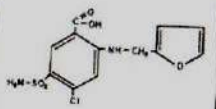
ამიდის ჯგუფის იდენტიფიკაციისთვის პრეპარატებს შეალღობენ ტუტესთან, ამ დროს გამოიყოფა ამიაკი, რომელიც წითელი ლაკმუსის ქაღალდს ალურჯებს.

სულფო-ჯგუფის დასადასტურებლად სინჯს ჯერ გააცხელებენ აზოტმჟავასთან და შემდეგ უმატებენ ბარიუმის ქლორიდს. სულფატიონი დაილექება ბარიუმის სულფატის სახით; ეს რეაქცია საერთოა ამ ჯგუფის ყველა ნაერთისთვის. დიქლოთიაზიდისა და ციკლომეთიაზიდისთვის დამახასიათებელია დიაზორეაქცია ტუტე ჰიდროლიზის შემდეგ. ამისთვის მათ სინჯებს ადუღებენ ნატრიუმის ჰიდროქსიდის ხსნართან, აცივებენ, შეამჟავებენ ქლორწყალბადმჟავით, უმატებენ ნატრიუმის ნიტრიტს და ბოლოს, β-ნაფთოლის ხსნარს ტუტეში. წარმოიქმნება წითელი ფერის აზოსაღებავი.

ცხრილი 67

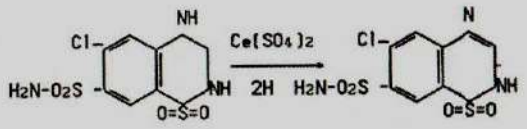
ბენზოთიადიაზინის ნაწარმები, ქლორბენზოლსულფომჟავას ნაწარმების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Hydrochlorthiazidum-ჰიდროქლორთიაზიდი Dichlothiazidum-დიქლოთიაზიდი, ჰიპოთიაზიდი, 6-ქლორ-7-სულფამიდ, 3,4-დიჰიდრო-1,2,4-ბენზოთიადიაზინ-1,1-დიოქსიდი		მცირედ იხსნება წყალსა და ეთანოლში, იხსნება ტუტის ხსნარში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია მწარე გემოსი, უსუნო, ლღ. ტემპ. 257-262°, ეთანოლში ხსნარის λmax -273±2 ნმ

Cyclopenthiazidum- ციკლოპენთიაზიდი Cyclomethiazidum-ციკლომეთაზიდი, 3-ციკლოპენტილმეთილ -6-ქლორ-7-სულფამიდ -3,4-დიჰიდრო 1,2,4-ბენზოთიადიაზინ-1,1-დიოქსიდი		წყალში პრაქტიკულად უხსნადია, იხსნება ეთანოლში, ტუტის ხსნარში	თეთრი ან მოყვითალო კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, ლღ. ტემპ. 234-240°, ეთანოლში ხსნარის, λmax-274 ნმ
Chlortalidonum- ქლორტალიდონი Oxodolinum-ოქსოდოლინი, ქლორტალიდონი 1-ოქსო-3-/3-სულფამიდ-4-ქლორფენილ/-3-ოქსი-იზოინდოლინი		წყალში პრაქტიკულად უხსნადია, მცირედ იხსნება ეთანოლში	თეთრი ან მოყვითალო მიკროკრისტალური ფხვნილია
Furosemidum-ფუროსემიდი, ლაზიქსი. 4-ქლორ-N-/2-ფურილმეთილ/-5-სულფამიდანტრანილმჟავა		წყალში არ იხსნება, იხსნება ტუტის ხსნარში. ეთანოლში მცირედ ხსნადია	თეთრი კრისტალური ფხვნილია უსუნო, λmax-232 და 274 ნმ

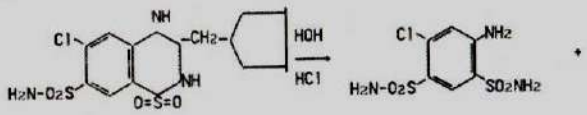
იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია ფიზიკური და ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები. ფიზიკური თვისებებიდან იყენებენ ლღობის ტემპერატურას და ხსნადობას, ხოლო ფიზიკურ-ქიმიურიდან – სპექტრის შთანთქმას ულტრაიისფერ უბანში. დიქლოთიაზიდს და ციკლომეთიაზიდს აქვს შთანთქმის მაქსიმუმის ზოლი 270-275 ნმ-ის ფარგლებში.

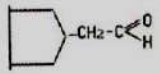
რაოდენობრივი განსაზღვრის საერთო მეთოდია სპექტროფოტომეტრია, ხოლო ქიმიური მეთოდები არსებითად განსხვავდება ერთმანეთისგან. დიქლორთიაზიდს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ ცერიმეტრიული მეთოდით, რომლის პრინციპი იმაში მდგომარეობს, რომ ტიტრანტი ცერიუმის (IV) სულფატი ჟანგავს დიქლოთიაზიდს. ქლორთიაზიდამდე ჭარბ ტიტრანტს განსაზღვრავენ იოდომეტრიულად:



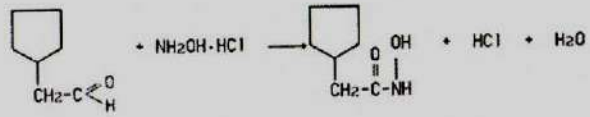
$$2Ce(SO_4)_2 + 2KJ \longrightarrow J_2 + Ce_2(SO_4)_3 + K_2SO_4$$

ციკლომეთიაზიდის რაოდენობრივი განსაზღვრა ემყარება ქლორწყალბადმჟავის თანაობისას პრეპარატის ჰიდროქსილამინის ჰიდროქლორიდით ჰიდროლიზს. შედეგად გამოიყოფა ციკლოპენტილძმარმჟავის ალდეჰიდი, ხოლო ჭარბი ქლორწყალბადმჟავა იტიტრება ნატრიუმის ჰიდროქსიდით:



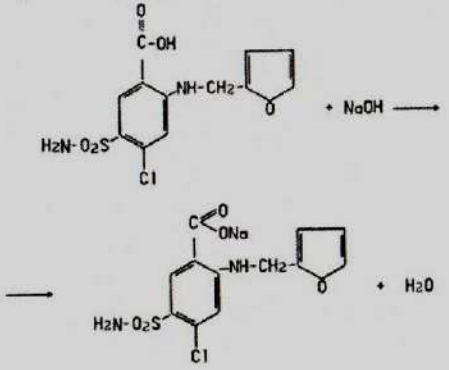


შემდეგ მიმდინარეობს ჰიდროქსილამინთან რეაქცია:



$$HCl + NaOH \longrightarrow NaCl + H_2O$$

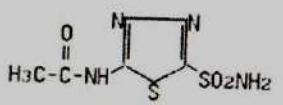
ფუროსემიდი, როგორც მჟავა, ეთანოლში გახსნილი, შეიძლება გაეტიტროთ ნატრიუმის ჰიდროქსიდის 0,1 მოლ ხსნარით:



ქლორბენზოლსულფონმჟავის ამიდები უნდა ინახებოდეს ბ სიის მიხედვით, მშრალად ფერად ქილებში, სინათლისგან მორიდებით; მისი გარდაქმნის მთავარი ფაქტორი არის სინამე, რაც იწვევს ჰიდროლიზს.

ფუროსემიდი, ოქსოდოლინი (ქლორტალიდონი), დიქლოთიაზიდი (ჰიდროქლორთიაზიდი) და ციკლომეთიაზიდი (ციკლოფენთიაზიდი) მედიცინაში გამოყენებულია, როგორც დიურეზული და ჰიპოტენზური საშუალებები. უნიშნავენ უმთავრესად ტაბლეტების სახით გულსისხლძარღვთა უკმარისობის დროს და ჰიპერტონიული დაავადებების სამკურნალოდ. ფუროსემიდი გამოყენებულია საინიექციო ხსნარის სახით, როგორც ძლიერი შარდმდენი პრეპარატი. ციკლომეთიაზიდი დაახლოებით 100-ჯერ აქტიურია დიქლოთიაზიდთან შედარებით.

ქიმიური აგებულებითა და ფარმაკოლოგიური მოქმედებით ამ ჯგუფის მსგავსია დიაკარბი (2-აცეტილამინო-1,3,4-თიადიაზოლ-5-სულფამიდი).



დიაკარბი

სულფონილშარდოვანას ნაწარმები

სინთეზურად მიღებულია სულფონილშარდოვანას ბევრი ნაერთი, რომელთაც ამჟამად ფართოდ იყენებენ შაქრიანი დიაბეტის სამკურნალოდ. მათი უპირატესობაა ის, რომ ეფექტურნი არიან პერორალურად მიღების დროს.

სულფამიდური ნაერთების ქიმიური აგებულებისა და მათი ფარმაკოლოგიური მოქმედების ურთიერკავშირის შესწავლის დროს დაადგინეს სულფონილშარდოვანის და ბიგუანიდების ფარმაკოლოგიური ეფექტუროობა შაქრიანი დიაბეტის დროს. აღნიშნული გამოკვლევები ჩაატარეს უკრაინის ექსპერიმენტული ენდოკრინოლოგიის ინსტიტუტში.

დადგინდა, რომ ჰიპოგლიკემიური მოქმედება განპირობებულია რადიკალის $-SO_2-NH-C(=O)-NH-$ შემცველობით. სულფონილშარდოვანის მოქმედების მექანიზმი აიხსნება კუჭქვეშა ჯირკვლის β-უჯრედებზე

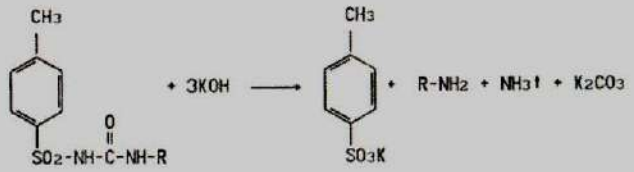
გავლენით, ენდოგენური ინსულინის გამოყოფის გაძლიერებით. ცხადია, ეს პრეპარატები ეფექტური იქნება იმ შემთხვევაში, თუ კუჭქვეშა ჯირკვალში ჯერ კიდევ არის ფუნქციური უნარის მქონე β-უჯრედები.

სულფონილშარდოვანას ნაერთებიდან თანამედროვე მედიცინაში უპირატესად გამოყენებულია ბუტამიდი, კარბუტამიდი, ქლორ-პროპამიდი, ციკლამიდი, გლიბენკლამიდი და გლიკლაზიდი.

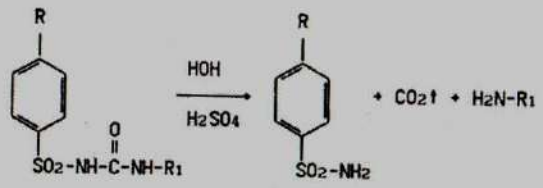
სულფონილშარდოვანას ნაერთების სინთეზის საწყისი ნივთიერებაა უპირატესად პარა-ტოლუოლსულფამიდი ან პარა-ქლორ-ბენზოლსულფამიდი, რომელთაც წინასწარ ღებულობენ სულფამიდების სინთეზის ზოგადი სქემით.

ბუტამიდი, კარბუტამიდი, ქლორპროპამიდი, ციკლამიდი, გლიკლაზიდი და გლიბენკლამიდი ფიზიკური და ქიმიური თვისებებით მსგავსნი არიან. წარმოადგენენ თეთრ კრისტალურ ფხვნილებს, ისინი წყალში არ იხსნებიან, იხსნებიან ეთანოლში და ქლოროფორმში. ეთანოლში ხსნარებს მჟავა რეაქცია აქვს, რაც განპირობებულია მათ სტრუქტურაში სულფამიდური რადიკალის შემცველობით. მჟავური თვისების გამო სულფონილშარდოვანას ნაერთები იხსნება ტუტეებში.

სულფონილშარდოვანას ჯგუფის პრეპარატებისთვის დამახასიათებელია მწვავე ტუტესთან გაცხელებით ამიაკის გამოყოფა (რეაქცია შარდოვანას რადიკალზე):

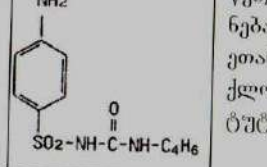
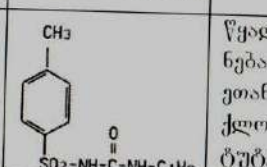
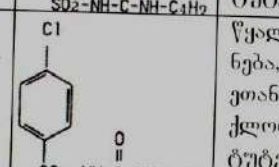
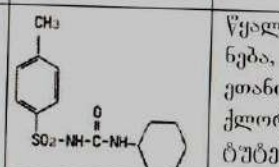
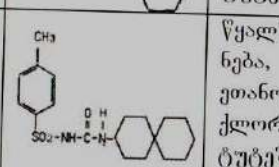


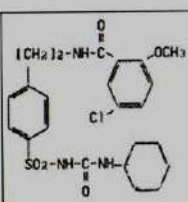
მჟავური ჰიდროლიზის შედეგად, გაცხელების შემდეგ გამოიყოფა სულფამიდი. ბუტამიდის და ციკლამიდის ანალიზის შემთხვევაში გამოიყოფა პარა-ტოლუოლსულფამიდი, რომელიც ლღვება 135-138°-ზე. ხოლო ქლორპროპამიდის შემთხვევაში გამოიყოფა პარა-ქლორ-ბენზოლსულფამიდი, რომლის ლღობის ტემპერატურაა 143-144°. მჟავური ჰიდროლიზის რეაქცია ზოგადი სქემით შემდეგნაირად გამოისახება:



ცხრილი 68

სულფონილშარდოვანას ნაწარმთა აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალ-ხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Butamidum-ბუტამიდი, N-(პარა-მეთილ-ბენზოლ-სულფონილ) N'-ბუთილ-შარდოვანა		წყალში არ იხსნება, იხსნება ეთანოლსა და ქლოროფორმში, ბუტეში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, მომწარო ლღ. ტემპ. 126-130°, λmax-228, 257 ნმ
Carbutamidum-კარბუტამიდი, (პარა-ამინობენზოლსულფანილ) N-ბუთილშარდოვანა		წყალში არ იხსნება, იხსნება ეთანოლსა და ქლოროფორმში, ბუტეში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, უგემო, λmax-269, 272 ნმ
Chlorpropamidum-ქლორპროპამიდი, N-(პარა-ქლორბენზოლ-სულფონილ) N-პროპილშარდოვანა		წყალში არ იხსნება, იხსნება ეთანოლსა და ქლოროფორმში, ბუტეში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, უგემო,ლღ. ტემპ. 125-130°, λmax-232 ნმ
Cyclamidum-ციკლამიდი, N-(პარა-მეთილ-ბენზოლსულფონილ) N'-ციკლოჰექსილ-შარდოვანა		წყალში არ იხსნება, იხსნება ეთანოლსა და ქლოროფორმში, ბუტეში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია უსუნო,ლღ. ტემპ. 171-173°, λmax-257 ნმ
Gliclazidum-გლიკლაზიდი, აზაბიცოკლო-ოქტილპარატოლილ-სულფონილ შარდოვანა		წყალში არ იხსნება, იხსნება ეთანოლსა და ქლოროფორმში, ბუტეში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია წყალში არ იხსნება, იხსნება ეთანოლში

Glibenclamidum-გლიბენკლამიდი მანინილი, N-4-[2-(5-ქლორ-2-მეთოქსიბენზამიდო)-ეთილ] ფენილ N'ციკლო-ჰექსილშარდოვანა		წყალში პრაქტიკულად უხსნადია, მცირედ იხსნება ეთანოლში	თეთრი ან ოდნავ მოყავისფრო კრისტალური ფხვნილია, λmax-227, 257, 273 ნმ

კარბუტამიდი პარა-ამინობენზოლსულფონილ ბუთილ შარდოვანაა ე.ი. შეიცავს პირველად არომატულ ამინოჯგუფს, რომლის დამახასიათებელია დიაზორეაქცია.

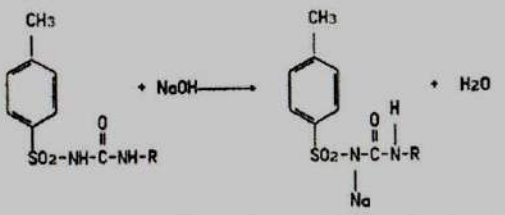
ლიბენკლამიდი, მეთოქსი ჯგუფის შემცველობის გამო, ნარინჯისფერ შეფერილობას წარმოქმნის აზომოვანასთან.

იდენტიფიკაციისა და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის შეიძლება ულტრაიისფერი სპექტრომეტრიის გამოყენება; ამისთვის პრეპარატებს ხსნიან 0,1 მოლ ნატრიუმის ჰიდროქსიდსა ან ეთანოლში და სპექტროფოტომეტრიულად საზღვრავენ შთანთქმის ხვედრით მაჩვენებელს.

სულფოჯგუფის შეცვლობას ადასტურებენ მალღობ ნარევთან გახურების შემდეგ. შენალღობს ხსნიან ქლორწყალბადმჟავაში, ფილტრავენ და ატარებენ რეაქციას სულფატ-იონზე ბარიუმის ქლორიდის ხსნარით.

ქლორპროპამიდს, ქლორის იდენტიფიკაციის მიზნით შელღობის შემდეგ ხსნიან აზოტმჟავაში და ატარებენ რეაქციას ქლორ-იონზე.

წამლის ფორმებში სულფონილშარდოვანის ნაერთებს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ ნეიტრალიზაციის მეთოდით; ამისათვის ნიმუშს ხსნიან ეთანოლში და ტიტრავენ ნატრიუმის ჰიდროქსიდის 0,1 მოლ ხსნარით (ინდიკატორი თიმოლფთალეინი):



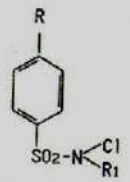
სულფონილშარდოვანას ნაწარმები ინახება ბ სიის მიხედვით, კარგად შეფუთულ ტარაში, მშრალ, სინათლისგან დაცულ ადგილზე;

სინამის მოქმედებით განიცდიან ჰიდროლიზს. ამ ჯგუფის პრეპარატებს იყენებენ, როგორც ჰიპოგლიკემიურ საშუალებებს შაქრიანი დიაბეტის სამკურნალოდ.

ფარმაკოლოგიური ეფექტურობით გამოირჩევა გლიბენკლამიდი, იგივე მანინილი; მოქმედების მექანიზმით იგი არ განსხვავდება სხვებისგან, ე.ი. ააქტიურებს β-უჯრედების ფუნქციას, მაგრამ სწრაფად და შედარებით ხანგრძლივად მოქმედებს.

ბენზოლსულფოქლორამიდები, ანუ ქლორბენზოლსულფამიდები

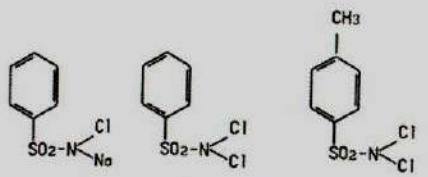
ამ ჯგუფის ნაერთებს უწოდებენ აგრეთვე ქლორამინებს. ბენზოსულფოქლორამინების ზოგადი ფორმულა შემდეგნაირად გამოისახება:



სადაც R-H ან –COOH, R_1-Na ან Cl

ამ ჯგუფის ნაერთებს მიეკუთვნება მონო- და დიქლორ-ჩანაცვლებულები, ანუ ქლორამინები და დიქლორამინები.

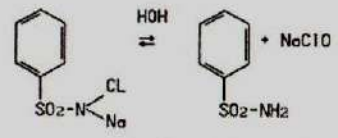
მრეწველობა უშვებს ქლორამინ – ბ-ს, დიქლორამინ ბ-ს და პანტოციდს. ბ – აღნიშნავს ბენზოლს, რომლისგანაც ქლორამინია მიღებული. უცხოური ფირმები მსგავს ნივთიერებებს ღებულობენ ტოლუოლისგან, რის გამოც მათ ეწოდება ქლორამინ ტ და დიქლორამინ ტ.



ქლორამინ ბ დიქლორამინი ბ დიქლორამინი ტ

ქლორამინები გამოყენებულია, როგორც ძლიერი სადეზინფექციო და სადეგაზაციო საშუალებანი. მათი სადეზინფექციო მოქმედება

განპირობებულია აქტიური ქლორის გამოყოფით. გამოყოფილი თავისუფალი ქლორი ურთიერთქმედებს წყალთან, რის შედეგადაც ატომური ჟანგბადი გამოიყოფა და ქლორწყალბადი წარმოიქმნება:

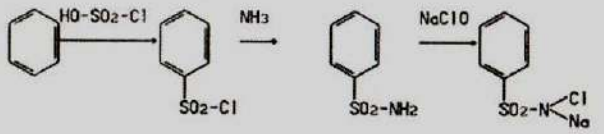


$NaClO + H_2O \rightleftarrows HClO + NaOH$

$2HClO \rightarrow 2HCl + O_2\uparrow$

წარმოქმნილი პროდუქტები: ატომური ჟანგბადი და ქლორწყალბადი სადეზინფექციოდ მოქმედებს. მედიცინაში გამოყენებულია ქლორამინი ბ და პანტოციდი. სადეგაზაციოდ უპირატესად დიქლორამინ ბ-ს ხმარობენ.

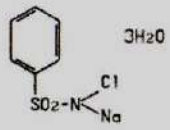
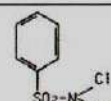
ქლორამინების სინთეზი ემყარება საერთო პრინციპს, ბენზოლსულფომჟავას მიღებას და მის შემდგომ ქლორირებას:

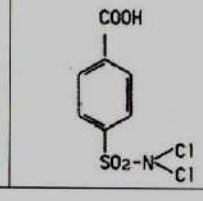


ბენზოლი ბენზოლსულფოქლორიდი ბენზოლსულფამიდი ქლორამინი ბ

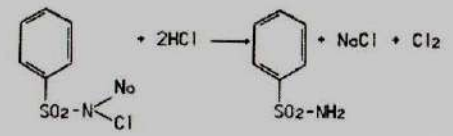
ცხრილი 69

ბენზოლსულფოქლორამიდების აგებულება და თვისებები

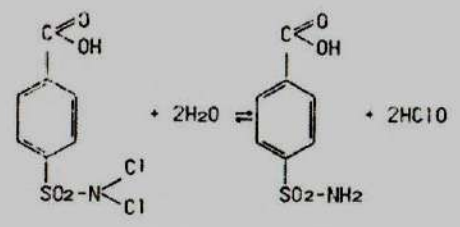
ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Chloraminum-B- ქლორამინ ბ, N-ქლორბენზოლსულფამიდ-ნატრიუმი		წყალში იხსნება, ახალ ხსნარს ტუტე რეაქცია აქვს, მცირედ იხსნება ეთერსა და ქლოროფორმში	თეთრი ან მოყვითალო ფხვნილია, ქლორის სუნი აქვს
Dichloraminum-B- დიქლორამინი ბ, N-დიქლორბენზოლ-სულფამიდი		წყალში მცირედ იხსნება	„----------

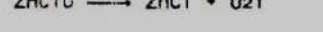
Halazonum- ჰალაზონი, პანტოციდი, N-დიქლორ პარა-კარბოქსიბენზოლ სულფამიდი		წყალში მცირედ იხსნება, იხსნება ტუტეში	„----------

როგორც დასაწყისში აგვნიშნეთ, ქლორამინები ხსნარში ჰიდროლიზს განიცდის, მჟავა არეში დაშლა უფრო ინტენსიური ხდება და თავისუფალი ქლორი გამოიყოფა:



მსგავსად, მაგრამ უფრო ნელა მიმდინარეობს პანტოციდის ჰიდროლიზი წყალხსნარში:

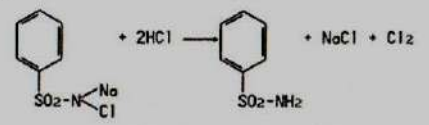




ქლორამინების იდენტიფიკაციის მეთოდები ემყარება დაშლის შედეგად წარმოქმნილი პროდუქტების დამახასიათებელ რეაქციებს. ქლორამინის წყალხსნარი ლაკმუსის წითელ ქაღალდს ჯერ ალურჯებს, ხოლო შემდეგ აუფერულებს; ალურჯებს ხსნარის ტუტე რეაქციის გამო, ხოლო აუფერულებს თავისუფალი ქლორი. პანტოციდის ხსნარი ლურჯი ლაკმუსის ქარალდს ჯერ აწითლებს, ხოლო შემდეგ აუფერულებს.

ქლორამინი ბ ბრძმედში გახურებით იშლება ფეთქებით, გავარეურების შემდეგ დარჩენილი ნაშთის უფერო ალში შეტანისას ალი ყვითლად იფერება (ნატრიუმ-იონი), ნაშთის ხსნარი დადებით რეაქციას იძლევა სულფატ-იონზე, რაც სულფო-ჯგუფის დამადასტურებელია.

ქლორამინებში აქტიური ქლორის შემცველობის დასადგენად რეკომენდებულია რეაქცია კალიუმის იოდიდთან მჟავა არეში ქლოროფორმის თანაობისას:





გამოყოფილი იოდი ქლოროფორმის ფენას იისფრად აფერადებს.

აქტიური ქლორის რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის გამოყოფილ იოდს ტიტრავენ ნატრიუმის თიოსულფატის 0,1 მოლ ხსნარით:



ქლორამინი ბ უნდა შეიცავდეს 25-29% აქტიურ ქლორს, ხოლო დიქლორამინი და პანტოციდი 50%-მდე.

ქლორამინები ინახება მჭიდროდ თავდაცულ ჭურჭელში, სინათლის, ნახშირორჟანგის და სინამისგან მოფრთხილებით; ეს ფაქტორები შლის ქლორამინებს.

ქლორამინი და პანტოციდი გამოყენებულია ანტისეპტიკურ საშუალებებად, აგრეთვე იპრიტის და სხვა ტოქსიკური ორგანული ნივთიერებების გასაუნებლებად.

ჰეტეროციკლური ნაერთები

შესავალი, ზოგადი დახასიათება

სახელწოდება – „ჰეტეროციკლური“ გვიჩვენებს, რომ ორგანული ნაერთის მოლეკულის ციკლში, გარდა ნახშირბადის ატომებისა, ჩართულია სხვა ელემენტის ერთი ან რამდენიმე ატომი. ჰეტეროატომების სახით უმთავრესად გვეკლინება ჟანგბადი, აზოტი და გოგირდი.

ჰეტეროციკლური ნაერთები არიან ბუნებრივი წარმოშობის და აგრეთვე სინთეზურად მიღებული.

ჰეტეროციკლური ნაერთები ფართოდაა გავრცელებული ბუნებაში. ბუნებრივი ნაერთების დაახლოებით ნახევარი ჰეტეროციკლური აგებულებისაა; ასეთებია: ალკალოიდები, კუმარინი, ქრომონი, ზოგი ვიტამინი, ანტიბიოტიკი და ფერმენტი. ჩამოთვლილ ნაერთებს ახასიათებს ძლიერი ფარმაკოლოგიური აქტიურობა, ბევრი მათგანი

გამოყენებულია სამკურნალო საშუალებად ან მათი სინთეზის საწყის პროდუქტად.

ბუნებრივი ჰეტეროციკლური ნაერთების მისაღებ ნედლეულად იყენებენ მცენარეთა და ცხოველთა ორგანოებს. ალკალოიდებისა და ვიტამინების მიღების ბუნებრივი ნედლეულია მცენარეები, ფერმენტების – ცხოველები და მცენარეები, ხოლო ანტიბიოტიკების – მიკროორგანიზმები.

ამჟამად ჰეტეროციკლური აგებულების სამკურნალო ნაერთები უმთავრესად სინთეზური გზით მიიღება, სინთეზის წინაპირობაა ბუნებრივისადმი მიმსგავსება-მიბაძვა. გარდა ამისა, სინთეზირებული და სამედიცინო პრაქტიკაში გამოყენებულია ისეთი ჰეტეროციკლური ნაერთებიც, რომლებიც ბუნებაში არ გვხვდება.

სამკურნალო საშუალებათა დაახლოებით ნახევარი ჰეტეროციკლური ნაერთებია. მათ უმრავლესობას ამჟამად ღებულობენ სინთეზური გზით, რაც თანდათან უფრო ფართოვდება.

ბუნებრივი ჰეტეროციკლური ნაერთების ერთ-ერთი დიდი ჯგუფია ალკალოიდები, რომელთა მიღება ფარმაცევტებმა სხვა ნაერთებთან შედარებით, ადრე დაიწყეს. 1804-1806 წლებში მიიღეს მორფინი (ფრანგმა მეცნიერმა სეგენმა და გერმანელმა-სერტიურნერმა). ქინაქინი სუფთა სახით მიიღეს ხარკოველმა პროფესორმა ფ. გიზემ (1814-1815) და ფრანგმა მეცნიერებმა პელტიემ და კავენტუმ (1820).

ჰეტეროციკლური სტრუქტურის სამკურნალო ნივთიერებათა სინთეზის და გამოკვლევის სფეროში ფართო სამუშაო მიმდინარეობს სამედიცინო მეცნიერებათა აკადემიის ფარმაკოლოგიის ინსტიტუტში, საკავშირო სამეცნიერო-კვლევით ქიმიურ-ფარმაცევტულ ინსტიტუტში, ონკოლოგიის, კარდიოლოგიის, ვიტამინოლოგიის და ანტიბიოტიკების სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტებში, აგრეთვე უმაღლეს ფარმაცევტულ სასწავლებლებში. ამჟამად პერსპექტიულად არის მიჩნეული ამ ჯგუფებიდან კარდიოლოგიური, ფსიქოტროპული, ონკოლოგიური, ანალგეზიური, ანტიმიკრობული და სხვა სამკურნალო საშუალებათა მიღება.

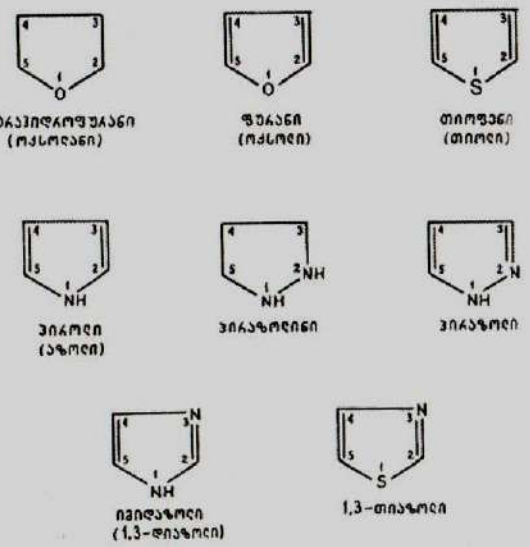
ბოლო 50 წლის მანძილზე ბევრი ახალი სამკურნალო ნივთიერებაა მიღებული ჰეტეროციკლური ნაერთებიდან, როგორიცაა ფურანი, პირიდინი, პიპერიდინი, ინდოლი, ქინოლინი, ქინუკლიდინი,

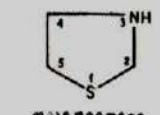
პირიმიდინი, პურინი, ფენოთიაზინი, ბენზოთიოდიაზინი, ბენზოდიაზეპინი, ბენზოპირანი, პირიმიდინ-თიაზოლი და სხვ.

ჰეტეროციკლური სამკურნალო ნივთიერებების კლასიფიკაცია და ანალიზის მეთოდების თავისებურებები

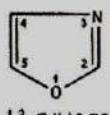
ჰეტეროციკლური ნაერთები ქიმიური აგებულების მიხედვით ძლიერ მრავალფეროვანია. ისინი განსხვავდებიან ჰეტეროატომების ბუნებით, მათი რაოდენობით ციკლში, ატომების საერთო რიცხვით ციკლში და სხვ. ცნობილია სამ-, ოთხ-, ხუთ-, ექვს- და შვიდწევრიანი ჰეტეროციკლები, რომლებიც შეიცავენ ერთიდან ოთხამდე ჰეტეროატომს: ჟანგბადს, აზოტს, გოგირდს.

ჰეტეროციკლური ნაერთების კლასიფიკაციას საფუძვლად უძევს ჰეტეროციკლის რაობა და რაოდენობა ციკლში; ჰეტეროციკლური ნაერთები შემდეგ ჯგუფებად იყოფა:

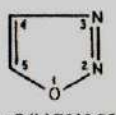




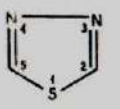
თიაზოლიდინი



1,3-ოქსაზოლი



1,2,3-ოქსადიაზოლი



1,3,4-თიადიაზოლი



α-პირანი



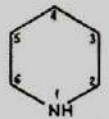
γ-პირანი



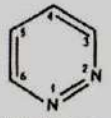
ტეტრაჰიდროპირანი



პირიდინი (აზინი)



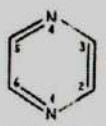
პიპერიდინი (ჰექსაჰიდროაზინი)



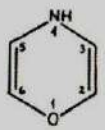
პირიდაზინი (1,2-დიაზინი)



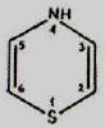
პირიმიდინი



პირაზინი



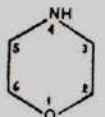
ოქსაზინი



თიაზინი



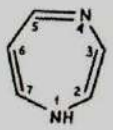
პიპერაზინი



პორფოლინი

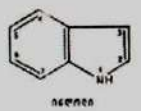


აზეპინი

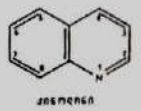


დიაზეპინი

კონდენსირებული ციკლები



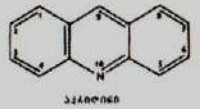
ინდოლი



ქინოლინი



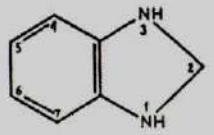
იზოქინოლინი



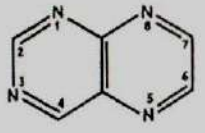
აკრიდინი



პტერინი



ბენზიმიდაზოლი



პტეპარიდინი

ჰეტეროციკლების მოლეკულები შეიცავს სხვადასხვა რადიკალს, ქმნის სხვადასხვა სისტემას, სადაც ჰეტეროციკლები კონდენსირებულია ერთმანეთთან, არომატულ ან ჰიდროარომატულ ციკლებთან. ბევრი სამკურნალო საშუალების სტრუქტურაში შედის კონდენსირებული ჰეტეროციკლური სისტემები.

ჰეტეროციკლური ნაერთები აგებულების მიხედვით ზოგადად შეიძლება დავყოთ სამ ჯგუფად: ნაჯერი, უჯერი და არომატული. ნაჯერს მიეკუთვნება ციკლური მარტივი ეთერები, ლაქტონები, ციკლური ანჰიდრიდები და სხვ. მათი ქიმიური თვისებები უმნიშვნელოდ განსხვავდება შესაბამისი ანალოგებისაგან. უჯერი ჰეტეროციკლები, მაგალითად, პიროლინები, პირაზოლინები, დიჰიდროფურანი შესაბამისი ალიფატური ნაერთებისაგან მკვეთრად განსხვავდება; ეს გამოწვეულია ჯერადი ბმების და ჰეტეროატომის ურთიერთგავლენით.

არომატული ჰეტეროციკლები უმრავლესობას შეადგენს. ამ ნაერთებს მკვეთრად აქვს გამოხატული ურთიერთგავლენა ციკლის ელექტრონებსა და ჰეტეროატომის გაუზიარებელ ელექტრონულ წყვილს შორის. ზოგიერთ არომატულ ჰეტეროციკლს აქვს ანალოგები შესაბამის არომატულ ნახშირწყალბადებში. მათ შორის განსხვავებაა ის, რომ CH-ის ჯგუფს შეესაბამება ჰეტეროატომი, გაუზიარებელი ელექტრონული წყვილით.

აღნიშნული თავისებურება ჩანს ბენზოლის, პირიდინის, პიროლის, ფურანის და სხვათა შედარებისას:



მოლეკულაში ჰეტეროატომის შეყვანა იწვევს მისი სიმეტრიის დარღვევას. იცვლება ელექტრონების სიმკვრივე ჰეტეროციკლში შესაბამის ნახშირწყალბადთან შედარებით. ეს კი იწვევს არომატული ჰეტეროციკლების ქიმიური თვისებების შეცვლას, ისინი იძენენ ახალ რეაქციისუნარიანობას – ელექტროფილური, ზოგჯერ კი ნუკლეოფილური ჩანაცვლებისას.

არომატულ ჰეტეროციკლებს შეუძლია გამოავლინოს მეზომერია და ინდუქციური ეფექტი.

ჰეტეროციკლური ნაერთების მოლეკულის ელექტრონული სტრუქტურა განსხვავდება შესაბამისი კარბოციკლური მოლეკულის სტრუქტურისგან; ელექტრონების არათანაბარი განაწილება ციკლში იწვევს ციკლის სიმტკიცის შემცირებას, რაც იმით გამოიხატება, რომ არომატული ჰეტეროციკლები ადვილად განიცდიან რეციკლიზაციას, განსაკუთრებით ნუკლეოფილური რეაგენტების ზემოქმედებით.

ჰეტეროციკლური ნაერთების მოლეკულაში ჰეტეროატომების შემცველობა განაპირობებს ამ მოლეკულების ლაბილურობას შესაბამის კარბოციკლურ ნაერთებთან შედარებით. ეს განსაკუთრებით ვლინდება ნაერთებში, რომელთა ციკლში ორი ან მეტი ჰეტეროატომია და მოლეკულა შეიცავს სხვადასხვა ფუნქციურ ჯგუფს. ასეთი ნაერთების ციკლი ადვილად იხსნება ან მოლეკულები განიცდის სხვადასხვა სახის ტაუტომერულ გარდაქმნას; ბარბიტურატები, ურაცილის ნაწარმები და სხვ. ერთდროულად წარმოქმნის ორი სახის ტაუტომერულ ფორმებს – კეტო-ენოლურს და ლაქტამ-ლაქტიმურს.

ჰეტეროციკლური ნაერთების ქიმიური სტრუქტურა და ზემოაღნიშნული თვისებები მჭიდროდ არის დაკავშირებული მათი სინთეზისა და ანალიზის მეთოდების თავისებურებებთან. ჰეტეროციკლური ნაერთების მოლეკულის ელექტრონული აგებულება, მისი მაღალი რეაქციისუნარიანობა განაპირობებს მაღალ ბიოლოგიურ აქტიურობას.

ჰეტეროციკლური სტრუქტურის სამკურნალო ნივთიერებებს ღებულობენ ბუნებრივი ნედლეულიდან ან სინთეზურად. პირიდინის,

ქინოლინის, იზოქინოლინის, აკრიდინის, ინდოლს და მათ ჰომოლოგებს ღებულობენ ქვანახშირის კუპრიდან, ფურფუროლს – ხის კუპრისგან. ალკალოიდებს, ზოგიერთ ვიტამინს და ფერმენტებს გამოყოფენ მცენარეული და ცხოველური ნედლეულისგან. ანტიბიოტიკების, ზოგი ფერმენტისა და ვიტამინების მიღების რენტაბელური ნედლეულია მიკროორგანიზმები.

ჰეტეროციკლების სინთეზის მეთოდები მრავალგვარია. მათ ღებულობენ ალიფატური ნაერთებისგან ციკლის შეკვრით, კარბონმჟავების ან ალდეჰიდებისა და ამიაკის კონდენსაციით. ამ მეთოდით ღებულობენ სხვადასხვა აზოტშემცველ ჰეტეროციკლს. ჰეტეროციკლურ სისტემებს ღებულობენ არომატული და ჰეტეროციკლური ნაერთებისგან კონდენსაციით. სინთეზის დროს გამოყენებულია აგრეთვე ჰიდროგენიზაციის, დაჟანგვის, ეთერიფიკაციის, რეციკლიზაციის და სხვა რეაქციები.

მოკლედ შევჩერდებით ანალიზის მეთოდების თავისებურებებსა და სპეციფიკურობაზე, რადგან ზოგადად ორგანული ნაერთების ანალიზის მეთოდები გარჩეულია წიგნის ზოგად ნაწილსა და ორგანული ნაწილის შესავალში.

ჰეტეროციკლური ნაერთების უმრავლესობის მოლეკულა შეიცავს ასიმეტრიულ ნახშირბადს, რაც განაპირობებს სივრცით იზომერიას. ფარმაკოპეაში აღწერილი სამკურნალო ნივთიერება უპირატესად ერთერთი სტერეოიზომერია. სტერეოიზომერების იდენტიფიკაციის, სიწმინდის განსაზღვრისა და იზომერის რაოდენობრივი შემცველობის დადგენისათვის აუცილებელია პოლარიმეტრიული ანალიზი. პოლარიმეტრიას იყენებენ ალკალოიდების, ამინომჟავების, ვიტამინების, ანტიბიოტიკებისა და სხვ. სტანდარტიზაციისათვის.

ჰეტეროციკლების მოლეკულის ელექტრონული აგებულების განსაზღვრას დიდი ინფორმაციული მნიშვნელობა აქვს მათი იდენტიფიკაციისთვის; ამისათვის გამოყენებულია ულტრაიისფერი სპექტროფოტომეტრია და რეზონანსული სპექტროსკოპიული მეთოდები. სპექტროფოტომეტრიულად განსაზღვრავენ უჯერ და არომატულ ჰეტეროციკლურ ნაერთებს. რაოდენობრივი ანალიზის დროს ზოგჯერ იყენებენ ფოტომეტრიულ მეთოდს.

კონდენსირებული ციკლებისა და სხვადასხვა ფუნქციური ჯგუფის შემცველი ნაერთების მოლეკულის სტრუქტურის დადგენისთვის

სარგებლობენ ინფრაწითელი სპექტრომეტრიული და მას-სპექტრომეტრიული მეთოდებით.

იდენტიფიკაციისა და სტაბილურობის დადგენისთვის გამოყენებულია პოტენციომეტრიული და პოლაროგრაფიული მეთოდები. ჰეტეროციკლური ნაერთები, რომელთა ციკლი შეიცავს აზოტს, ფუძე ხასიათისაა და მედიცინაში გამოყენებულია მარილების სახით. ბმა მჟავებთან მოლეკულურია და წყალხსნარებში იონიზაციის შედეგად მჟავა რეაქციას ამყარებს; ამ შემთხვევებში დიდი მნიშვნელობა აქვს ხსნარის pH-ის სიდიდეს.

იდენტიფიკაციის, სიწმინდის და დაშლის პროდუქტების დადგენისთვის განსაკუთრებით ინფორმაციულია ქრომატოგრაფიული მეთოდები.

ფიზიკური მეთოდებიდან ფართოდ არის გამოყენებული ლღობის ტემპერატურა, ხსნადობა საერთოდ და ფაზური ხსნადობა.

ანალიზის ქიმიური მეთოდები გამომდინარეობს ამ ნაერთების აგებულებიდან; როგორც ვთქვით, პრეპარატები მარილებია, რომლებიც წყალხსნარში იონებს წარმოქმნის. ცხადია, ასეთ შემთხვევებში ატარებენ დამახასიათებელ რეაქციებს იონებზე. ქიმიური მეთოდების ერთ-ერთი თავისებურებაა ის, რომ უნდა ჩატარდეს ჰეტეროატომის ან მისი ფუნქციური ჯგუფის (ამინო, სულფო, სულფიდური) დამახასიათებელი რეაქციები. მესამეული ამინების დამახასიათებელია მძიმე ლითონთა (Cu, Co, Bi, Hg). მარილებთან ფერადი კომპლექსნაერთების წარმოქმნა. სულფოჯგუფებს ჟანგავენ სულფატამდე, ხოლო სულფიდურ გოგირდს გარდაქმნიან ნატრიუმის სულფიდად, რომლებზეც იონურ რეაქციებს ატარებენ.

რთულ ეთერებს გამოიცნობენ ჰიდროლიზის რეაქციებით, კეტონებს – ჰიდროქსამატების წარმოქმნით და სხვ.

ორგანული ნაერთების იდენტიფიკაცის რეაქციები შესაბამისი ქიმიური ტოლობებით იხ. ორგანული ნაწილის შესავალში.

ზემოაღნიშნულიდან ნათელია ზოგადი დებულება, რომ ჰეტეროციკლური ნაერთების სტანდარიზაციის და ანალიზის მეთოდების შერჩევის დროს უშუალოდ უნდა გამოვდიოდეთ ჰეტეროციკლის სისტემის სტრუქტურიდან და მოლეკულაში შემავალი ფუნქციური ჯგუფების ხასიათიდან.

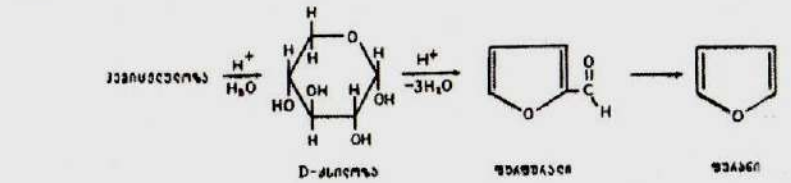
ჰეტეროციკლური ნაერთების რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეა უპირატესად იყენებს უწყლო არეში ტიტვრის მეთოდს.

შანგბადშემცველი ჰეტეროციკლები

ფურანისა და 5-ნიტროფურანის ნაწარმები

ფურანი ჟანგბადის შემცველი ხუთწევრიანი, არომატული ბუნების ჰეტეროციკლური ნაერთია. იგი თხევადი ნივთიერებაა, დუღს 32°C ტემპერატურაზე.

ფურანს ღებულობენ ფურფუროლიდან, პოლისაქარიდების ე.წ. ჰემიცელულოზის მჟავა ჰიდროლიზით და შემდგომი დეკარბონილირებით:



ფურანის მოლეკულაში არსებული ჟანგბადი შეიცავს 2 გაუზიარებელ ელექტრონულ წყვილს, რომლის ორი ელექტრონი მონაწილეობს π-ღრუბლის წარმოქმნაში, ამის გამო ფურანს დიდი რეაქციისუნარიანობა ახასიათებს, აქტივობით ბენზოლს აღემატება.

სხვა არომატული ნაერთების მსგავსად ფურანი მონაწილეობს ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციებში, როგორიცაა ნიტრირება, ჰალოგენირება, სულფირება, დიაზოტირება. ჩანაცვლება ხდება უპირატესად მე-2 მდგომარეობაში, თუ იგი თავისუფალი არ არის, მხოლოდ ამ შემთხვევაში განხორციელდება ჩანაცვლება მე-3 მდგომარეობაში.

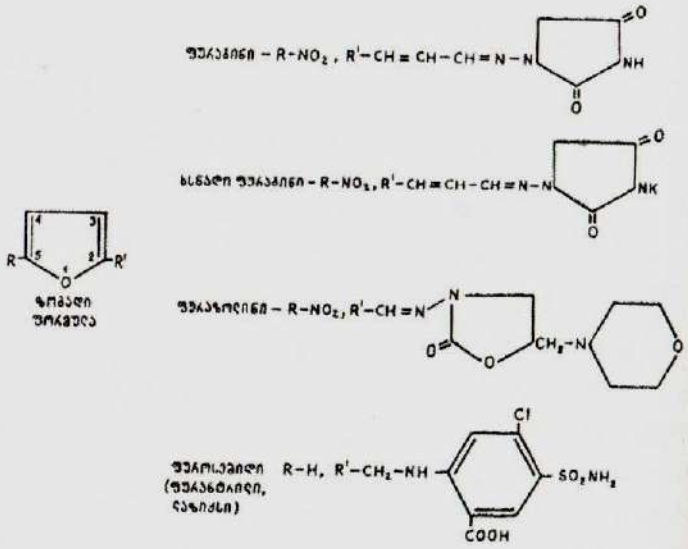
სამედიცინო თვალსაზრისით დიდი მნიშვნელობა აქვს ფურანის ნიტრონაწარმებს, რომელთაც აღმოაჩნდა ანტიმიკრობული მოქმედების ფართო სპექტრი და ნაკლები ტოქსიკურობა. 5-ნიტროფურანის ნაწარმი სამკურნალო საშუალებების ისტორია იწყება დიდი სამამულო ომის წლებიდან და დაკავშირებულია ლატვიის მეცნიერებათა აკადემიის ორგანული სინთეზის ინსტიტუტში ჩატარებულ გამოკვლევებთან.

ს. გილერის, კ. ვენტერის, რ. კალნბერგის და სხვათა გამოკვლევებში ასახულია 5-ნიტროფურანის ნაწარმების მიზანდასახული სინთეზისა და მათი ქიმიოთერაპიული აქტივობის მონაცემები.

უკანასკნელ წლებში დადგენილი იქნა სიმსივნის საწინააღმდეგო და რადიომასენსიბილიზებელ საშუალებებად ნიტროფურანების გამოყენების შესაძლებლობა. ზემოაღნიშნულ ინსტიტუტში სინთეზირებული 300-მდე ნიტროფურანის ნაწარმიდან ექსპერიმენტული და კლინიკური გამოკვლევების შედეგად შერჩეულია რამდენიმე მათგანი, რომლებიც გამოდის სამრეწველო მასშტაბით და ფართოდ გამოიყენება სამედიცინო პრაქტიკაში. ესენია ფურაცილინი, ფურადონინი, ფურაზოლინი, ფურაზოლიდონი, ფურაგინი და სხვ.

5-ნიტროფურანის ნაერთების სინთეზის საწყისი ნედლეულია ფურფუროლი. ამ უკანასკნელის მისაღებად, გარდა ზემოთ მითითებული ჰემიცელულოზისა, გამოიყენება ისეთი იაფი და ხელმისაწვდომი ნედლეული, როგორიცაა სიმინდის ნაქუჩი.

ფ უ რ ა ც ი ლ ი ნ ი, ფ უ რ ა დ ო ნ ი ნ ი და ფ უ რ ა ზ ო ლ ი დ ო ნ ი ფარმაკოპეის პრეპარატებია. გარდა ამისა, მე-2 და მე-5 მდგომარეობაში ჩამნაცვლებლის ხასიათის მიხედვით სინთეზირებულია და სამედიცინო პრაქტიკაში გამოიყენება შემდეგი ნაწარმები:



სამედიცინო პრაქტიკაში გამოყენებულ ანტიმიკრობული მოქმედების პრეპარატებს შორის 5-ნიტროფურანის ნაწარმებს მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს მოქმედების განსაკუთრებით ფართო სპექტრის გამო. ისინი მოქმედებენ გრამდადებით და გრამუარყოფით მიკრო-ორგანიზმებზე და ავლენენ როგორც ბაქტერიოსტატიკულ, ისე ბაქტერიოციდულ მოქმედებას. ზოგიერთ შემთხვევაში ვლინდება მათი უპირატესი ანტიმიკრობული ეფექტი სულფანილამიდურ პრეპარატებთან და ანტიბიოტიკებთან შედარებით. აღნიშნული ეფექტი განპირობებულია არომატული ნიტროჯგუფის შემცველობით, რითაც ისინი ლეკომიცეტინს ემსგავსებიან.

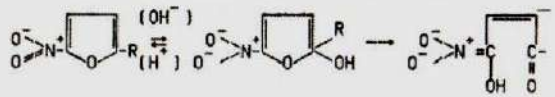
ფარმაკოლოგიური აქტივობის გამოვლინებისთვის დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ორმაგ აზომეთინურ (-CH=N-) ბმას, რომელიც გვხვდება ამ ჯგუფის ნაერთების უმეტესი ნაწილის მოლეკულებში.

მე-2 მდგომარეობაში ჩანაცვლებული რადიკალის ჯაჭვის გაგრძელება ზრდის ანტიმიკრობულ აქტივობას და ამცირებს ამ ჯგუფის ნაერთების ტოქსიკურობას.

5-ნიტროფურანის ნაწარმი პრეპარატები ფიზიკური თვისებებით ერთმანეთს ემსგავსება (ცხრილი 71). ისინი ყვითელი, ყვითელ-მომწვანო ან ნარინჯისფერი, უსუნო, მწარე გემოს კრისტალური ნივთიერებებია, ძალიან მცირედ იხსნება ან პრაქტიკულად უხსნადია წყალში, სპირტსა და დიმეთილფორმამიდში. ნიტროჯგუფი ფურაცილინს ხსნარში ანიჭებს მჟავა რეაქციას, რის გამოც სხვებზე უკეთ იხსნება ტუტეთა ხსნარებში. ხსნადი ფურაგინი, როგორც N-(5¹-ნიტრო-2¹-ფურილ)-ალილიდენა-მინოჰიდანტოინის კალიუმის მარილი, წყალში ხსნადია.

5-ნიტროფურანის ნაწარმებისთვის დამახასიათებელია ჯგუფური და კერძო რეაქციები.

ჯგუფური რეაქციისთვის იყენებენ ნატრიუმის ჰიდროქსიდის ხსნარს, მიღებული შეფერადება დამოკიდებულია მეორე მდგომარეობაში ჩამნაცვლებლის ბუნებაზე: ფურაცილინის შემთხვევაში მიიღება ნარინჯისფერ-წითელი, ფურადონინის ანალიზისას კი მუქი წითელი შეფერადება. ფურაზოლიდონი ამ რეაქციას იძლევა მხოლოდ გაცხელებისას, მიიღება მუქი ყავისფერი შეფერადება.



შეფერადებული ანიონი

5-ნიტროფურანის ნაწარმთა იდენტიფიკაციისთვის პრეპარატის აცეტონიან ან დიმეთილფორმამიდიან ხსნარს უმატებენ კალიუმის ჰიდროქსიდის სპირტ-წყლიან ხსნარს: ფურაზოლინი იძლევა წითელ შეფერილობას, ფურადონინი-მოყავისფრო-ყვითელს, ფურაზოლიდონი-იისფერს.

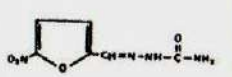
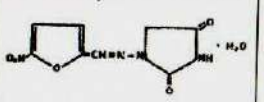
ამ ჯგუფის პრეპარატების იდენტიფიკაციისთვის ფარმაკოპეა იყენებს ინფრაწითელ სპექტროსკოპიას.

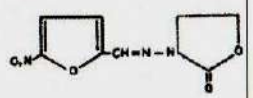
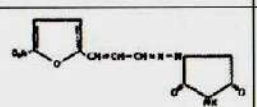
განმასხვავებელ რეაქციად შეიძლება გამოიყენონ ამ ჯგუფის ნივთიერებებისთვის დამახასიათებელი შეფერილი კომპლექსნაერთების წარმოქმნა მძიმე მეტალთა მარილებთან ($CuSO_4$, $AgNO_3$, $Co(NO_3)_2$ და სხვ.).

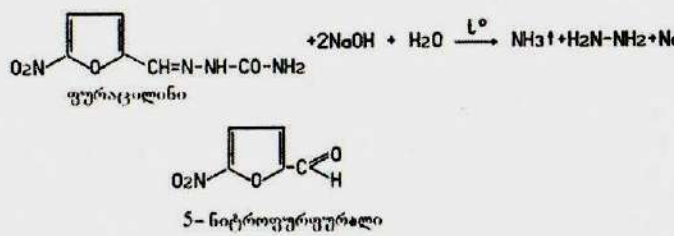
ფურაცილინი, სხვა 5-ნიტროფურანის ნაწარმებისგან განსხვავებით, ტუტეების ხსნარებთან გაცხელებით გამოყოფს ამიაკს.

ცხრილი 71

5-ნიტროფურანის ნაწარმთა სტრუქტურა და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Nitrofurol-ნიტროფუროლი, Furacilinum-ფურაცილინი, 5-ნიტროფურფუროლსემიკარბაზონი		მცირედ იხსნება წყალში და ეთანოლში, უხსნადია ეთერში, ტუტეებში	ყვითელი, წვრილკრისტალური, უსუნო, ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 230-236°, λmax-365 ნმ
Nitrofurantoini-ნიტროფურანტოინი, Furadoninum-ფურადონინი, N-(5-ნიტრო-2-ფურფურილიდენ) -1-ამინოჰიდანტოინი		ძალიან მცირედ იხსნება წყალსა და ეთანოლში, მცირედ აცეტონში	ყვითელი ან მონარინჯისფრო- კრისტალური, უსუნო, ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 258-263°, λmax-370 ნმ

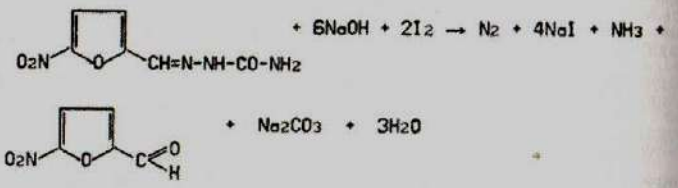
Furazolidonum-ფურაზოლიდონი, N-(5-ნიტროფურილიდენ-3-ამინო-ოქსაზოლიდონ-2)		პრაქტიკულად უხსნადია წყალსა და ეთერში, ძალიან მცირედ იხსნება ეთანოლში	მომწვანო-ყვითელი, უსუნო, ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 253-258°, $E^{1\%}_{1cm}$ – 730-750, λmax-260 და 366 ნმ
Furaltadon-ფურალტადონი, Furazolinum-5-(4-მორფოლინილმეთილ)-3-(5-ნიტროფურფურილიდენამინო)-ოქსაზოლიდონ-2		მცირედ იხსნება წყალსა და ეთანოლში	მომწვანო-ყვითელი ფერის წვრილკრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 202-206° λmax-260 ნმ
Furazidin-ფურაზიდინი Furaginum-ფურაგინი, N-(5-ნიტრო-2-ფურილალილიდენამინო-ჰიდანტოინი		ძნელად იხსნება აცეტონში, უხსნადია წყალსა და ეთანოლში	ყვითელი, უსუნო, წვრილკრისტალური ფხვნილია, λmax-395 ნმ, $E^{1\%}_{1cm}$ -900-920
Furazidin-solubile-ხსნადი ფურაზიდინი N-(5-(ნიტრო-2-ფურილ) ალილიდენამინო-ჰიდანტოინ კალიუმი		მცირედ იხსნება წყალსა და ეთანოლში	ნარინჯისფერ-მოყავისფრო ფხვნილია λmax-395 ნმ



ნიტროფურანების იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია ლღობის ტემპერატურის სიდიდე, ულტრაიისფერი სპექტრის შთანთქმა, თხელ ფენასა და ქაღალდზე ქრომატოგრაფიული მეთოდები, ამასთან საჭიროა სტანდარტული ნიმუშების გამოყენება.

პრეპარატების კეთილხარისხოვნების დასადგენად მნიშვნელოვანია იმ მინარევების გამოკვლევა, რომლებიც შეიძლება მოხვდეს მათში სინთეზის დროს. ამ მიზნით ფარმაკოპეა ითვალისწინებს ფურაცილინში სემიკარბაზიდის, ფურაგინში კი 5-ნიტროფურილაკროლეინის მინარევის შემცველობის განსაზღვრას. ასევე სახელმწიფო სტანდარტით ნიტროფურანების კეთილხარისხოვნების დასადგენად გათვალისწინებულია სინამის და სულფატური ნაცრის განსაზღვრა, არაორგანული მინარევების შემცველობაზე გამოკვლევა და მათი შემცველობის, სტანდარტით გათვალისწინებულ ზღვრულ ნორმებთან შესაბამისობა.

ფურაცილინის რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის ფარმაკოპეით რეკომენდებულია იოდომეტრიული მეთოდი, რომელიც დამყარებულია ტუტე არეში პრეპარატის ჭარბი იოდით დაჟანგვის რეაქციაზე. ფურაცილინის ხსნადობის გასაზრდელად რეაქციას ატარებენ ნატრიუმის ქლორიდის თანაობისას.



+ 6NaOH + 2I2 → N2 + 4NaI + NH3 +

+ Na2CO3 + 3H2O

პარალელურად იოდი რეაგირებს ტუტესთან და წარმოიქმნება იოდიდი და ჰიპოიოდიდი, რომლებიც გოგირდმჟავით შემჟავებისას იოდს წარმოქმნიან:

$$I_2 + 2NaOH \rightarrow NaI + NaIO + H_2O$$
$$NaI + NaIO + H_2SO_4 \rightarrow Na_2SO_4 + I_2 + H_2O$$

გამოყოფილი იოდი იტიტრება ნატრიუმის თიოსულფატით

$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

პარალელურად ატარებენ საკონტროლო ცდას.

ფურადონინის რაოდენობას განსაზღვრავენ ფოტოელექტროკოლორიმეტრიულად. მეთოდი დამყარებულია ნატრიუმის ჰიდროქსიდის

ხსნართან ფურადონინის ფერად რეაქციაზე. განსაზღვრავენ იისფერი შუქფილტრის გამოყენებით (360 ნმ სიგრძის ტალღაზე).

ფოტოელექტროკოლორიმეტრიულად (360 ნმ სიგრძის ტალღაზე) განსაზღვრავენ აგრეთვე ფურაზოლიდონის დიმეთილფორმამიდის ხსნარში, კალიუმის ჰიდროქსიდთან რეაქციის პროდუქტის მიხედვით. ფურაზოლიდონ-სტანდარტისთვის ფარმაკოპეა ითვალისწინებს შთანთქმის ხვედრითი მაჩვენებლის განსაზღვრას 366 ნმ სიგრძის ტალღაზე. დიმეთილფორმამიდში პრეპარატის ხსნარის შთანთქმის ხვედრითი მაჩვენებლის ზღვრული ნორმები სტანდარტის მიხედვით 730-დან 750-მდეა.

შთანთქმის ხვედრითი მაჩვენებლის ზღვრული ნორმებისადმი (900-დან 920-მდე) შესაბამისობას ადგენენ აგრეთვე ფურაგინ-სტანდარტისთვის, რომელსაც ფარმაკოპეის სტატიის მიხედვით განსაზღვრავენ 395 ნმ სიგრძის ტალღაზე სპექტროფოტომეტრიულად, პრეპარატის დიმეთილფორმამიდ-სპირტიან ხსნარში.

ფურაზოლიდონის რაოდენობრივი განსაზღვრა ფარმაკოპეის მიხედვით ხორციელდება უწყლო არეში ტიტვრით (ინდიკატორი – მალაქიტ-მწვანე).

5-ნიტროფურანის ნაწარმები ანტიმიკრობული პრეპარატებია, მოქმედებენ მიკროორგანიზმებზე, რომლებიც სულფანილამიდებისა და ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტულია. ქიმიური აგებულების შესაბამისად ამ ჯგუფის ცალკეული წარმომადგენელი რამდენადმე განსხვავდება სპექტრის მიხედვით.

ფურაცილინი მოქმედებს გრამდადებით და გრამუარყოფით მიკრობებზე (სტაფილოკოკები, სტრეპტოკოკები, დიზინტერიის, ნაწლავის, პარატიფის ჩხირები და სხვ.). გამოყენებულია გარეგან სახმარად, ჩირქოვანი და ანთებითი პროცესის პროფილაქტიკისთვის და სამკურნალოდ. კანის უმნიშვნელო დაზიანების დროს იყენებენ ფურაცილინის შემცველ სითხეს-ფუროპლასტს. მას შეიცავს აგრეთვე გარეგანად სახმარი მზა წამლის ფორმები.

ფურაზოლიდონი შეიცავს გვერდით ჯაჭვში ოქსაზოლიდონის ბირთვს და უფრო ეფექტურია გრამუარყოფითი მიკრობების, ტრიქომონებისა და ლამბლიების წინააღმდეგ. მისდამი განსაკუთრებული მგრძნობიარეა კუჭ-ნაწლავის ინფექციის გამომწვევი

მიკრობები. აკლებტოქსიკურია, მის მიმართ მიკრობები რეზისტენტობას ნელა გამოიმუშავებენ.

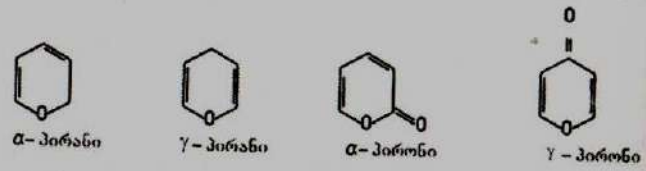
ფურაზოლიდონის მსგავსი აგებულებისაა ფურაზოლი, რომელსაც დამატებით გვერდით ჯაჭვში მორფოლინმეთილის ჯგუფი აქვს ოქსაზოლიდონის ბირთვთან შეკავშირებული, ეფექტურია გრამდადებითი მიკროორგანიზმების მიმართ, აგრეთვე თირკმლისა და საშარდე გზების ინფექციის დროს.

ფურაგინი გამოყენებულია აგრეთვე ოფთალმოლოგიურ პრაქტიკაში. სისხლში მაღალი კონცენტრაციის სწრაფად მისაღწევად ხმარობენ ფურაგინის ხსნად პრეპარატს კალიუმის მარილის სახით ე.წ. „სოლაფურს“.

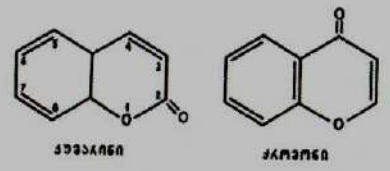
5-ნიტროფურანის ნაწარმი სამკურნალო საშუალებები შენახვისას მდგრადია. მიეკუთვნება ბ სიას. ინახავენ კარგად თავდახურულ ტარაში, სინათლისგან დაცულ ადგილას.

ბენზოპირანის ნაწარმები

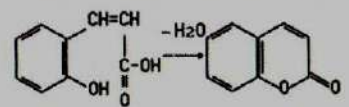
ექვსწევრიან ჟანგბადშემცველ ჰეტეროციკლებს მიეკუთვნება α-პირანი და γ-პირანი, რომელთაც არა აქვთ სამედიცინო მნიშვნელობა. მათი ნაწარმებიდან სამედიცინო თვალსაზრისით ყურადღებას იქცევს α- და γ-პირონები, რომლებიც, საწყისი ჰეტეროციკლებისგან განსხვავებით, α- და γ-მდგომარეობაში კარბონილის ჯგუფს შეიცავენ.



ბენზოლის ბირთვის α-პირონთან კონდენსაციით მიიღება ბენზო-α-პირონი, ანუ კუმარინი, ხოლო γ-პირონთან კონდენსაციით – ბენზო-γ-პირონი, ანუ ქრომონი.



კუმარინისა და ქრომონის ნაწარმებს დიდი მნიშვნელობა აქვს, ისინი გვხვდებიან ბუნებაში და ავლენენ მაღალ ფარმაკოლოგიურ აქტივობას. თვით კუმარინი 1820 წელს გამოყო ა. ფოგელმა მცენარე Diplteryx odorata-ს ნაყოფებიდან. ვ. პერკინის მიერ სინთეზის გზით მიღებისას დადგინდა, რომ იგი ო-ოქსიდარიჩინმჟავას ლაქტონია.



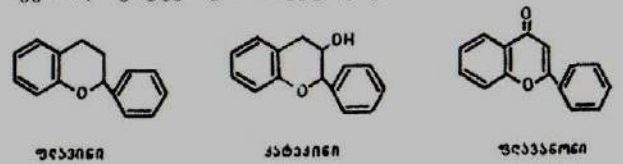
კუმარინები ფართოდ არის გავრცელებული მცენარეულ სამყაროში, პარკოსნების, ქოლგოსნებისა და სხვა ოჯახების წარმომადგენლებში. უკანასკნელ წლებში ისინი აღმოჩენილია მიკროორგანიზმებისა და ცხოველების ცხოველმყოფელობის პროდუქტებში.

მცენარეულ სამყაროში კუმარინების როლი არ არის სრულად შესწავლილი. ზოგიერთი მათგანი მცენარეთა ზრდის ინჰიბიტორია, ხოგი – მცენარეთა თესლის ზრდის სტიმულატორია.

განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს კუმარინების ანტიკოაგულანტური, სპაზმოლიზური და სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედება. XX საუკუნის 40-იან წლებში დაადგინეს, რომ მსხვილფეხა რქოსანი პირუტყვის სისხლის დენით სიკვდილი გამოწვეული იყო საკვებად გამოყენებული მცენარე ძიძოთი, რომელიც შეიცავდა დიკუმაროლს. ეს ფაქტი გახდა 4-ოქსიკუმარინის ნაწარმთა შექმნის საფუძველი, რომლებიც გამოყენებულია ანტიკოაგულანტურ საშუალებებად (ნეოდიკუმარინი, ფენპრომარონი, ნიტროფარინი).

ბენზო-γ-პირონები, ანუ ქრომონები გავრცელებულია მცენარეულ სამყაროში, განსაკუთრებით ფართოდ არის წარმოდგენილი ფლავონონების (4-ოქსი 2-ფენილქრომონი) სახით, რომლებსაც შეიცავს პიგმენტები, ე.წ. ანტოციანები, ისინი მცენარეთა ყვავილებს, ნაყოფს და ხილს დამახასიათებელ ფერს აძლევენ.

ფლავანის 3-ოქსი ნაწარმი ამ ჯგუფის ნივთიერებაა, მთრიმლავი თვისებები აქვს, და კატექინებს მიეკუთვნება.



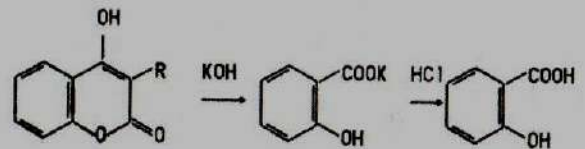
ქრომანული ნაერთებიდან სამედიცინო მნიშვნელობა აქვს ტოკოფეროლებს (E ჯგუფის ვიტამინები), ხოლო ფენილქრომანული ნაერთებიდან – ფლავონოიდებს (P ჯგუფის ვიტამინები), რუტინს და ქვერცეტინს.

კუმარინების ნაწარმებიდან სამედიცინო მნიშვნელობა აქვს 4-ოქსიკუმარინისა და ფუროკუმარინის ნაერთებს.

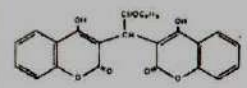
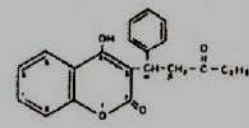
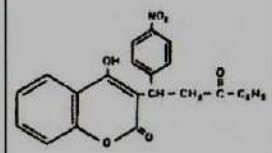
4-ოქსიკუმარინის ნაწარმებიდან სამედიცინო პრაქტიკაში გამოიყენება ნეოდიკუმარინი, ფეპრომარონი, ნიტროფარინი. ისინი ორგანიზმში შეყვანისას არღვევენ პროთრომბინის ბიოსინთეზის პროცესს, რითაც ანტიკოაგულიანტურ აქტივობას იჩენენ.

4-ოქსიდიკუმარინის ნაწარმი სამკურნალო საშუალებები ფიზიკური თვისებებით ერთმანეთის მსგავსია. ნეოდიკუმარინი და ფეპრომარონი თეთრი ან მოყვითალო – წვრილკრისტალური ფხვნილია, ხოლო ნიტროფარინი ღია ყვითელი კრისტალური ფხვნილია. ისინი პრაქტიკულად უხსნადია წყალში, მცირედ იხსნებიან ეთანოლში, ძნელად – აცეტონში. მოლეკულაში მჟავა ბუნების ჰიდროქსილის შემცველობის გამო ისინი იხსნებიან ტუტეთა ხსნარებში.

4-ოქსიკუმარინის ნაწარმი პრეპარატების იდენტიფიკაციისთვის მათ ალღობენ ტუტესთან. ამ დროს იხსნება ლაქტონური ბირთვი. მიღებული ნალღობის ცხელ წყალში გახსნით და გაფილტვრით ფილტრატში გადადის წარმოქმნილი სალიცილატი. ფილტრატის შემჟავებისას ნალექის სახით გამოიყოფა სალიცილმჟავა. ამ უკანასკნელის იდენტიფიკაციას ახდენენ ლღობის ტემპერატურის ან რკინის (III) ქლორიდთან რეაქციის მიხედვით.



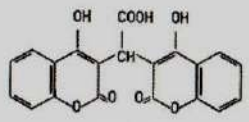
ოქსიკუმარინის ნაწარმთა სტრუქტურა და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Aethylis biscoumacetas-ეთილ ბისკოუმაცეტატი Neodicumarinum-ნეოდიკუმარინი, დი-(4-ოქსიკუმარინილ-3) მჟარმჟავის ეთილის ეთერი, პულენტანი		ძალიან მცირედ იხსნება წყალში, ძნელად აცეტონში, მცირედ 95%-იან ეთანოლსა და ეთერში	თეთრი წვრილკრისტალური უსუნო ფხვნილია. ლღობის ტემპ. 175-178°, λmax-312 ნმ
Phepromaronum- ფეპრომარონი, 3(α-ფენილ-β-პროპიონილ)-4-ოქსიკუმარინი		უხსნადია წყალში, ძნელად იხსნება აცეტონში, იზოპროპილის და 95%-იან ეთილის სპირტში	თეთრი ან მოყავისფრო კრისტალური, უსუნო ფხვნილია. λmax-313±2 ნმ, ლღ. ტემპ. 149-151°
Acenocumarol- აცენოკუმაროლი, Nitropharinum-ნიტროფარინი, 3(α-პარა-ნიტროფენილ-β-პროპიონილეთილ)-4-ოქსიკუმარინი ანუ სინკუმარი		უხსნადია წყალში, ძალიან მცირედ იხსნება 95%-იან ეთანოლში	ღია ყვითელი ფერის, უსუნო კრისტალური ფხვნილია. λmax-312 ნმ, ლღ. ტემპ. 191-192°

4-ოქსიკუმარინების საერთო აღმომჩენი რეაქციაა დიაზოტირება, რისთვისაც პრეპარატს უმატებენ ტუტე არეში დიაზორეაქტივს (დიაზორეაქტივად გამოიყენება სულფანილმჟავა). 5 წუთის შემდეგ, გაცივებისას წარმოიქმნება ყვითელი შეფერადება, რომელიც 40 წუთის შემდეგ ნარინჯისფერში გადადის.

ნეოდიკუმარინისთვის სპეციფიკურია ეთერის ჯგუფის ჰიდროლიზი კონცენტრირებული გოგირდმჟავის არეში. ამ დროს მიიღება ჯერ

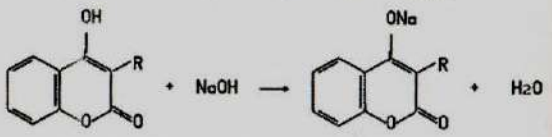
ყვითელი, ხოლო შემდეგ ნარინჯისფერი. მიღებული ხსნარის წყალში განზავებისას დიკუმაროლძმარმჟავის თეთრი ნალექი გამოიყოფა. ნალექის ტუტეში გახსნისას მიიღება ჩალისფერ-ყვითელი ხსნარი, ამიაკში გახსნისას კი – უფერო ხსნარი.



დიკუმაროლძმარმჟავა

4-ოქსიკუმარინის ნაწარმების იდენტიფიკაციისთვის იყენებენ ლღობის ტემპერატურას, ულტრაიისფერ და ინფრაწითელ სპექტრომეტრიას. ულტრაიისფერ უბანში მათ ახასიათებთ შთანთქმის ზოლი 290-350 და 210-270 ნმ სიგრძის ტალღათა ინტერვალში. ამ უბანში მათი შთანთქმის უნარი განპირობებულია პირანისა და ბენზოლის ბირთვებით. მათში სხვადასხვა რადიკალები ზეგავლენას ახდენენ ელექტრონული ღრუბლების სიმკვრივეზე, რაც, თავის მხრივ, გავლენას ახდენს შთანთქმის სპექტრის ხასიათისა და შთანთქმის მოლური კოეფიციენტის სიდიდეზე. ნეოდიკუმარინის სიწმინდის დასადგენად ტარდება გამოკვლევა ქლორიდების, სულფატების, მძიმე მეტალებისა და დი(4-ოქსიკუმარინილ-3) ძმარმჟავის მინარევების შემცველობაზე. ამ უკანასკნელს იკვლევენ თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფიული მეთოდით. ფენპრომარონის შემთხვევაში კი სინთეზის შუალედური პროდუქტის – 4-ოქსიკუმარინის მინარევის გამოკვლევას ახდენენ.

4-ოქსიკუმარინის ნაწარმი პრეპარატების რაოდენობრივი განსაზღვრა ტარდება ნეიტრალიზაციის მეთოდით აცეტონიან არეში.



ამავე მიზნით შეიძლება გამოიყენონ სპექტროფოტომეტრია ულტრაიისფერ უბანში.

ნეოდიკუმარინი, ფენპრომარონი და ნიტროფარინი არაპირდაპირი მოქმედების ანტიკოაგულანტური საშუალებებია. ისინი ეფექტს ავლენენ მხოლოდ ორგანიზმში შეყვანისას. თანამედროვე წარმოდგენით, ისინი

K ვიტამინის ანტაგონისტებია და აუცილებელია ღვიძლში პროთრომბინის წარმოსაქმნელად. ისინი მოქმედებენ ნელა და ხანგრძლივად, ახასიათებთ კუმულაცია. ნეოდიკუმარინს ნაკლები კუმულაციის უნარი აქვს და ნაკლებად ტოქსიკურია. ფენპრომარონი უფრო აქტიურია, მას მცირე დოზით უნიშნავენ, ვინაიდან დიდი კუმულაციური უნარი აქვს. მისი ანალოგია ნიტროფარინი.

ანტიკოაგულანტები სამედიცინო პრაქტიკაში გამოყენებულია ტაბლეტების სახით, მიეკუთვნება ა სიას, ინახავენ სინათლისგან და სინამისგან დაცულ ჰერმეტულად დახურულ ტარაში.

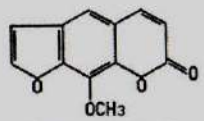
კუმარინისა და ფუროკუმარინის სხვადასხვა ფარმაკოლოგიური მოქმედების სამკურნალო საშუალებათა ძიება პერსპექტიულია.

მრავალი ბუნებრივი კუმარინი და ფუროკუმარინი ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებია, რომლებიც ორგანიზმზე მრავალმხრივ მოქმედებენ. ანტიკოაგულანტური მოქმედების გარდა, კუმარინები ავლენენ ვიტამინურ აქტივობას, დამამშვიდებელ, ნარკოზულ, ხოლო ზოგიერთი მათგანი ცენტრალური ნერვული სისტემის მასტიმულირებელ მოქმედებას იჩენს. ამინოკუმარინებს კი ანტიმიკრობული თვისება აქვს.

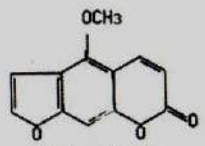
მედიცინისთვის განსაკუთრებით საინტერესოა ფუროკუმარინების ფოტომასენსიბილიზირებელი აქტივობა, რაც დამოკიდებულია ფურანის ბირთვის არსებობასა და ჩანაცვლებლის ხასიათზე. დადგენილია, რომ ფუროკუმარინების ზოგიერთ წარმომადგენლებს აქვთ სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედება.

ფუროკუმარინების ნაწარმებიდან მედიცინაში გამოიყენება ბეროქსანი, ამიფურინი და ფსორალენი. Puvalen – პუვალენი.

ბეროქსანი (Beroxanum) ფუროკუმარინის, ქსანტოტოქსინისა და ბერგაპტენის ნარევია:



ქსანტოტოქსინი
8-მეტოქსი-6,7-ფუროკუმარინი

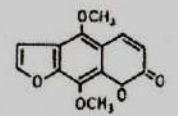


ბერგაპტენი
5-მეტოქსი-6,7-ფუროკუმარინი

აღნიშნული ფუროკუმარინები გამოყოფილია ქოლგოსნების ოჯახის წარმომადგენელთა თესლებიდან.

პრეპარატი თეთრი-მოყვითალო, უსუნო კრისტალური ფხვნილია, პრაქტიკულად არ იხსნება წყალში, მცირედ იხსნება სპირტში, ადვილად – ქლოროფორმში.

ამიფურინი (Ammifurinum) სამი ფუროკუმარინის, იზოპიმპინელინის, ბერგაპტენისა და ქსანტოტოქსინის ნარევია:

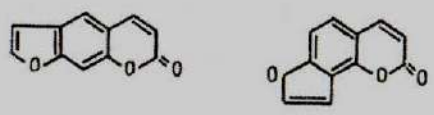


იზოპიმპინელინი / 5,8 დიმეტოქსი-6,7-ფუროკუმარინი /

იზოპიმპინელინი (5,8 დიმეტოქსი-6,7-ფუროკუმარინი) მიღებულია ქოლგოსნების ოჯახის წარმომადგენლის დიდი ამიის თესლებიდან.

ამიფურინი ღია ყვითელი ან მომწვანო ფერის უსუნო კრისტალური ფხვნილია, ხსნადობით ბეროქსანის მსგავსია.

ფსორალენი ორი იზომერული ფუროკუმარინის – ფსორალენისა და იზოფსორალენის ნარევია:



ფსორალენი

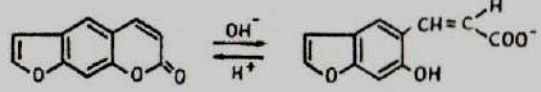
იზოფსორალენი

აღნიშნული ფუროკუმარინები გამოყოფილია პარკოსანი მცენარე – ფსორალეას ფესვებიდან და ნაყოფიდან.

ფსორალენი თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო კრისტალური, სუსტი არომატული სუნის ფხვნილია, რომელსაც ბეროქსანის მსგავსი ხსნადობა აქვს.

ფუროკუმარინების იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია სპექტროფოტომეტრია ულტრაიისფერ უბანში. ისინი ინტენსურად შთანთქავენ 240-270ნმ სიგრძის ტალღებს სპირტიან და ბუტიან ხსნარებში, ახასიათებთ ფლუორესცენცია. სპირტსა და ბუტეში

ხსნარების სინათლის შთანთქმის სპექტრები განსხვავებულია, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ბუტე არეში ლაქტონის რგოლი ირღვევა.



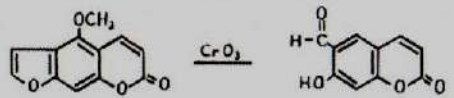
მჟავა არეში ფუროკუმარინების სპექტრი მათი სპირტხსნარების სპექტრის იდენტურია.

ფუროკუმარინებისთვის დამახასიათებელია შთანთქმის ზოლები სპექტრის ინფრაწითელ უბანში, 3170-3130 სმ$^{-1}$ სიგრძის ტალღების ინტერვალში. მეტოქსიჯგუფის შემცველი ნაერთებისთვის კი აღსანიშნავია დამატებითი ზოლები 2993-2976 და 2851-2836 სმ$^{-1}$ უბანში.

აღნიშნული ნაერთების ანალიზში გამოყენებულია აგრეთვე მასსპექტრომეტრული მეთოდი, რომელიც ფუროკუმარინების ნაწარმთა ერთმანეთისგან განსხვავების საშუალებას იძლევა.

ფუროკუმარინების იდენტიფიკაციისა და სიწმინდის განსაზღვრისთვის გამოიყენება ქაღალდსა და თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფიული მეთოდები. მათი წყალში მცირედ ხსნადობის გამო მოძრავ ფაზად იყენებენ ბენზინს, ხოლო უძრავ ფაზად – ეთილენგლიკოლს, რომლის 20%-იანი წყალხსნარით წინასწარ ჟღენთავენ ქაღალდს. გამოიყენება ნეიტრალური სისტემები: ქლოროფორმი – ბენზინი, ბენზოლი – ეთილაცეტატი, ბენზოლი – ეთერი და სხვ. გასამჟღავნებლად იყენებენ მათი ლუმინისცენციის უნარს ულტრაიისფერი სხივების ზემოქმედებით.

დამუშავებულია ფუროკუმარინების რაოდენობრივი განსაზღვრის ფოტოელექტროკოლორიმეტრიული მეთოდი, რომელიც დამყარებულია მჟანგავებთან ფურანის ბირთვის გახსნასთან დაკავშირებით წარმოქმნილი შეფერადებული პროდუქტების განსაზღვრაზე:



გამოიყენება აგრეთვე სპექტროფოტომეტრია სპექტრის ულტრაიისფერ უბანში.

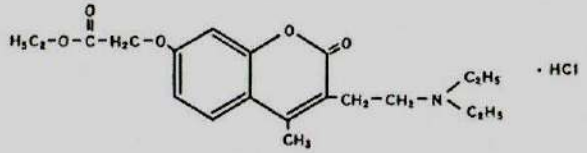
ფუროკუმარინების შემცველი სამკურნალო პრეპარატები – ბეროქსანი, ამიფურინი და ფსორალენი ახდენენ მელანინის წარმოქმნის სტიმულირებას კანის ულტრაიისფერი სხივებით დასხივებისას, მათ

იყენებენ როგორც ფოტომასენსიბილიზებელ პრეპარატებს, ულტრაიისფერ სხივებთან კომბინირებით. მკურნალობის დროს ისინი აღადგენენ კანის პიგმენტაციას ვიტილიგოს დაავადების დროს.

ინახავენ ნარინჯისფერ მინის ფლაკონებში, მშრალ, სინათლისგან, დაცულ ადგილას, მიეკუთვნებიან ბ სიას.

კუმარინების ნაწარმებიდან მედიცინაში გამოიყენება აგრეთვე კარბოკრომენი.

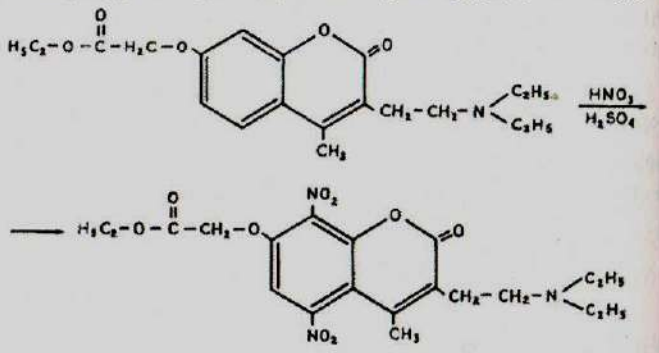
Carbocromenum – კარბოქრომენი, ინტერკორდინი.



3-(β-დიეთილამინოეთილ)-4-მეთილ-7 (კარბეტოქსიმეტოქსი)-2-ოქსო 1,2-ქრომენის) ჰიდროქლორიდია.

კარბოქრომენი თეთრი ფერის ფხვნილია, წყალში კარგად იხსნება, მცირედ იხსნება ორგანულ გამხსნელებში. მის წყალხსნარს აქვს სუსტი მჟავა რეაქცია.

იდენტიფიკაციისთვის გამოიყენება ნიტრირების რეაქცია, რომელშიც მონაწილეობს ბენზოლის ბირთვი ბიციკლური სისტემიდან.



მიღებული დინიტრონაწარმი იოლად აღდგება არომატულ ამინონაწარმამდე ჰეტეროციკლური ბირთვის შეუცვლელად, რომელიც იძლევა შეფერადებულ დიაზოსაღებავს.

ტუტე არეში გაცხელებისას გამოიყოფა დიეთილამინის სუნი.

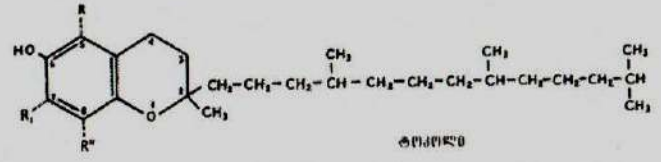
იდენტიფიკაციისთვის გამოიყენება სპექტროფოტომეტრია ულტრაიისფერ უბანში. აღნიშნული მეთოდი რაოდენობრივ ანალიზშიც გამოიყენება. პრეპარატის რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის მოწოდებულია ტიტრა უწყლო არეში.

კარბოკრომენი გამოიყენება გულის იშემიური დაავადებისა და სტენოკარდიის დროს. ინახება მშრალ, სინათლისგან დაცულ ადგილას. მიეკუთვნება ბ სიას.

ქრომანული ნაერთები – ტოკოფეროლები

ბენზო-γ-დიჰიდროპირანი, ანუ ქრომანი უდევს საფუძვლად ისეთ მნიშვნელოვან ბუნებრივ ნივთიერებათა ჯგუფს, რომელთაც ტოკოფეროლები ეწოდებათ. მათ E ვიტამინური აქტივობა ახასიათებს (E ჯგუფი) და გამრავლებისთვის აუცილებელი ფაქტორია. ტოკოფეროლებს შეიცავს ბუნებრივი ნედლეული, მცენარის მწვანე ნაწილი, ცხიმი, ხორცი, კვერცხის გული. მას ღებულობენ ხორბლის ან სიმინდის მარცვლის ჩანასახის ზეთიდან, რომელსაც წინასწარ გასაპნავენ. გაუსაპნავ ნაშთს (5%) გამოწვლილავენ ორგანული გამხსნელით, გამხსნელს ააქროლებენ და ნაშთიდან ტოკოფეროლს ასუფთავებენ აცეტონში ან მეთილის სპირტში – 10°-ზე გადაკრისტალებით შემდგომი ქრომატოგრაფირებით.

დღესდღეობით როგორც ბუნებრივი მასალიდან, ასევე სინთეზურად მიღებულია E ვიტამინური აქტივობის ნივთიერებათა ჯგუფი, რომლებიც ტოკოლის, ანუ 2-მეთილ (4^1, 8^1, 12^1, – ტრიმეთილტრიდეცილ)-6-ოქსი-ქრომანის ნაწარმებს მიეკუთვნებიან:



ტოკოფეროლები ერთმანეთისგან განსხვავდება მე-5, მე-7 და მე-8 მდგომარეობაში მეთილის ჯგუფების არსებობით, რაც მათ ბიოლოგიურ აქტივობას განსაზღვრავს. მაღალი ბიოლოგიური აქტივობით გამო-

ირჩევა α-ტოკოფეროლი (იხ. ცხრილი 73), რომელსაც ქრომანოლის ბირთვსი სამი მეთილის ჯგუფი აქვს. ტოკოფეროლებს ერთი მეთილის ჯგუფით თითქმის არა აქვთ აქტივობა. მათ აქტივობაზე გავლენას ახდენს აგრეთვე გვერდითი ჯაჭვის ბუნება. ფიტოლის რადიკალის სხვა რადიკალით შეცვლა ან გვერდით ჯაჭვში ნახშირბად-ატომების რიცხვის შემცირება იწვევს ვიტამინური აქტივობის დაქვეითებას ან სრულ დაკარგვას. მე-6 მდგომარეობაში არსებული ჰიდროქსილის ჯგუფი ასევე განსაზღვრავს მის ბიოლოგიურ აქტიურობას.

ცხრილი 73

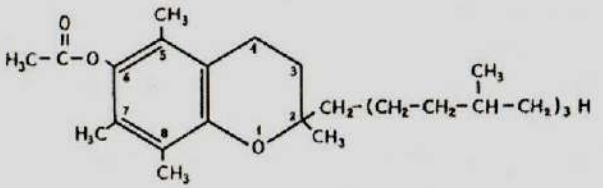
ტოკოლის მოლეკულაში მეთილის ჯგუფების მდებარეობასა და მის ვიტამინურ აქტივობას შორის დამოკიდებულება

ტოკოფეროლი	R	R'	R''	ვიტამინური აქტივობა, %
α-ტოკოფეროლი	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$	100
β-ტოკოფეროლი	$-CH_3$	–	$-CH_3$	40-50
γ-ტოკოფეროლი	–	$-CH_3$	$-CH_3$	8
ε-ტოკოფეროლი	$-CH_3$	$-CH_3$	–	50
δ-ტოკოფეროლი	–	–	$-CH_3$	1
η-ტოკოფეროლი	–	$-CH_3$	–	1

ტოკოფეროლების მოლეკულაში ოთხი ასიმეტრიული ნახშირბადია თითოეულ მათგანს აქვს ოპტიკური იზომერები და რაცემატები. ბუნებრივი ტოკოფეროლები მარცხნივ მბრუნავი იზომერებია.

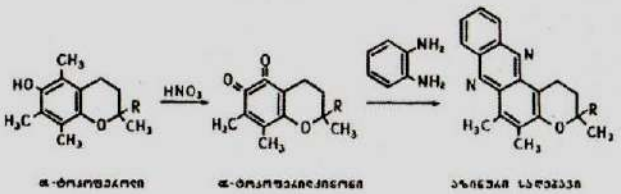
ყველა ტოკოფეროლი ღია ყვითელი ფერის გამჭვირვალე ზეთისებრი სითხეა არ იხსნება წყალში, იხსნება ქლოროფორმსა და ეთერში. მოლეკულაში ფენოლური ჰიდროქსილის შემცველობის გამო ტოკოფეროლები მინერალურ და ორგანულ მჟავებთან წარმოქმნიან რთულ ეთერებს. დადგენილია, რომ ეთერები (აცეტატები, სუქცინატები) ორგანიზმში ისაპნება და თავისუფალი ტოკოფეროლი წარმოიქმნება, ისინი მჟანგავებისადმი უფრო მდგრადია, ვიდრე ტოკოფეროლი, ამიტომ სამედიცინო მიზნით გამოიყენება ბიოლოგიურად აქტიური α-ტოკოფეროლის აცეტატი.

Tocopheroli acetas – ტოკოფეროლის აცეტატი ქიმიურად 6-აცეტოქსი-2,5,7,8-ტეტრამეთილ-2-(4,8,12, – ტრიმეთილტრიდეცილ) – ქრომანია.

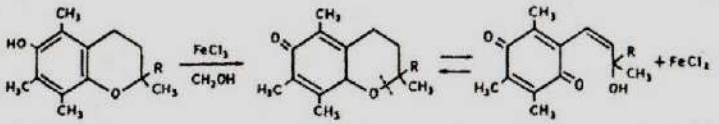


ტოკოფეროლის აცეტატი გამჭვირვალე, ბლანტი, ღია ყვითელი ფერის, სუსტი სუნის მქონე სითხეა, სინათლეზე იჟანგება და მუქდება, განსაკუთრებით მგრძნობიარეა ულტრაიისფერი სხივებისადმი.

მისი იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია სხვადასხვა მჟანგავი, რომელთა ბუნების მიხედვით მიიღება შეფერილი პროდუქტები: მაგალითად, აზოტმჟავასთან რეაქციით მიიღება ო-ტოკოფერილქინონი, რომელიც ო-ფენილენდიამინთან კონდენსაციით იძლევა მოწითალო-ნარინჯისფერი ფლუორესცენციის უნარის მქონე აზინურ საღებავს:



რკინის (III) ქლორიდით დაჟანგვისას პირანის რგოლი იხსნება და მიიღება ყვითელი ფერის α-ტოკოფერილქინონი:

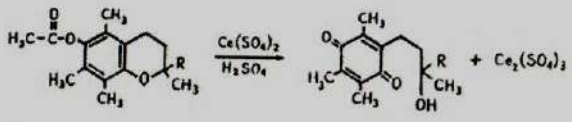


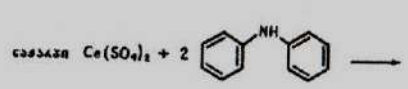
ბუტე არეში კალიუმის ფერიციანიდით დაჟანგვისას მიიღება შეფერადებული დი-α-ტოკოფერონი.

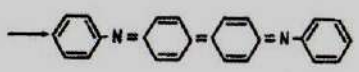
α-ტოკოფეროლის მოლეკულას ქრომოფორული ჯგუფების შემცველობის გამო აქვს შთანთქმის მაქსიმუმი 285 ნმ სიგრძის ტალღაზე.

ფარმაკოპეის სტანდარტი ითვალისწინებს პრეპარატის კეთილხარისხოვნების განსაზღვრას რეფრაქტომეტრული მეთოდით. გარდატეხის მაჩვენებლის ინტერვალური მნიშვნელობა 1,4960-დან 1,4985-მდე ფარგლებშია.

რაოდენობრივად განსაზღვრავენ ცერიმეტრიული მეთოდით (ფარმაკოპეის მიხედვით) ინდიკატორ დიფენილამინის თანაობისას:







ფოტოელექტრიული (პოლარო-ისტური ფუნქციური)

α-ტოკოფეროლის აცეტატის რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის გამოყენებულია ფოტოკოლორიმეტრიული მეთოდი, რომელიც დამყარებულია ჟანგვით რეაქციებზე; ბიოლოგიური მეთოდით ადგენენ ვიტამინურ აქტივობას.

E ვიტამინს დიდი მნიშვნელობა აქვს ორგანიზმის ცხოველმყოფელობისთვის, გარდა იმისა, რომ იგი გამრავლების ფაქტორია, მას წარმატებით იყენებენ კუნთოვანი დისტროფიის, ნერვული და სხვა დაავადებების დროს. სამრეწველო მასშტაბით გამოდის 5, 10 და 30%-იანი ზეთხსნარები, დრაჟეს ან კაფსულების სახით.

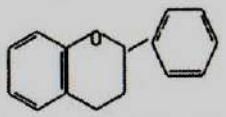
ვინაიდან ულტრაიისფერი სხივები შლის პრეპარატს, მას ინახავენ სინათლისგან დაცულ გრილ ადგილას, მუქი ფერის ქილებში.

ტოკოფეროლებს ადვილად დაუანგვის უნარის გამო, ხმარობენ ანტიოქსიდანტებად. იყენებენ კაროტინოიდების, ა-ვიტამინის და სხვა არამდგრადი ნივთიერების კონსერვაციისთვის. ტოკოფეროლების ჟანგვის პროდუქტი α-ტოკოფერილქინონი მისი ანტივიტამინია. იგი E ვიტამინის სტრუქტურული ანალოგია. ამასთან, ცნობილი E ვიტამინის

ანტაგონისტები, რომლებიც მისი სტრუქტურული ანალოგები არ არიან. ესენია უჯერი ცხიმები და ცხიმოვანი მჟავები, ო-კრეზოლის ეთერები, სულფანილამიდური პრეპარატები და სხვ.

ფენილქრომანული ნაერთები – ფლავონოიდები

ქიმიური აგებულებით ფლავანოიდები ქრომანის (დიჰიდრობენზო-γ-პირანი) ნაწარმებია, მასში მე-2 მდგომარეობაში ჩანაცვლებულია ბენზოლის ბირთვი. მიღებულ ტრიციკლურ სისტემას ფლავანი ეწოდება.



2-ფენილ ქრომანი, ანუ ფლავანი

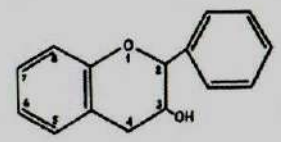
ბუნებაში ფლავანის ნაერთები გავრცელებულია ოქსინაწარმების სახით. მათ პოლიფენოლური ბუნება აქვთ, ისინი P ვიტამინურ აქტივობას ამჟღავნებენ. კერძოდ, ისინი ამცირებენ კაპილარების განვლადობას, ანიჭებენ მათ ელასტიკურობას და ასკორბინმჟავას ეფექტურობას განსაზღვრავენ.

ფლავანოიდები ფართოდ არის გავრცელებული მცენარეულ სამყაროში, უმთავრესად ასკილის, ციტრუსების, თურქული კაკლის უმწიფარ ნაყოფებში, შავი მოცხარის, ჩაის მწვანე ფოთლებში, ურძენსა და სხვა ნაყოფებში.

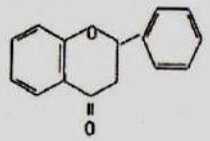
მათ მიეკუთვნება ქიმიურ ნაერთთა დიდი ჯგუფი, რომლებიც ფარმაკოლოგიური და სტრუქტურული ანალოგები არიან და ავლენენ ვიტამინურ აქტივობას, ამიტომ მათ P ვიტამინის ჯგუფში აერთიანებენ.

ფლავანის ნაწარმი P ვიტამინური აქტივობის ნივთიერებანი ქიმიური სტრუქტურის მიხედვით შემდეგ ჯგუფებში ერთიანდებიან:

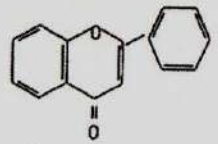
1. კატექინები, ანუ ფლავანის 3-ოქსო ნაწარმები



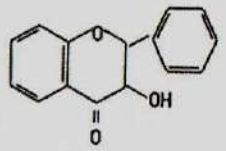
2. ფლავანონები, ანუ 4-ოქსიფლავანის ნაერთები



3. ფლავანები, ანუ 2,3-დჰიდროფლავანის ნაწარმები



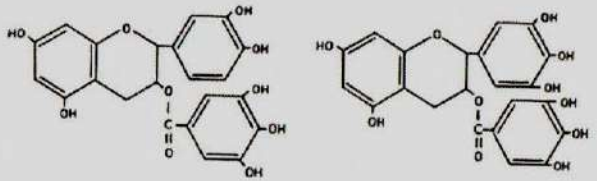
4. ფლავონოლები, ანუ 3-ოქსოფლავონის ნაწარმები



ფლავანოიდები ბუნებაში გავრცელებულია თავისუფალი ან ვალი კოზიდებში შეკავშირებული სახით.

სამედიცინო მიზნით გამოყენებული P ვიტამინის პრეპარატები ორ ჯგუფად იყოფა: სამკურნალო მცენარეული ნედლეულიდან გამოყო ფილი ჯამური პრეპარატები და ინდივიდუალური ბუნებრივი ქიმიური ნივთიერებები, როგორიცაა რუტინი და ქვერცეტინი.

პრაქტიკულად ჯამურ პრეპარატს დებულობენ მრეწველობისთვის გამოუსადეგი ჩაის ფოთლებიდან, ექსტრაქციით და შემდგომი გასუფთავებით მიიღებენ კატექინების ჯამს (90% გამოსაელიანობით). იგი მოყვითალო-მომწვანო ამორფული ფხვნილია, მწარე გემო აქვს, იხსნება წყალსა და სპირტში. ძირითადად შედგება 4 ნივთიერებისგან: L ეპიკატექინის, L ეპიკატექინგალატის, L ეპიგალოკატექინის, L ეპიგალოკატექინგალატისგან.



აღნიშნულ ნაერთთა ჯამს უწოდებენ ჩაის ფოთლებიდან მიღებულ P ვიტამინს.

კატექინების იდენტიფიკაციისთვის იყენებენ რკინის (III) ქლორიდთან რეაქციას. წარმოიქმნება მრავალატომიანი ფენოლების დამახასიათებელი მწვანე შეფერილობა. ასევე კატექინები ქლორწყალბადმჟავას თანაობისას ვანილინთან იძლევიან ჟოლოსფერს, ხოლო დიაზონიუმის მარილებთან შეფერილ მონო– და ბისაზოსაღებავებს, პრეპარატში ფლობაფენის აღმოჩენისას მას აცხელებენ კონცენტრირებულ ქლორწყალბადმჟავასთან, გამოიყოფა წითელი ფერის ნალექი.

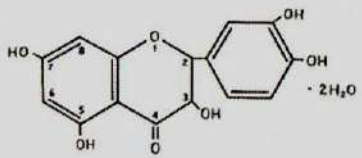
ჩაის ფოთლების კატექინების რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის იყენებენ იდენტიფიკაციის ფერად რეაქციებზე დაფუძნებულ ფოტოკოლორიმეტრიულ მეთოდს.

როგორც პოლიფენოლური ბუნების ნაერთები, კატექინები მგრძნობიარეა სინათლისა და მჟანგავებისადმი, ამიტომ პრეპარატს ინახავენ ჰერმეტულად თავდახურულ ქილებში სინათლისგან დაცულ ადგილას.

კატექინების ბიოლოგიური აქტივობის შესწავლით დადგინდა, რომ კაპილარების ელასტიკურობასა და განვლადობაზე გავლენას ახდენს L ეპიკატექინი და L ეპიკატექინგალატი. L ეპიგალოკატექინი და L ეპიგალოკატექინ-გალატი არ მოქმედებს სისხლძარღვთა კედლებზე. მაგრამ აქვეითებს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციას და ამით ხელს უწყობს ორგანიზმში ნივთიერებათა ცვლის ნორმალიზაციას. პრეპარატს, ჩვეულებრივ, უნიშნავენ ასკორბინმჟავასთან ერთად.

P ვიტამინური აქტივობა ახასიათებს ფლავონოლების ნაწარმების ქვერცეტინს და მის შემცველ გლიკოზიდს – რუტინს.

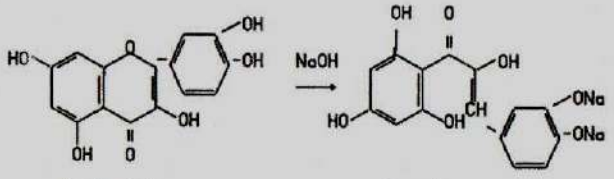
Quercetinum – ქვერცეტინი



ქვერცეტინი ქიმიურად 3, 5, 7, 3′, 4′, ჰენტაოქსიფლავონია. იგი გლიკოზიდ რუტინის აგლიკონია. ფიზიკურად ყვითელი, უსუნო, უგემო, კრისტალური ფხვნილია, პრაქტიკულად უხსნადია წყალში, ფენოლური ჰიდროქსილების შემცველობის გამო იხსნება ტუტეთა ხსნარებში.

ქვერცეტინის იდენტიფიკაციას ახდენენ ფენოლური ჰიდროქსილების მიხედვით რკინის (III) ქლორიდთან რეაქციით, მიიღება ორატომიანი ფენოლების დამახასიათებელი მუქი მწვანე შეფერილობა.

როგორც ფლავანოიდი, ტუტე არეში გარდაიქმნება ქალკონად პირანის რგოლის გახსნის გამო და მიიღება მოყვითალო-ნარინჯისფერი შეფერილობა.



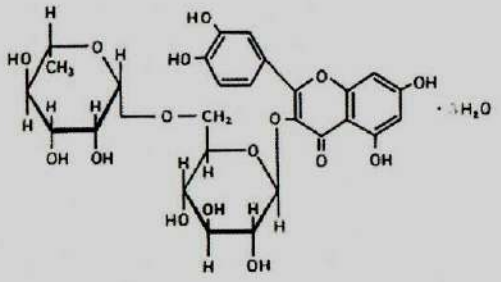
ქვერცეტინი ქალკონი

რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის რეკომენდებულია სპექტროფოტომეტრიული მეთოდი ულტრაიისფერ უბანში, ასევე ფოტოელექტროკოლორიმეტრიული მეთოდი, დამყარებული ტუტესთან შეფერადებული პროდუქტების წარმოქმნის რეაქციაზე.

გამოიყენება ფხვნილისა და 0,02 გ-იანი ტაბლეტების სახით, მას შეიცავს აგრეთვე ქვერსალინის ტაბლეტები ацეტილსალიცილმჟავასთან ერთად. ამცირებს ацეტილსალიცილმჟავას არასასურველ ზეგავლენას კუჭ-ნაწლავის ლორწოვანის კაპილარებზე.

Rutosidum – რუტოზიდი

Rutinum – რუტინი (ქვერცეტინის 3-რუტინოზიდი)



რუტინი ქიმიურად 3-რამნოგლიკოზიდ-3,5,7,3′,4′–პენტაოქსიფლავონია. იგი მიეკუთვნება გლიკოზიდებს. მის შაქროვან ნაწილს

შეადგენს დისაქარიდი, რომელიც, თავის მხრივ შეიცავს D გლუკოზასა და L რამნოზას. აგლიკონია – ქვერცეტინი.

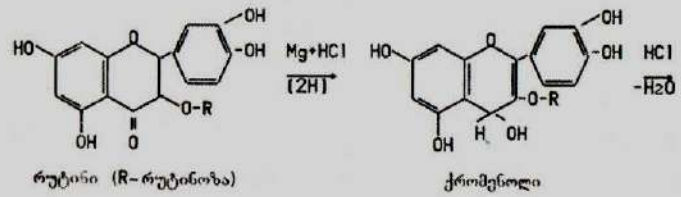
რუტინი ფართოდ არის გავრცელებული მცენარეულ სამყაროში. მას შეიცავს ევკალიპტის, იაპონური სოფორას, მუხუდოს მწვანე ნაწილი.

მცენარეული ნედლეულიდან რუტინის გამოყოფაზე მუშაობდა ნ. ვალიაშკო, ხოლო მისი სტრუქტურა დაადგინა 1927 წელს ა. პერკინმა. მისი P ვიტამინური აქტივობა და სამედიცინო მიზნით გამოყენება შეისწავლეს 1944 წელს.

რუტინის მისაღებად იყენებენ ბუნებრივ ნედლეულს, კერძოდ მუხუდოს მწვანე ნაწილს. დაქუცმაცებული მასალიდან გლიკოზიდს გამოყოფენ წყლით და შემდგომ გაასუფთავებენ. მაქსიმალური გამოსავლიანობა 6%-ს შეადგენს. ნ. ბრეობრაჟენსკიმ და მისმა თანამშრომლებმა დაამუშავეს აგრეთვე რუტინის მიღების სამრეწველო ხერხი (1962 წ.).

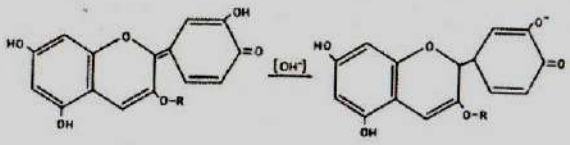
ფარმაკოპეის პრეპარატი მომწვანო-ყვითელი წვრილი კრისტალური, უსუნო და უგემო ფხვნილია, უხსნადია წყალსა და ორგანულ გამხსნელებში, ფენოლური ჰიდროქსიდების შემცველობა განაპირობებს მის ხსნადობას ტუტეთა ხსნარებში.

პოლიფენოლური ბუნების გამო ქვერცეტინი რკინის (III) ქლორიდთან იძლევა დამახასიათებელ მუქ-მწვანე შეფერადებას, ქვერცეტინის აგლიკონი ტუტე არეში წარმოქმნის ქალკონს, რის გამოც ხსნარი მოყვითალო-ნარინჯისფრად იფერება. კარბონილის ჯგუფისა და ორმაგი ბმების არსებობის გამო რუტინის აგლიკონ ქვერცეტინის პირანის რგოლი აღდგება ატომური წყალბადით. აღდგენა ხორციელდება მჟაუე არეში და მიიღება დამახასიათებელი წითელი ფერის ციანინქლორიდი. აღნიშნული რეაქცია მოწოდებულია ფარმაკოპეის მიერ რუტინის იდენტიფიკაციისთვის. შეფერადება ინტენსიური ხდება ტუტის დამატებისას ნეიტრალურ რეაქციამდე:

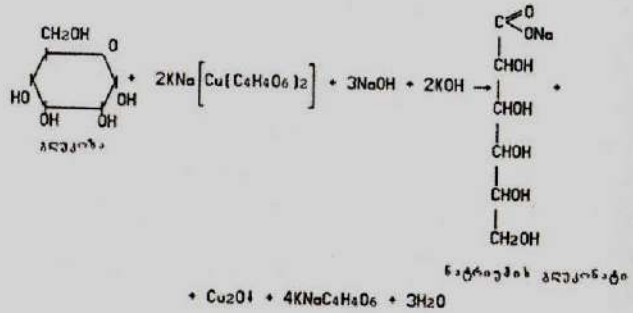


რუტინი (R–რუტინოზა) ქრომენოლი

ტუტის ჭარბი რაოდენობით დამატებისას ოქსიქინონი გარდაიქმნება მარილად, რომელიც დისოცირდება და ხსნარი ცისფრად შეფერადდება.



როგორც გლიკოზიდი, გაცხელებისას რუტინი მჟავა არეში განიცდის პიდროლიზს. გამოყოფილი გლუკოზა აღმდგენელი თვისების გამო გაცხელებისას ფელინგის რეაქტივს აღადგენს სპილენძის ქვეჟანგამდე, რის გამოც მიიღება აგურისფერ-წითელი ნალექი.



პრეპარატის იდენტიფიკაციის, სიწმინდისა და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეა იყენებს სპექტროფოტომეტრიას. განსაზღვრა ხორციელდება 259 და 362,5 ნმ სიგრძის ტალღებზე. აღნიშნულ ტალღებზე ოპტიკური სიმკვრივეების ფარდობით რაოდენობრივად განსაზღვრავენ ქვერცეტინის შემცველობას რუტინში.

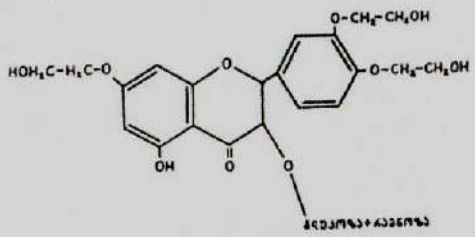
რუტინის რაოდენობრივ განსაზღვრას ახდენენ აგრეთვე ფოტოელექტრო-კოლორიმეტრიული მეთოდით, რომელიც დამყარებულია ზემოაღწერილ ფერად რეაქციებზე. პრეპარატი ავლენს P ვიტამინურ აქტივობას – ამცირებს სისხლძარღვთა განვლადობას, მათ ელასტიკურსა და მდგრადს ხდის.

პოლიფენოლური ბუნების გამო რუტინი მგრძნობიარეა მჟანგაგებისადმი, ამიტომ ინახავენ კარგად თავდახურულ ქილებში, სინათლისგან დაცულ ადგილას.

რუტინის ნახევრად სინთეზური ნაწარმია ვენორუტონი P_4 ვიტამინი.

Venoruton – ვენორუტონი

იგი 3', 4' და 7– (β-ოქსიეთილ) რუტინოზიდების ნარევის ჯამია, მისი ზოგადი ფორმულაა:



ვენორუტონი (ტროქსევაზინი) გამოყენებულია რუტინის მსგავსად, ახასიათებს აგრეთვე ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება, ხმარობენ ვენების ვარიკოზული გაგანიერების, ტრომბოფლებიტისა და სხვა დაავადებების დროს.

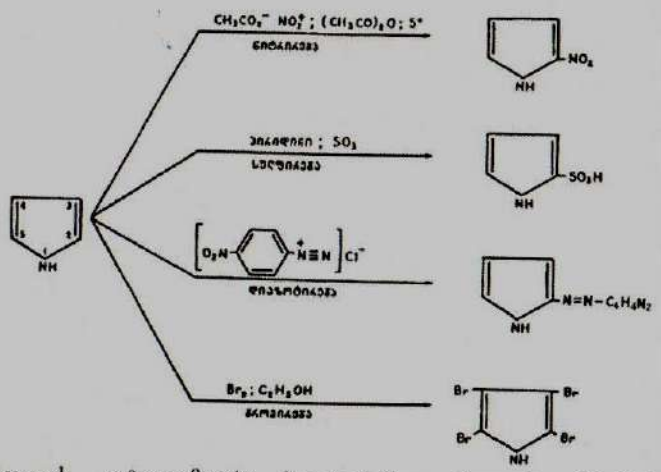
აზოტშემცველი ჰეტეროციკლები

პიროლი აზოტშემცველი ხუთწევრიანი ჰეტეროციკლია. იგი სტრუქტურით ემსგავსება ფურანს.

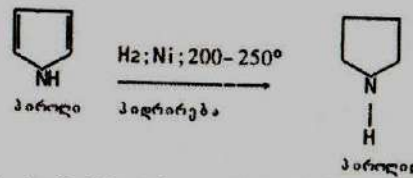


აზოტის საკუთარი გაუზიარებელი ელექტრონული წყვილი, რომელიც აზოტშემცველ ორგანულ ნაერთებში, ჩვეულებრივ ავლენს ფუძე თვისებას, პიროლში განიცდის ბირთვის დრუბლის გაელენას, ამის გამო პიროლი კარგავს პროტონის შეკავების უნარს და ავლენს ძლიერ სუსტ ფუძე თვისებას. იმინური წყალბადის შემცველობის გამო პიროლი ამჟღავნებს სუსტ მჟავა თვისებას, რის გამოც ტუტე ლითონებთან იძლება მარილებს, მეორეს მხრივ, ბირთვში ორი II ბმა ხრდის ელექტრონული ღრუბლის სიმკვრივეს, მოლეკულა იძენს

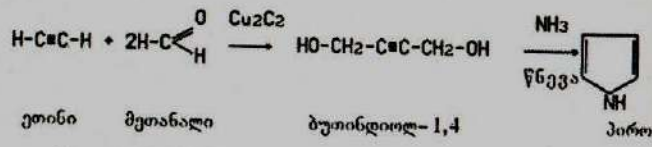
არომატულობას და აქტიურად მონაწილეობს ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციებში:



პიროლის კატალიზური ჰიდრირებით მიიღება მნიშვნელოვანი პროდუქტი – პიროლიდინი.

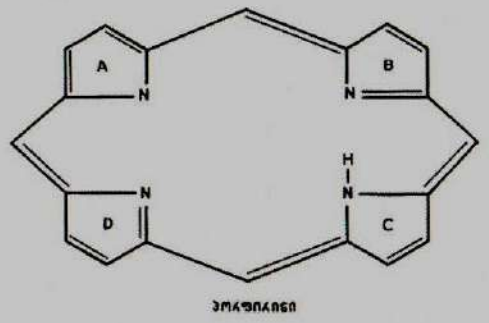


პიროლი შედის ქვანახშირის კუპრის შემადგენლობაში; მრეწველობაში მას ღებულობენ კუპრის ფრაქციული გამოხდით. პიროლის სინთეზის რამდენიმე ხერხი არსებობს. ერთ-ერთი მათგანის სქემა ასეთია:



პიროლი შედის ბუნებრივი მაკროციკლური ნაერთების შემადგენლობაში ბიოლოგიური და სამედიცინო თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია ქლოროფილი, ჰემოგლობინი, რომელთა მოლეკულაში არსებული პორფირინული სისტემის ძირითადი შემადგენელი ნაწილია პიროლი. პორფირინის სტრუქტურას ქმნის პიროლის ოთხი ბირთვი,

რომლებიც მე-2 და მე- 5 მდგომარეობაში მეთილენური (=C-) ჯაჭვებით არიან შეკავშირებული. პორფირინის 4 პიროლის აზოტი ქლოროფილში კომპლექსურადაა შეკავშირებული მაგნიუმთან, ხოლო ჰემოგლობინში – რკინასთან, პორფირინს შეიცავს თავის სტრუქტურაში ციანკობალამინი (B_{12} ვიტამინი), რომელშიც ციანკობალტთანაა კომპლექსურად შეკავშირებული. პიროლის ბირთვებს შეიცავს ნაღვლის პიგმენტებიც, რომლებიც, როგორც ვარაუდობენ, წარმოიქმნებიან ჰემოგლობინის დესტრუქციით და ამ უკანასკნელის მსგავსი შედგენილობა აქვს.

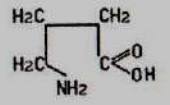


პორფირინი

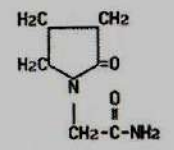
პიროლიდინის ნაწარმები

პიროლის მონოციკლური ნაწარმები სამკურნალო მიზნით არ გამოიყენება. პიროლის ჰიდრირების პროდუქტი – პიროლიდინი დაედო საფუძვლად ფსიქოტროპული პრეპარატების ახალ ჯგუფს, რომელთა პირველი წარმომადგენელია პირაცეტამი, ანუ ნოოტროპილი.

პირაცეტამის სინთეზის საფუძველი გახდა γ-ამინოერბომჟავასთან მისი სტრუქტურული მსგავსება და იგი შეიძლება განვიხილოთ, როგორც ამ ამინომჟავის ციკლური ანალოგი.

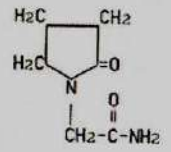


γ-ამინოერბომჟავა



პირაცეტამი

Pyracetamum – პირაცეტამი, ნოოტროპილი



პირაცეტამი ქიმიურად 2-ოქსი-1-პიროლიდინილაცეტამიდია.

პირაცეტამი თეთრი უსუნო კრისტალური ფხვნილია, ადვილად იხსნება წყალში, იხსნება ეთანოლში, მცირედ – ქლოროფორმში, პრაქტიკულად უხსნადია ეთერში.

პრეპარატის ტუტის ხსნართან გაცხელებით გამოიყოფა ამიაკი. იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია დამახასიათებელი ლღობის ტემპერატურა – 151-155°.

მოლეკულაში ქრომოფორული ჯგუფების შემცველობის გამო პირაცეტამს აქვს შთანთქმა ს მაქსიმუმები 230-250 ნმ სიგრძის ტალღების დიაპაზონში.

პირაცეტამის რაოდენობრივი განსაზღვრა როგორც სუბსტანციაში, ისე წამლის ფორმაში ხდება აზოტის შემცველობის მიხედვით კიელდალის მეთოდით.

იგი გამოიყენება შემოგარსული 0,2 გ-იანი ტაბლეტების სახით და 20%-იანი ხსნარის სახით ამპულებში. მიეკუთვნება ბ სიას.

პრეპარატი ბიოგენური წარმოშობის ნივთიერების – γ-ამინოერბომჟავის მსგავსი მოქმედებისაა, აუმჯობესებს ტვინში სისხლის მიმოქცევისა და ცვლის პროცესებს, აღადგენს ტვინის დარღვეულ ფუნქციებს (მეხსიერებას, მეტყველებას და სხვ.), გამოიყენება ნევროლოგიურ და ფსიქიატრიულ პრაქტიკაში.

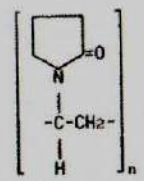
γ-ამინოერბომჟავასთან სტრუქტურული და ფარმაკოლოგიური მსგავსების მიუხედავად, ორგანიზმში პირაცეტამი აღნიშნულ ამინომჟავად არ გარდაიქმნება. იგი პრაქტიკულად არ განიცდის ბიოტრანსფორმაციას, ორგანიზმიდან გამოიყოფა თირკმლებით.

სამედიცინო დანიშნულების პოლიმერი – პოლივინილპიროლიდონი

დარღვეული ჰემოდინამიკის აღსადგენად იხმარება ე.წ. პლაზმის შემცვლელი ხსნარები. დანიშნულების მიხედვით ეს ხსნარები რამდენიმე ჯგუფად იყოფა: 1. ჰემოდინამიკური. 2. დეზინტოქსიკაციური და 3. ელექტროლიტური წონასწორობის აღსადგენი ხსნარები.

უკანასკნელ ხანს პლაზმის შემცვლელ და დეტოქსიკაციურ საშუალებად პოლიგლუკინთან და რეოპოლიგლუკინთან ერთად წარმატებით გამოიყენება უფრო მაღალი მოლეკულური მასის მქონე პოლიმერი – პოლივინილპიროლიდონი, ჰემოდეზის და ენტეროდეზის სახით.

პოლივინილპიროლიდონი



ჰემოდეზი (Haemodesum) – 6%-იანი პოლივინილპიროლიდონია (ფარდობითი მოლეკულური მასით 12.600±2700) და Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^- იონების შემცველი წყალხსნარი. იგი გამჭვირვალე ქვითელი სითხეა, ფარდობითი სიბლანტე – 1,5 – 2,1, pH 5,2 – 7,0 ფარგლებშია.

ჰემოდეზის შემადგენლობაში გამოყენებული პოლივინილპიროლიდონი თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო, სუსტი სპეციფიკური სუნის ფხვნილია, იხსნება წყალში, ეთანოლში, ქლოროფორმში, პრაქტიკულად უხსნადია ეთერში, ჰიგროსკოპულია.

იდენტიფიკაციისთვის პრეპარატის წყალხსნარს უმატებენ იოდის ხსნარს, წარმოიქმნება მოწითალო-მოყავისფრო შეფერილობა. რეფრაქტომეტრისა და ვისკოზომეტრის გამოყენებით საზღვრავენ საშუალო მოლეკულურ მასას.

სახელმწიფო სტანდარტით გათვალისწინებულია პრეპარატში ვინილპიროლიდინისა და 45.000-ზე მეტი მოლეკულური მასის მქონე

მინარევების განსაზღვრა, აგრეთვე ტოქსიკურობასა და პიროგენობაზე გამოკვლევა.

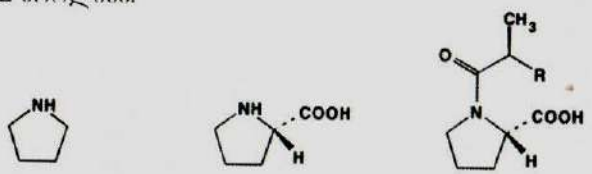
პოლივინილპიროლიდონს ინახავენ მშრალ, სინათლისგან დაცულ ადგილას 10-30° ტემპერატურაზე.

ჰემოდეზის მოქმედების მექანიზმი განპირობებულია დაბალმოლეკულური პოლივინილპიროლიდონის უნარით შეიკავშიროს სისხლში არსებული ტოქსინები და სწრაფად გამოყოს ისინი ორგანიზმიდან თირკმლების მეშვეობით.

პოლივინილპიროლიდონის სუბსტანცია ენტეროდეზის (Enterodesum) სახელწოდებით გამოიყენება პერორალური გზით მხოლოდ მოზრდილებში, კუჭ-ნაწლავის მწვავე ინფექციური დაავადებებისა და საკვებით ინტოქსიკაციების შემთხვევაში. ენტეროდეზი იკავშირებს ტოქსინებს და გამოყოფს ნაწლავების მეშვეობით.

პროლინის ნაწარმები

XX საუკუნის 80-იან წლებში სინთეზირებული იქნა ანგიოტენზინ მაკონვერტირებული ფერმენტის ინჰიბიტორები, რომელსაც აღმოაჩნდათ ანტიჰიპერტენზიული მოქმედება. მათგან ფართო გამოყენება ჰპოვა პიროლიდინის ნაწარმებმა: კაპტოპრილმა და ენალაპრილმა. მათი ქიმიური სტრუქტურის საფუძველია ამინომჟავა პროლინი – 2-მეთილ-პროპიონილ-L-პროლინი:



პიროლიდინი პროლინი

კაპტოპრილი – პირველი სინთეზური გოგირდშემცველი ანგიოტენზინმაკონვერტირებელი ფერმენტის ინჰიბიტორია. ენალაპრილი კაპტოპრილისაგან განსხვავდება იმით, რომ უფრო რთული ქიმიური სტრუქტურა აქვს და აგრეთვე მის სტრუქტურაში არ არის მერკაპტოჯგუფი.

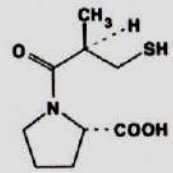
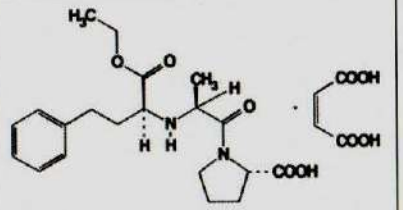
ენალაპრილი ორგანიზმში განიცდის ჰიდროლიზს, წარმოიქმნება კაპტოპრილი, რომელიც ახდენს ფერმენტის ინჰიბირებას.

პროლინის ნაწარმები თეთრი კრისტალური ნივთიერებებია, დამახა-სიათებელი სუნით.

თვისებრივი და რაოდენობრივი ანალიზისათვის იყენებენ სპექტრო-ფოტომეტრიულ მეთოდს, სტანდარტულ ნიმუშთან შედარებით.

ცხრილი 73ა

პროლინის ნაწარმების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	თვისებები
Captopril-კაპტოპრილი, კაპოტენი 1-[(2S)-3-მერკაპტო-2-მეთილპროპიონ]-L-პროლინი		თეთრი კრისტალური ფხვნილია, დამახასიათებელი სუნით, იხსნება წყალში, ეთანოლში, ქლოროფორმში, λmax-212 ნმ
Enalapril maleas-ენალაპრილის მალეატი 1-[N-[(S)-1-კარბოქსი-3-ფენილ-პროპილ]-L-ალანინ-L-პრილინ-1'- ეთილ ეთერის მალეატი		თეთრი კრისტალური ფხვნილია, იხსნება წყალში, ეთანოლში, მეტანოლში, დიმეთილ ფორმამიდში

კაპტოპრილისა და ენალაპრილის სტანდარტიზაციისა და ანალიზისათვის ფარმაკოპეა იყენებს ქრომატოგრაფიულ მეთოდებს, კერძოდ: სორბენტის თხელ ფენაზე და მაღალეფექტურ სითხოვან ქრომატოგრაფიას.

რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის იყენებენ სპექტროფოტომეტრიულ მეთოდს, სტანდარტული ნიმუშების თანაობისას. კაპტოპრილი და ენალაპრილი გამოიყენება ჰიპერტონული დაავადებების დროს.

ინახება სინათლისაგან მოფრთხილებით სია ბ-ს მიხედვით.

პიროლის მაკროციკლური ნაწარმებიდან მნიშვნელოვანია ციანკობალამინი, ანუ B_{12} ვიტამინი. იგი პირველად 1948 წელს გამოყვეს ღვიძლის ექსტრაქტისგან რიკსმა და თანამშრომლებმა აშშ-ში და პარალელურად სმიტმა და თანამშრომლებმა ინგლისში. ამ შრომებს წინ უძღოდა ის ფაქტი, რომ ჯერ კიდევ 1926 წლიდან ღვიძლის ექსტრაქტს იყენებდნენ ავთვისებიანი ანემიის დროს. გამოყოფილ მუქი წითელი ფერის კრისტალურ ნივთიერებას აღმოაჩნდა მაღალი თერაპიული ეფექტურობა ამ დაავადების საწინააღმდეგოდ, ამიტომ მას ანტიანემიური ფაქტორი, ანუ B_{12} ვიტამინი უწოდეს.

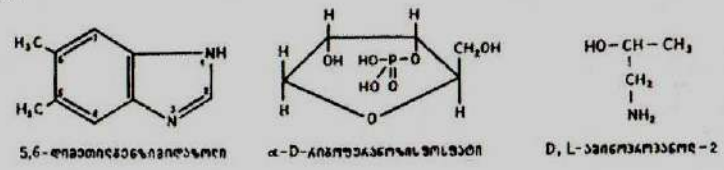
ბუნებაში ციანკობალამინის სინთეზი მიკროორგანიზმების მიერ ხორციელდება. ცხოველთა ორგანიზმებში მისი ბიოსინთეზი ხდება ნაწლავების მიკროფლორით, შემდეგ კი გროვდება ღვიძლსა და თირკმლებში. განსაკუთრებით გროვდება ის თევზებში. მცენარეულ ორგანიზმებში B_{12} ვიტამინი არ სინთეზდება.

B_{12} ვიტამინის ბიოსინთეზი მიკროორგანიზმების მიერ შეიძლება განხორციელდეს ხელოვნურად სხვადასხვა საკვებ ნიადაგზე. აღმოჩნდა, რომ ზოგიერთ აქტინომიცეტსა და ბაქტერიას, მაგალითად, ანტიბიოტიკ სტრეპტომიცინის პროდუცენტ აქტინომიცეტ Streptomyces griseus-ს შეუძლია B_{12} ვიტამინის დიდი რაოდენობით სინთეზი. აღნიშნული ფაქტი დაედო საფუძვლად ციანკობალამინის წარმოებას. B_{12} ვიტამინს ღებულობენ სტრეპტომიცინისა და ქლორტეტრაციკლინის წარმოების ნარჩენი პროდუქტებიდან შესაბამისი პირობებისა (ტემპერატურა, აერაცია და სხვ.) და საკვები ნიადაგებისათვის სხვადასხვა დანამატის (კობალტის მარილების) შერჩევით. ბიომასიდან ვიტამინს გამოყოფენ ადსორბციული ქრომატოგრაფიის მეთოდით, გააქტიურებული ნახშირის გამოყენებით. ნახშირიდან ნივთიერების დესორბციას ახდენენ ბუთანოლის წყლიანი ხსნარით, ორგანული გამხსნელებით რამდენიმეჯერადი ექსტრაქციით აცილებენ მინარევებს, საბოლოოდ ატარებენ ალუმინის ჟანგის სვეტში და აცეტონიანი ხსნარიდან გადაკრისტალებენ.

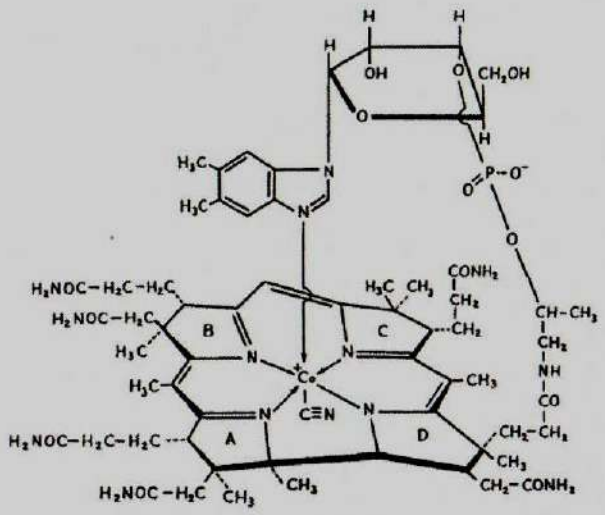
ციანკობალამინის სტრუქტურა დაადგინეს 1955 წელს მ. ტოდდმა და დ. ხოჯკინ-პროკუტმა რენტგენოსტრუქტურული და ანალიზის სხვა ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდების გამოყენებით, შედეგი დაადასტურა B_{12} ვიტამინის სინთეზმა, რომელიც განახორციელეს 1972 წელს რ. ვუდვორდმა (აშშ) და ნ. ეშენმოზერმა (შვეიცარია).

ციანკობალამინის მოლეკულა შედგება ორი ნაწილისაგან, 5,6-დიმეთილბენზიმიდაზოლის ნუკლეოტიდი კომპლექსურადაა შეკავშირებული კობალტისა და ციანჯგუფის შემცველი პორფირინის მსგავს მაკროსტრუქტურასთან. კობალტთან შეკავშირებულმა ციანჯგუფის არსებობამ მოლეკულაში განსაზღვრა მისი სახელწოდება – ციანკობალამინი.

თავის მხრივ, ნუკლეოტიდი შეიცავს სამ სტრუქტურულ ელემენტს:

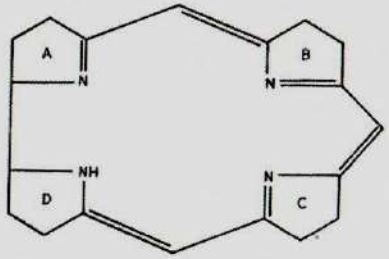


ციანკობალამინი, B_{12} ვიტამინი – Cyancobalaminum



ნუკლეოტიდი პორფირინის მსგავს – კორინულ სისტემასთან პეპტიდური ბმით არის შეკავშირებული. 5-6-დიმეთილბენზიმიდაზოლის მე-3 მდგომარეობაში მდებარე აზოტი კოორდინაციული ბმით არის შეკავშირებული მაკროციკლის კობალტთან, რომელიც, თავის მხრივ, ქელატურ (შიგაკომპლექსურ) ბმას წარმოქმნის ციანჯგუფთან და ჰიდრირებული პიროლის ბირთვების აზოტთან. ამგვარად მიიღება ჩაკეტილი ციკლური სისტემა, რომლის ცენტრშია კობალტის კოორდინაციული ატომი. კობალტის იონის დადებითი მუხტი ნეიტრალდება რიბოფურანოზონის ფოსფატ-იონის უარყოფითი მუხტით, ამიტომ ციანკობალამინი შიგამარილია.

მაკროციკლური კორინული სისტემა შეიცავს სრულად ან ნაწილობრივ ჰიდრირებულ ოთხ პიროლის ციკლს (რითაც იგი ემსგავსება ქლოროფილის და ჰემოგლობინის გემინს), რომლებიც ერთმანეთთან შეკავშირებულია A-B, B-C და C-D ციკლების α, α მდგომარეობაში სამი მეზო-ნახშირბადის ატომებით, ხოლო A და B ციკლები α, α ბმით უშუალოდ უკავშირდება ერთმანეთს. კორინულ სისტემაში 6 ორმაგი ბმაა და ცხრა ასიმეტრიული ნახშირბადის ატომი. იგი შეიცავს 6 პირველად ამიდურ და რვა მეთილის ჯგუფს.



კორინი

მოლეკულის კოორდინაციულ კომპლექსში არსებული ციანჯგუფი შეიძლება ჩანაცვლებული იქნას სხვა ატომით ან ფუნქციური ჯგუფით. მაგალითად, კატალიზური ჰიდრირებით შეიძლება, CN= ჯგუფის ნაცვლად მოლეკულაში ჩაინაცვლოს ჰიდროქსილი, მიიღება ე.წ. ოქსიკობალამინი. ამ უკანასკნელის სხვადასხვა მჟავით დამუშავებისას შეიძლება მივიღოთ B_{12} ვიტამინის სხვა ანალოგებიც: ნიტრიტკობალამინი (ნიტროზოჯგუფის შემცველი), ფთორ-, ქლორ- და იოდ-

ნაწარმები. ციანიდთან მათი ურთიერთქმედებისას კვლავ B_{12} ვიტამინი წარმოიქმნება. ისინი ვიტამინურ აქტივობას ამჟღავნებენ.

B_{12} ვიტამინის სხვა ანალოგებს ახასიათებს 5,6-დიმეთილბენზიმიდაზოლის ნუკლეოტიდურ ნაწილში განსხვავება.

მიკროორგანიზმები ასინთეზებენ ნივთიერებებს, რომლებიც 5,6-დიმეთილბენზიმიდაზოლის ნაცვლად შეიცავენ სხვა ორგანულ ფუძეს, მაგალითად, პურინული რიგის ფუძეს (6-ამინოპურინს). ასეთ ნაერთებს ფსევდოკობალამინები ეწოდება, მათ ვიტამინური აქტიურობა აქვთ მხოლოდ მიკრობების მიმართ.

აღმოჩენილია B_{12} ვიტამინის ბუნებრივი ანალოგები, რომლებიც სტრუქტურაში ნუკლეოტიდს არ შეიცავენ. მათ ეთიოკობალამინები ეწოდება, ისინი ბიოლოგიურად არააქტიურები არიან.

უკანასკნელ წლებში აღმოაჩინეს B_{12} ვიტამინის ანტაგონისტები. სუსტი მჟავა ჰიდროლიზით B_{12} ვიტამინის ამიდური ჯგუფებიდან ამიაკი გამოიყოფა და წარმოიქმნება მონო–, დი– ან ტრიკარბოქსილის ჯგუფები. ამიაკის თანაობისას პროცესი შექცევადია. თუ ამიაკის ნაცვლად გამოყენებული იქნება რომელიმე ამინი ან ამინომჟავა, B_{12} ვიტამინის ნაცვლად მიიღება შესაბამისი ამიდი.

დადგენილია, რომ B_{12}-ის ერთფუძიანი მჟავას ამიდები აჭლენს ციანკობალამინის მიმართ ანტაგონისტურ მოქმედებას იმ მიკროორგანიზმებზე, რომელთაც ცხოველმყოფელობისთვის ეს ვიტამინი სჭირდებათ.

ანტივიტამინური მოქმედება ახასიათებს აგრეთვე B_{12} ვიტამინის ნუკლეოტიდური ნაწილის ფუძის 5,6 დიმეთილბენზიმიდაზოლის იზომერის 2,5 დიმეთილბენზიმიდაზოლის შემცველ ციანკობალამინს.

B_{12} ვიტამინის სინთეზი რთულია, მოიცავს მრავალ სტადიას. ამასთან, მრავალი ასიმეტრიული ნახშირბადის არსებობა მოლეკულაში უამრავი სივრცითი აღნაგობით განსხვავებული ციანკობალამინის ანალოგების შექმნის შესაძლებლობას იძლევა. ამიტომ მისი სინთეზური მიღების გზა მხოლოდ თეორიული მნიშვნელობისაა, რომლის საშუალებითაც დასაბუთდა მოლეკულის აღნაგობა.

დღესდღეობით სამედიცინო მიზნით გამოყენებული ციანკობალამინი სამრეწველო მასშტაბით მიიღება ბიოსინთეზის ზემოაღწერილი მეთოდით.

მედიცინაში გამოყენებული ციანკობალამინი მუქი წითელი ფერის, უსუნო, უგემო კრისტალური ფხვნილია, ძნელად იხსნება წყალში, იხსნება ეთანოლში, უხსნადია ბენზოლში, ქლოროფორმში, ეთერსა და აცეტონში, ჰიგროსკოპულია.

B_{12} ვიტამინს არა აქვს დამახასიათებელი ლღობის ტემპერატურა, 300-320°-ზე გალღობისას ის იშლება, ამ დროს კრისტალები მუქდება.

ციანკობალამინის იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია მრავალი რეაქცია, რომლებიც ემყარება ვიტამინის მოლეკულის გარდაქმნის პროდუქტების დადგენას. მაგალითად B_{12} ვიტამინის მოლეკულის დაშლის შედეგად გამოყოფილი კობალტის იონი α-ნიტროზო-β-ნაფტოლთან განსაზღვრული pH-ის ფარგლებში იძლევა წითელი შეფერადების კომპლექსს.

B_{12} ვიტამინის მჟავა ჰიდროლიზის შედეგად გამოყოფილი 5,6-დიმეთილბენზიმიდაზოლი, ბენზოილირებისა და კონცენტრირებულ გოგირდმჟავაში შემდგომი დამუშავებისას გარდაიქმნება 4,5-დიმეთილ-ო-ფენილენდიამინად. ამ უკანასკნელის აცეტილაცეტონთან კონდენსაციის შედეგად წარმოიქმნება ძოწისფერი ნაერთი. ეს რეაქცია გამოყენებულია როგორც თვისებრივი, ისე რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ფოტოელექტროკოლორი-მეტრიული მეთოდით. თუ აცეტილაცეტონის ნაცვლად ალოქსანს გამოიყენებენ, მიიღება ალოქსაზინი, რომელიც შეიძლება განსაზღვრონ ფლუორომეტრიულად.

იდენტიფიკაციის შემდეგი რეაქცია დამყარებულია მოლეკულიდან ციანჯგუფის მოხლეჩაზე. განთავისუფლებული ციანწყალბადი შთაინთქმება ტუტის ხსნარით. მიღებული ნატრიუმის ციანიდი პიროლიზინის რეაქტივთან წარმოქმნის ლურჯ შეფერილობას. მიღებული პროდუქტის მიხედვით შეიძლება ვიტამინის რაოდენობრივი განსაზღვრაც ფოტოელექტროკოლორიმეტრიულად.

B_{12} ვიტამინის ხსნარებს ახასიათებს სპექტრის შთანთქმა, მაქსიმუმებით 278 და 361 ნმ (ულტრაიისფერ უბანში) და 548 ნმ (ხილვად უბანში) სიგრძის ტალღებზე. აღნიშნული ტალღებისთვის დადგენილი შთანთქმის ხვედრითი მაჩვენებლის სიდიდის მიხედვით შეიძლება მსჯელობა ნივთიერების როგორც სიწმინდეზე, ასევე პრეპარატში მის რაოდენობრივ შემცველობაზე. ფარმაკოპეა ამ

ვიტამინის ანალიზისთვის იყენებს სპექტროფოტომეტრიულ მეთოდს, როგორც სუბსტანციისთვის, ისე საინექციო ხსნარისთვის.

ანალიზში არის გამოყენებული მიკრობიოლოგიური მეთოდიც. ბესტრორგანიზმების როლს ასრულებენ Lactabacillus lechmanii Euglena gracilis, Escherichia coli და სხვა, რომელთაც ახასიათებთ მაღალი მგრძნობელობა B_{12} ჯგუფის ვიტამინებისადმი.

ვინაიდან ციანკობალამინების ფიზიკური, ქიმიური თვისებები და ბიოლოგიური აქტიურობა მსგავსია, ზემოაღწერილი მეთოდები ზუსტ შედეგებს იძლევა მხოლოდ სუფთა B_{12} ვიტამინისთვის. უფრო ზუსტ შედეგებს იძლევა მას-სპექტრომეტრია ნიშანდებული იზოტოპების გამოყენებით.

B_{12} ვიტამინი მშრალ მდგომარეობაში მდგრადია, მაგრამ ჰიგროსკოპულია, შთანთქავს 12%-მდე წყალს და სწრაფად აითვისება მიკროორგანიზმების მიერ. ამიტომ მას ინახავენ ასეპტიკურ პირობებში, სინათლისგან დაცულ ადგილას, კარგად დახურულ ქილებში. საინექციო ხსნარებს ამზადებენ pH 4,5-5 პირობებში. ისინი უძლებენ 100°-ზე სტერილიზაციას 30 წუთის განმავლობაში. უფრო მაღალ ტემპერატურაზე, ძლიერ მჟავე (pH-2) ან ტუტე არეში ვიტამინი იშლება. ციანკობალამინები მგრძნობიარეა აგრეთვე სინათლის, მჟანგავების, აღმდგენების, მძიმე ლითონებისადმი.

B_{12} ვიტამინის მოლეკულური მასაა 1355, შიგნით მიღებისას ის ცუდად შეიწოვება, შეყავთ ვენაში, კუნთში და კანქვეშ. ამზადებენ ნატრიუმის ქლორიდის იზოტონურ ხსნარზე 30, 100, 200 და 500 მკგ/მლ კონცენტრაციის საინიექციო ხსნარის სახით, ამპულებში. ინახავენ ბნელ ადგილას.

ციანკობალამინს მაღალი ბიოლოგიური აქტივობა ახასიათებს. იგი ზრდის ფაქტორია, რომელიც აუცილებელია სისხლმბადი ორგანოების ნორმალური მოქმედებისთვის. იგი დღესდღეობით ანემიის საწინააღმდეგო ეფექტური საშუალებაა, დადებით ზეგავლენას ახდენს ღვიძლის ფუნქციასა და ნერვულ სისტემაზე. ააქტიურებს სისხლის ფიბრინოგენულ ფუნქციას, ნახშირწყლებისა და ლიპიდების ცვლას.

ორგანიზმში ციანკობალამინი განიცდის ბიოტრანსფორმაციას. მისი მეტაბოლიტი ოქსიკობალამინი, B_{12} ვიტამინისგან განსხვავდება ჰიდროქსილის ჯგუფის შემცველობით ციანჯგუფის ნაცვლად.

გამოკვლევებით დადგინდა, რომ იგი აქტიური მეტაბოლიტია, ფარმაკოლოგიური აქტივობით ციანკობალამინის მსგავსია, ამ უკანასკნელისგან განსხვავებით, ორგანიზმში სწრაფად გარდაიქმნება აქტიურ ფორმად, უფრო მჭიდროდ უკავშირდება პლაზმის ცილებს და ნელა გამოიყოფა ორგანიზმიდან.

ოქსიკობალამინი (Oxycobalaminum) Coα[α-(5,6-დიმეთილბენზიმიდაზოლილ]]-Coβ-ოქსიკობამინის ჰიდროქლორიდია. ფიზიკურად მუქი წითელი კრისტალები ან კრისტალური ფხვნილია, იხსნება წყალში, მცირედ სპირტში, ჰიგროსკოპულია, ციანკობალამინისგან განასხვავებენ წყალსა და ორგანულ გამხსნელებში ხსნადობის მიხედვით. ამ უკანასკნელთან სტრუქტურული მსგავსების გამო ქიმიური და ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები და შესაბამისად ანალიზის მეთოდები მსგავსია.

ოქსიკობამაინს ხმარობენ 0,01%, 0,05% და 0,1%-იანი ხსნარის სახით ამპულებში, ინახავენ სინათლისგან დაცულ ადგილას.

გამოყენებულია B_{12} ვიტამინის მსგავსად აგთვისებიანი ანემიის შემთხვევაში, აგრეთვე სხვადასხვა ნერვული და კანის დაავადებების კომპლექსური მკურნალობის დროს.

კობალამინების ჯგუფის ვიტამინებს მიეკუთვნება აგრეთვე კობამამიდი (Cobamamidum), რომელიც ქიმიურად Coα[α-(5,6-დიმეთილბენზიმიდაზოლილ]]-Coβ-ადენოზილკობამიდია.

კობამამიდი B_{12} ვიტამინის ბუნებრივი კოფერმენტია. ორგანიზმში შეწოვისას ციანკობალამინი გარდაიქმნება კობამამიდად, რომელიც გროვდება ღვიძლში. ქიმიურად კობამამიდი ციანკობალამინისგან განსხვავდება იმით, რომ მასში კობალტის ატომი ციანჯგუფის ნაცვლად შეკავშირებულია β-5L–დეზოქსიადენოზილის ნაშთთან.

კობამამიდი მუქი წითელი ფერის ჰიგროსკოპული კრისტალური ფხვნილია, იხსნება წყალში, პრაქტიკულად უხსნადია ეთანოლში.

კობამამიდის ანალიზი ციანკობალამინის და ოქსიკობალამინის ანალიზის მსგავსია.

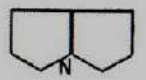
ამზადებენ 0,0005 და 0,001 გ შემოუგარსავი და 0,0001, 0,0005 და 0,001 გ შემოგარსული ტაბლეტების სახით, აგრეთვე ლიოფილურად გამშრალი ფხვნილის სახით ამპულებში დოზით 100, 500 და 1000 მკგ-

ფხვნილს ხმარების წინ ხსნიან 2 მლ საინიექციო წყალში. ინახავენ სინათლისგან დაცულ ადგილას.

კობამამიდს იყენებენ B_{12} ვიტამინის დეფიციტით გამოწვეული ანემიის, აგრეთვე ნერვული სისტემის, ღვიძლის დაავადების დროს, იყენებენ, როგორც ანაბოლურ საშუალებას, ახალშობილთა და მოზარდთა მკურნალობის პრაქტიკაში.

პიროლიზიდინის ნაწარმები

პიროლიზიდინი კონდენსირებული ბიციკლური სისტემაა, რომლის წარმოქმნაში მონაწილეობს პიროლიდინის ორი ბირთვი.

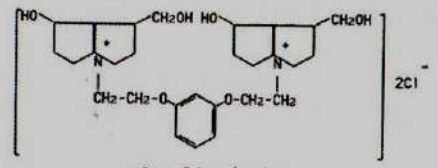


პიროლიდინის შემცველი ნაერთები ფართოდაა გავრცელებული მცენარეულ სამყაროში, 1935 წელს აკადემიკოსმა ა. ორეხოვმა და რ. კონოვალოვამ ხბოსშუბლადან (Senecio platyphyllus) გამოყვეს ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები პლატიფილინი და სენეციფილინი, რომელთა მოლეკულა შეიცავდა მეთილირებულ პიროლიზიდინს (ჰელიოტრიდანი). ეს ჰეტეროციკლური სისტემა აღმოაჩინა, შეისწავლა და შემდგომ სინთეზით დაასაბუთა გ. მენშიკოვმა თავის თანამშრომლებთან ერთად.

ალკალოიდები მცენარეებში დაჟანგული (N-ოქსიდური) ფორმითაა, აღდგენისას გარდაიქმნება შესაბამისად პლატიფილინად და სენეციფილინად. მათ ასეთი სახით გამოყოფენ მცენარეული ნედლეულიდან სამედიცინო მიზნით გამოყენებისთვის.

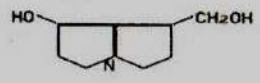
l-მეთილპიროლიზიდინის ნაწარმი ალკალოიდები ქიმიური სტრუქტურით ციკლური დიეთერებია.

სენეციფილინი თვითონ არ არის სამკურნალო ნივთიერება, მაგრამ მისი ჰიდროლიზით მიღებული ამინოსპირტი პლატინეცინი გამოიყენება კურარეს მსგავსი მოქმედების პრეპარატის დიპლაცინის (Diplacinum) მისაღებად.

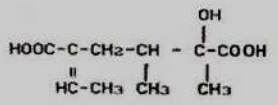


პლატიფილინის დიქლორიდი

პლატიფილინის ტუტე არეში ჰიდროლიზით მიიღება ამინოსპირტი პლატინეცინი (1-ოქსიმეთილ-7-ოქსიპიროლიზიდინი) და სენეციონინის მჟავა (2-ოქსი-3-მეთილპენტენ-5-დიკარბონ-2,5-მჟავა).



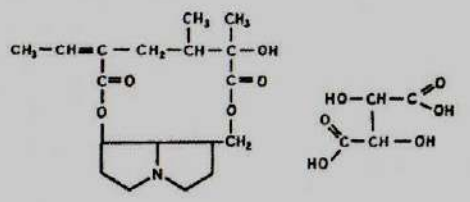
პლატინეცინი



სენეციონინმჟავა

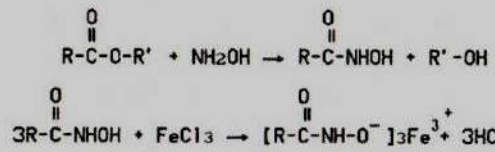
ვინაიდან პლატიფილინი ქიმიურად მიეკუთვნება ეთერებს, ხსნადობის გაზრდის მიზნით ოფიცინალური პრეპარატი ჰიდროტარტრატის სახით არის გამოყენებული და იგი მარცხნივ მბრუნავი იზომერია. პლატიფილინის ჰიდროტარტრატი თეთრი ფერის, უსუნო ან სუსტი დამახასიათებელი სუნისა და მწარე გემოს კრისტალური ფხვნილია, ადვილად იხსნება წყალში, ძალიან მცირედ – ეთანოლში, ძნელად – ცხელ სპირტში, პრაქტიკულად უხსნადია ეთერსა და ქლოროფორმში. წყალხსნარს აქვს სუსტი მჟავა რეაქცია. 0,2% წყალხსნარის pH 3,6-4,0 ფარგლებშია.

Platyphyllini hydrotartras – პლატიფილინის ჰიდროტარტრატი

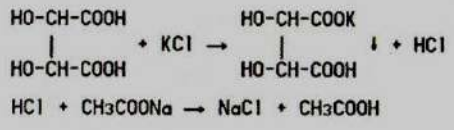


პრეპარატის იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია მესამეული აზოტის დამახასიათებელი რეაქციები: მაიერის რეაქტივთან ურთიერთქმედებისას მიიღება თეთრი ნალექი, ხოლო პიკრინმჟავასთან – ყვითელი ნალექი.

პლატიფილინი რთული ეთერია, ურთიერთქმედებს ჰიდროქსილამინთან და ჰიდროქსამმჟავა წარმოიქმნება, რომელიც რკინის (III) ქლორიდთან მოწითალო-იისფერი შეფერილობის რკინის ჰიდროქსამატს იძლევა.



პრეპარატში ტარტრატ-იონის დასადგენად გამოყენებულია კალიუმის ჰიდროტარტრატის თეთრი კრისტალური ნალექის წარმოქმნის რეაქცია:



პლატიფილინი კონცენტრირებული გოგირდმჟავის თანაობისას β-ნაფთოლთან იძლევა მწვანე შეფერილობას. აღნიშნული რეაქციის საფუძველია კონცენტრირებულ გოგირდმჟავიან არეში ღვინმჟავის დეჰიდროგენიზაციის პროცესი, რის შედეგადაც მიიღება ალდეჰიდი. ეს უკანასკნელი ფენოლური ბუნების ნაერთებთან და მათ შორის β-ნაფთოლთან იძლევა შეფერადებულ კონდენსაციის პროდუქტებს.

პრეპარატის იდენტიფიკაციას ახდენენ აგრეთვე ლღობის ტემპერატურის მიხედვით. იგი ლღვება 190-195° ტემპერატურის ფარგლებში, დაშლით.

პრეპარატის იდენტიფიკაციისა და სიწმინდის დასადგენად ფარმაკოპეა ითვალისწინებს ხვედრითი ბრუნვის ინტერვალურ მნიშვნელობას, რომელიც 5% წყალხსნარისთვის – 38-40°-ის ფარგლებშია.

მცენარეული ნედლეულიდან პლატიფილინის გამოყოფის პროცესში მასში მინარევის სახით შეიძლება იყოს სენეციფილინი, ქლორიდები, სულფატები.

სენეციფილინის მინარევის დასადგენად პრეპარატის წყალხსნარს უმატებენ ამიაკის ან ნატრიუმის ჰიდროკარბონატის ხსნარს. ამ დროს არ უნდა წარმოიქმნას სიმღვრივე. პლატიფილინის ჰიდროტარტრატის რაოდენობრივი განსაზღვრა ხორციელდება უწყლო არეში ტიტვრის მეთოდით.

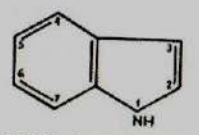
სამედიცინო პრაქტიკაში იყენებენ 0,2%-იან საინიექციო ხსნარს და 0,005 გ-იან ტაბლეტებს. წამლის ფორმებში პლატიფილინის ჰიდროტარტრატს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ ფოტოელექტროკოლორიმეტრიული მეთოდით, რომელიც ემყარება მის ფერად რეაქციას ტროპეოლინ 000-თან.

იგი ატროპინის მსგავსად გამოყენებულია, როგორც მიდრიაზული და სპაზმოლიზური საშუალება თვალის პრაქტიკაში, შიგნით მისაღებად და კანქვეშ შესაყვანად.

პლატიფილინის ჰიდროტარტრატი და მისი წამლის ფორმები მიეკუთვნება ა სიას. ინახავენ კარგად თაგდახურულ ქილებში.

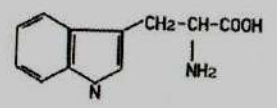
ინდოლის ნაწარმები

ინდოლი წარმოადგენს ბენზოლისა და პიროლის კონდენსაციით მიღებულ ბიციკლურ სისტემას. იგი მრავალი ბუნებრივი ნაერთის სტრუქტურაშია.



ინდოლი (ბენზპირროლი)

მაგალითად, მისი შემცველია მნიშვნელოვანი ამინომჟავა – ტრიფტოფანი, რომელიც სხვადასხვა ცილის შემადგენლობაშია.



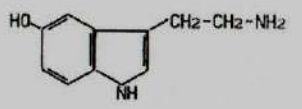
ტრიფტოფანი

მცენარეები შეიცავს ინდოლის ნაწარმ მრავალ ნივთიერებას, რომელთა დიდი ნაწილი ალკალოიდებს მიეკუთვნება. მათ მაღალი

ფარმაკოლოგიური აქტივობა და რთული აღნაგობა აქვთ. მედიცინაში გამოყენებულია ინდოლის ნაწარმი ბევრი პრეპარატი, მათ შორის სეროტონინის, იოჰიმბონის, ლიზერგინმჟავას, ეზერინოლისა და სტრიქნინის ჯგუფის წარმომადგენლები. ინდოლის ნაწარმი სხვადასხვა ჯგუფის ნაერთებს სრულიად განსხვავებული ფარმაკოლოგიური მოქმედება ახასიათებს.

სეროტონინის ნაწარმები

მედიცინისთვის დიდად საინტერესოა ინდოლის ნაწარმი ჰორმონი 5-ოქსიტრიფტამინი ე.წ. სეროტონინი

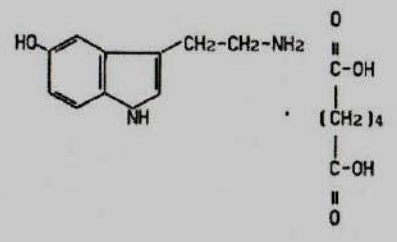


სეროტონინი

იგი ფართოდ არის გავრცელებული მცენარეულ და ცხოველურ სამყაროში, ბიოგენური ამინია, რომელიც ამინომჟავა L ტრიფტოფანის ჰიდროქსილირებით წარმოიქმნება. მას შეიცავს სხვადასხვა ორგანო და ქსოვილი, მათ შორის თრომბოციტები, ნერვული დაბოლოებების ციტოპლაზმა. გამოიყოფა ორგანიზმში ნერვული იმპულსების გავლენით. ტვინში სეროტონინის კონცენტრაციის დარღვევა იწვევს მძიმე დაავადებას – შიზოფრენისა. ამდენად, მას დიდი მნიშვნელობა აქვს ავადმყოფებისთვის.

სეროტონინის ოფიციალური პრეპარატია სეროტონინის ადიპინატი, რომელიც სინთეზური გზით მიიღება.

Serotonini adipinas – სეროტონინის ადიპინატი



საზღვარგარეთ სეროტონინს ამზადებენ კრეატინინ-სულფატის სახით. იგი ადიპინატის, ანუ ორგანულ მჟავასთან მარილის სახით ნაკლებად განიცდის ჰიდროლიზს, მდგრადია და გამოირჩევა კარგი ხსნადობით, რაც საინექციო ხსნარის მომზადების საშუალებას იძლევა.

სეროტონინის ადიპინატი თეთრი ან თეთრი მონაცრისფრო კრისტალური ფხვნილია, იხსნება წყალში, ძნელად – სპირტში.

იდენტიფიკაციისთვის მოწოდებულია ინდოლის ბირთვის დამახასიათებელი რეაქციები.

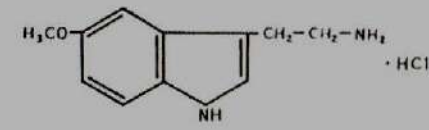
სეროტონინის ადიპინატის წყალხსნარის შეშუტიანებისას გამოიყოფა ფუძე ნალექი, რომელიც ჭარბ რეაქტივში გაიხსნება ფენოლური ჰიდროქსილის შემცველობის გამო. ამ უკანასკნელის იდენტიფიკაცია მოხდება რკინის (III) ქლორიდთან ერთად ფენოლების დამახასიათებელი შეფერილობის ან დიაზოსაღებავის წარმოქმნის მიხედვით; ტუტესთან შერლობით გამოიყოფა ამიაკი.

პრეპარატის ხსნარის ამიაკით შეშუტიანებისას გამოყოფილი ფუძე სეროტონინის ლღობის ტემპერატურის განსაზღვრა იდენტიფიკაციის ფიზიკური მეთოდია. ფილტრატის ქლორწყალბადმჟავით შემჟავებისას გამოიყოფა ადიპინმჟავა, რომელსაც გამოწვლილავენ ორგანული გამხსნელით (ეთერი, ქლოროფორმი). გამხსნელის აქროლების შემდეგ დარჩენილი ნაშთის ლღობის ტემპერატურის მიხედვით (153-155°) მსჯელობენ პრეპარატში ადიპინმჟავას შემცველობაზე, თვისებრივი და რაოდენობრივი ანალიზისთვის გამოყენებულია სპექტროფოტომეტრიული მეთოდი ულტრაიისფერ უბანში. რაოდენობრივად პრეპარატს განსაზღვრავენ ასევე უწყლო არეში ტიტვრით.

სამედიცინო პრაქტიკაში სეროტონინის ადიპინატი გამოყენებულია, როგორც ანტიჰემორაგიული საშუალებას. მას აქვს თრომბოციტების აგრეგაციის მომატების უნარი, რითაც აჩქარებს სისხლის დენის შეჩერებას და ზრდის კაპილარების მდგომარეობას. გამოყენებულია ფხვნილისა და 1%-იანი საინექციო ხსნარის სახით. ინახავენ სინათლისგან დაცულ ადგილას. შესაძლო ჟანგვითი პროცესების ასაცილებლად (ფენოლური ჰიდროქსილის შემცველობის გამო) ჰერმეტულად თაუდახურულ ქილებში. მიეკუთვნება B სიას.

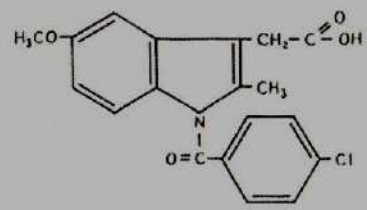
მედიცინაში იყენებენ სეროტონინის სტრუქტურულ ანალოგებს – მექსამინსა და ინდომეტაცინს, რომელთაც განსხვავებული ფარმაკოლოგიური აქტივობა ახასიათებთ.

Mexaminum – მექსამინი



იგი 5-მეტოქსიტრიფტამინის ჰიდროქლორიდია, რომელსაც აღმოაჩნდა გამოხატული რადიოდამცველი მოქმედება, ამიტომ გამოიყენება სხივური დაავადების დროს.

Indometacinum – ინდომეტაცინი



ინდომეტაცინი ქიმიურად 1-(პარა-ქლორბენზოილ)–5–მეტოქსი–2-მეთილ-ინდოლ-3-ძმარმჟავაა.

იგი თეთრი წვრილკრისტალური ფხვნილია, წყალში მცირედ იხსნება, იხსნება ორგანულ გამხსნელებსა და ტუტეთა ხსნარებში.

მე-5 მდგომარეობაში მეტოქსიჯგუფის არსებობა განსაზღვრავს მის მგრძნობელობას მჟანგავებისადმი ამ უკანასკნელთა ბუნების მიხედვით მიიღება სხვადასხვა შეფერადების ჟანგვის პროდუქტები. მოლეკულაში მესამეული აზოტის არსებობა განაპირობებს მძიმე ლითონთა მარილებთან შეფერადებული კომპლექსნაერთების წარმოქმნის უნარს. მოლეკულაში კოვალენტურად შეკავშირებული ქლორის ატომის დასადგენად პრეპარატს წინასწარ შეალღობენ ტუტესთან. ნალღობში Cl^--ს დაადგენენ ვერცხლის ნიტრატთან რეაქციით.

პრეპარატის იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია ლღობის ტემპერატურა და შთანთქმის უნარი სპექტრის ულტრაიისფერ უბანში.

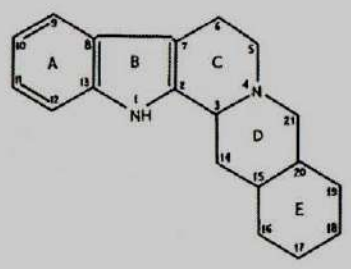
რაოდენობრივი განსაზღვა ხორციელდება ფოტოელექტრო-კოლორიმეტრიული მეთოდით.

ინდომეტაცინი ანთების საწინააღმდეგო და ანალგეზიური საშუალებაა, პროსტაგლანდინების ბიოსინთეზის ინჰიბიტორი.

პრეპარატს ინდომეტაცინის სახელწოდებით ამზადებენ ბულგარეთსა და უნგრეთში, ხოლო პოლონეთში იგი გამოდის მეთინდოლის სახელწოდებით. მიეკუთვნება ბ სიას.

იოქიმბონის ნაწარმები

იოქიმბონის ნაწარმთა სტრუქტურას საფუძვლად უდევს ალოიოქიმბანი, რომელიც შეიცავს ინდოლს (A და B ციკლები),



დეჰიდროქინოლიზიდინსა (C და D ციკლები) და ჰიდრირებულ კარბოლინს (A, B და C ციკლები).

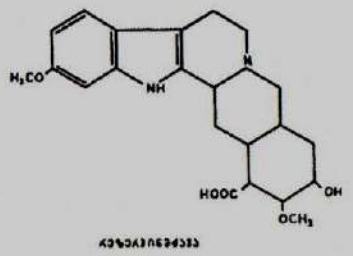
ალოიოქიმბანის ნაწარმ ალკალოიდებს შეიცავს მცენარე გველის სურო-Rauwolfia serpentina. აღნიშნული მცენარე ინდურ ხალხურ მედიცინაში უძველესი დროიდან იყო ცნობილი, როგორც დამამშვიდებელი საშუალება ეპილეფსიის, ფსიქიკური და სხვა დაავადებების დროს.

1952 წელს მცენარიდან გამოყვეს ფარმაკოლოგიურად აქტიური ნივთიერება – რეზერპინი, რომელსაც არტერიული სისხლის წნევის დამწევი მოქმედება აღმოაჩნდა. დღესდღეობით მცენარიდან გამოყოფილია 40-მდე ინდივიდუალური ალკალოიდი, მათ შორის სამედიცინო თვალსაზრისით საინტერესოა რეზერპინი, სერპენტინი, იოქიმბინი და სხვ. რეზერპინს და რესცინამინს ახასიათებს სედატიური და ჰიპოტენზიური, ხოლო იოქიმბინს, რაუვოლფინს – ადრენოლიზური ეფექტურობა.

ალკალოიდებს გამოყოფენ მცენარის დაწვრილმანებული ფესვებიდან. მასალას ამუშავებენ ამიაკის ხსნარით და ფუძე მდგომარეობაში ალკალოიდებს წვლილავენ ეთერით. შემდგომ ისინი ღვინმჟავა მარილების სახით გადაყავთ ხსნად მდგომარეობაში და

წვლილავენ წყლით. ადსორბციული ქრომატოგრაფიით მათ აცილებენ ერთმანეთს და გამხსნელების გამოყენებით გადააკრისტალებენ.

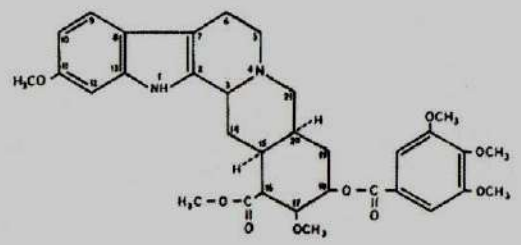
ზემოაღნიშნული ალკალოიდები რეზერპინმჟავის რთული ეთერებია.



რეზერპინი ორმაგი ეთერია, რაც დასტურდება მისი ჰიდროლიზის პროდუქტებით. ამ დროს მიიღება მეთილის სპირტი, ტრიმეტოქსი ბენზო – და რეზერპინმჟავები.

რეზერპინის სრული სინთეზი განახორციელა 1956 წელს ამერიკელმა მეცნიერმა რ. ვუდვორდმა. მედიცინაში გამოყენებულია ფუძე რეზერპინის მარცხნივმბრუნავი ოპტიკური იზომერი. ამასთან დადგინდა, რომ ფარმაკოლოგიური აქტივობა ვლინდება რეზერპინმჟავაში D და E ბირთვების ერთმანეთის მიმართ ცის – მდგომარეობაში.

Reserpinum – რეზერპინი



იგი ქიმიურად 11,17–დიმეტოქს–16–კარბმეტოქს–18–(3', 4', 5' – ტრიმეტოქსი-ბენზოილ)-ოქსიალოიოქიმბანია.

რეზერპინის ოფიცინალური პრეპარატი თეთრი ან მოყვითალო წვრილკრისტალური ფხვნილია, ძალიან მცირედ იხსნება წყალში,

სპირტსა და ეთერში, ადვილად იხსნება ქლოროფორმსა და ძმარმჟავაში.

რეზერპინის იდენტიფიკაციისთვის ფარმაკოპეა ითვალისწინებს ჟანგვის რეაქციებს. სხვადასხვა მჟანგავის გამოყენებით მიიღება განსხვავებული შეფერადების პროდუქტები: ქლორწყალბადმჟავაში ვანილინის ხსნარი პრეპარატთან იძლევა ვარდისფერს, ნატრიუმის ნიტრიტი მჟავე არეში – მწვანე ფლუორესცენციას, ქლორიანი წყალი – ძოწისფერ შეფერადებას, წყალბადის ზეჟანგი– მოყვითალო-იისფერს, ხოლო კალიუმის პერმანგანატი – მუქ იასამნისფერს. რეზერპინის ანალიზში გამოყენებულია ოპტიკური მეთოდები. პრეპარატის ეთანოლიან ხსნარს აქვს შთანთქმის მაქსიმუმი 268 ნმ სიგრძის ტალღაზე. მის ოპტიკურ აქტივობას იკვლევენ პოლარიმეტრიულად. 1%-იან ხსნარს ქლოროფორმში აქვს ბრუნვის ხვედრითი მაჩვენებელი -113°-122°-ის ფარგლებში. ქლოროფორმში რეზერპინის ხსნარის სპექტრი ინფრაწითელ უბანში მისი მოლეკულის შემადგენელი ფრაგმენტების (რეზერპინმჟავის და ტრიმეტოქსინბენზომჟავას) ინფრაწითელი სპექტრების იდენტურია.

რაოდენობრივი განსაზღვრა დამყარებულია იმაზე, რომ მე-4 მდგომარეობაში არსებული მესამეული აზოტი განაპირობებს მოლეკულის ფუძე ბუნებას. ამიტომ ფარმაკოპეა პრეპარატს რაოდენობრივად საზღვრავს უწყლო არეში, ნეიტრალიზაციის მეთოდით.

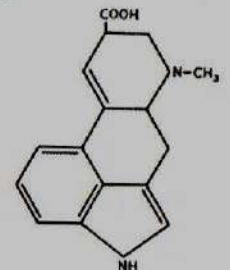
მოლეკულაში მეტოქსიჯგუფების არსებობა მას გარემოსადმი მგრძნობიარეს ხდის, რაც გათვალისწინებული უნდა იყოს პრეპარატის შენახვისას. იგი შეუთავსებელია მჟანგავებთან. ინახავენ სინათლისა და ჰაერის ჟანგბადის ზემოქმედებისგან მორიდებით. განსაკუთრებით არასტაბილურია ხსნარებში, რომლებშიც, როგორც ეთერი, ადვილად ჰიდროლიზდება და ხსნარები ყვითლდება, მიეკუთვნება ა სიას.

რეზერპინი გამოიყენება, როგორც ცენტრალური ნერვული სისტემის დამამშვიდებელი და ჰიპოტენზიური საშუალება.

ლიზერგინმჟავის ნაწარმები

ინდოლის ნაწარმ ალკალოიდებს მიეკუთვნება ჭვავის რქის – Secale cornutum – ალკალოიდები. ჭვავის რქაში 0,05%-მდე ალკალოიდია, საიდანაც გამოყოფილია შემდეგი ძირითადი ალკალოიდები:

ერგოტამინი, ერგომეტრინი და ერგოტოქსინის ჯგუფის წარმომადგენლები – ერგოკრისტინი, ერგოკორნინი და ერგოკრიპტინი. აღნიშნული ალკალოიდები ჭვავის რქაში რაცემატული ფორმითაა, ფიზიოლოგიური აქტივობა – კუნთის კუმშვის უნარი – აღმოაჩნდათ მათ მარცხნივ მბრუნავ იზომერებს, რომელთა სტრუქტურის საფუძველია ლიზერგინმჟავა:



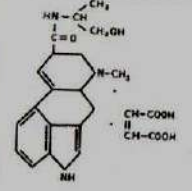
ლიზერგინმჟავა

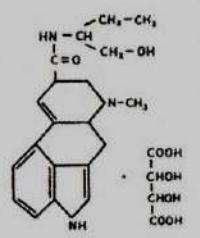
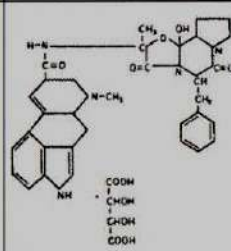
მედიცინაში ძირითადად გამოიყენება ლიზერგინმჟავა ამიდის სახით – (ერგომეტრინი) და პეპტიდის სახით (ერგოტამინი).

აღსანიშნავია ავრეთვე ლიზერგინმჟავის დიეთილამიდი (LSD_{25}) იგი ხელოვნურადაა მიღებული, ახასიათებს მაღალი ანტისეროტონინული აქტივობა – არღვევს სეროტონინის ბალანსს ტვინში, ავლენს ჰალუცინოგენურ აქტივობას – დროებით შიზოფრენიულ მდგომარეობას, ამიტომ მას, როგორც სამკურნალო საშუალებას, მედიცინაში არ გამოიყენებენ.

ცხრილი 74

სამედიცინო პრაქტიკაში გამოყენებული ჭვავის რქის ალკალოიდების სტრუქტურა და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Ergometrini maleas- ერგომეტრინის მალეატი, ლიზერგინის მჟავის მალეატის β-პროპანოლამიდი		მცირედ იხსნება წყალსა და სპირტში, წყალხსნარს აქვს სუსტი მჟავა რეაქცია, ხსნარის pH-2,7-3,3	თეთრი, უსუნო კრისტალური ფხვნილია, ხვ. ბრუნვა +50° +56°, λmax-239ნმ

Methylergometrini hydrotartras- მეთილერგომეტრინის ჰიდროტარტრატი		მცირედ იხსნება წყალსა და სპირტში, წყალხსნარს აქვს სუსტი მჟავა რეაქცია	თეთრი, კრისტალური უსუნო ფხვნილია, ულტრაიისფერი შუქის გავლით განიცდის ფლუორესცენციას, λmax-239 ნმ
Ergotamini hydrotartras- ერგოტამინის ჰიდროტარტრატი		მცირედ იხსნება წყალსა და სპირტში, წყალხსნარს აქვს სუსტი მჟავა რეაქცია, pH-2,7-4,0	თეთრი ან თეთრი-მონაცრისფრო უსუნო კრისტალური ფხვნილია, ხვ. ბრუნვა -150°-160°

ლიზერგინმჟავის ნაწარმები თეთრი ან თეთრი-მონაცრისფრო, უსუნო კრისტალური ნივთიერებებია. წყალსა და სპირტში მცირედ იხსნება. გამოყენებულია ორგანულ მჟავათა მარილების სახით, რომელთა მიღების შესაძლებლობას იძლევა მოლეკულაში შემცველი მესამეული აზოტი. შესაბამისად წყალხსნარებში პრეპარატებს სუსტი მჟავა რეაქცია აქვს.

იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია ინდოლის ბირთვის დამახასიათებელი რეაქციები მჟანგავებთან. მოლეკულაში მესამეული აზოტის არსებობა განაპირობებს ფერად რეაქციებს ალკალოიდების ზოგად დამლექ რეაქტივებთან. კარბონილის ჯგუფის შემცველობის გამო მათ აქვთ ჰიდროქსამატების წარმოქმნის უნარი. ამ ჯგუფის პრეპარატებს აქვს მსგავსი შთანთქმის სპექტრი ულტრაისფერ უბანში.

ლიზერგინმჟავის ნაწარმების ზოგადი დამახასიათებელი თვისებაა ულტრაიისფერი სხივების ზემოქმედებით ფლუორესცენცია.

განხილული ჯგუფის ცალკეული წარმომადგენლის იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია ინფრაწითელი და მას-სპექტრული მეთოდები. მათი ანალიზი შეიძლება აგრეთვე მალეატ და ტრატრატ-

იონების შემცველობაზე. მალეინმჟავა, როგორც უჯერი, ბრომიან წყალს გააუფერულებს, ხოლო ღვიმჟავა კონცენტრირებული გოგირდმჟავის თანაობისას კარგავს წყალს, წარმოქმნილი ალდეჰიდი რეზორცინთან კონდენსაციით იძლევა მუქ წითლად შეფერადებულ პროდუქტს. ტარტრატ-იონი კალიუმის იონთან გამოყოფს კალიუმის ჰიდროტარტრატის კრისტალურ ნალექს.

სიწმინდის განსაზღვრა გარეშე ალკალოიდების შემცველობაზე ხორციელდება ქაღალდსა და თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფიული მეთოდებით.

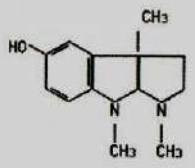
რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის გამოყენებულია უწყლო არეში ტიტვრის მეთოდი.

ერგომეტრინის, მეთილერგომეტრინსა და ერგოტამინს ხმარობენ სამეანო-გინეკოლოგიურ პრაქტიკაში მშობიარობის, აბორტისშემდგომი პერიოდის, საკეისრო გაკვეთის შემდეგ სისხლისდენების შესაჩერებლად, რადგან ისინი მოქმედებენ საშვილოსნოს კუნთზე, ამაღლებენ მის ტონუსს და ზრდიან კუმშვის სიხშირეს. ერგოტამინი ერგომეტრინთან შედარებით უფრო ხანგრძლივად მოქმედებს, მაგრამ მისი ეფექტურობა ვლინდება შედარებით ნელა. ერგომეტრინი და მეთილერგომეტრინი მიეკუთვნება ბ სიას, ხოლო ერგოტამინი – ა სიას. ინახავენ სინათლისგან დაცულ ადგილას, არა უმეტეს +10° ტემპერატურაზე.

ერგოტამინს კოფეინთან ერთად შეიცავს კოფეტამინის ტაბლეტები, ხოლო ერგოტოქსინთან, ბარბიტურებთან და შმაგას ალკალოიდებთან ერთად – პრეპარატი ბელოიდი, ბელარგამინი და სხვ. ხმარობენ უძილობის, ვეგეტატიური დისტონიის, მენიერის სინდრომის დროს.

ეზეროლინის ნაწარმები

ფენოლ-ეზეროლინის ჰეტეროციკლური სისტემა უდევს საფუძვლად დასავლეთ აფრიკის მცენარე Physostigma venenosum-იდან გამოყოფილ ალკალოიდ ეზერინს, ანუ ფიზოსტიგმინს და მის თანმხლებ ალკალოიდებს: ეზერიდინს, ეზერამინს, გენეზერინს და სხვ. მათ შორის სამედიცინო მნიშვნელობისაა ფიზოსტიგმინი.



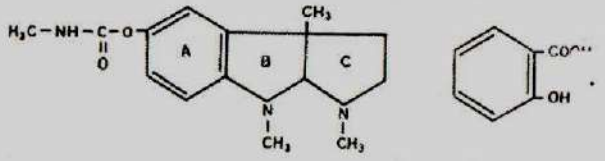
ეზეროლინი

იგი პირველად გამოყვეს 1864 წელს იობსტონმა და ჰესმ, ხოლო 1925 წელს შეისწავლეს მისი ქიმიური სტრუქტურა. 1935 წელს ჯულიანმა და პიკლმა განახორციელეს ფიზოსტიგმინის სინთეზი, რომელიც მრავალ სტადიას მოიცავს, რთულია და აქვს მხოლოდ თეორიული მნიშვნელობა.

ფიზოსტიგმინს გამოყოფენ მცენარეული ნედლეულიდან, რისთვისაც ნედლეულს ამუშავებენ სოდიანი წყლით ალკალოიდების ფუძეში გადასაყვანად და წვლილავენ დიეთილეთერით. ეთერიან გამონაწვლილს მოპარაფინებულ ჭურჭელში, გამოყოფის პროცესში ეზერინის შესაძლო ჟანგვის აცილების მიზნით. ეთერიან გამონაწვლილს შეამჟავებენ გოგირდმჟავით და აჯერებენ გოგირდის დიოქსიდით. ამ დროს გენეზერინი გადადის ეზერინში. გამოწვლილავენ წყლით, მას ხელახლა დალექავენ ფუძე ალკალოიდის სახით, ხოლო შემდეგ გარდაქმნიან სალიცილატად.

ეზერინის ტრიციკლური სისტემა – ეზეროლინი სუსტი ფუძე ბუნების ნაერთია, ამიტომ ორგანულ მჟავათა მარილების და უპირატესად სალიცილატის სახით მდგრადია და ნაკლებად განიცდის ჰიდროლიზს. მისი ოფიცინალური პრეპარატია ფიზოსტიგმინის სალიცილატი.

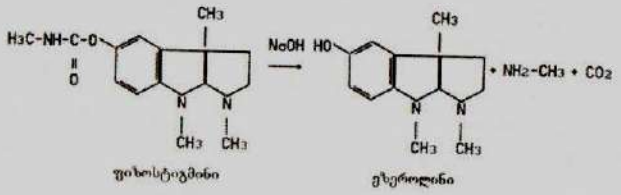
Physostigmini salicylas – ფიზოსტიგმინის სალიცილატი



ფიზოსტიგმინის სალიცილატი უფერო პრიზმული კრისტალებია, ძნელად იხსნება წყალში, იხსნება სპირტში, მცირედ იხსნება ეთერში. იგი ძლიერ მგრძნობიარეა სინათლის, ჰაერის, ტემპერატურისადმი.

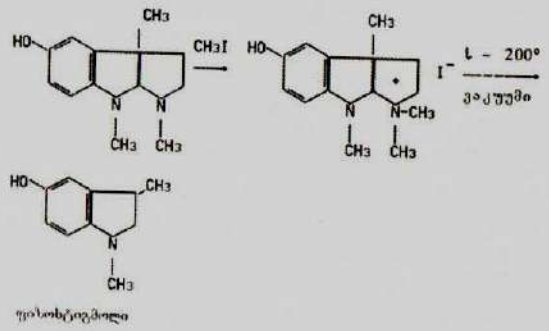
ჰაერზე იჟანგება და წითლად იფერება, მიიღება რუბრეზერინი, რომელიც ფიზიოლოგიურად არ არის აქტიური.

იდენტიფიკაციისთვის იყენებენ მის ტუტე არეში ჰიდროლიზის რეაქციას. გამოიყოფა ნახშირორჟანგი და გავრცელდება მეთილამინის სუნი, რაც დამახასიათებელია ურეთანული ჯგუფისთვის:



ფიზოსტიგმინი ეზეროლინი

გამოყოფილი ეზეროლინის იდენტიფიკაცია ხორციელდება ვაკუუმში მაღალ ტემპერატურაზე იოდმეთილატის გამოყენებით. ამ დროს გამოიყოფა ფიზოსტიგმოლი:



ფიზოსტიგმოლი

ამიაკის ხსნარით პრეპარატის დამუშავებისას გამოიყოფა ლურჯი ფერის ფუძე ეზერინი. ნალექის სპირტში გახსნითა და ძმარმჟავით დამუშავებისას წარმოიქმნება წითელი შეფერილობა, რომელიც ძლიერდება წყლით განზავებისას.

იდენტიფიკაციისთვის იყენებენ რეაქციას რკინის (III) ქლორიდთან, რომელიც სალიცილმჟავასთან იისფერი შეფერადება წარმოქმნის. ასევე ლღობის ტემპერატურის მიხედვით (184°-187°) მსჯელობენ პრეპარატის იდენტურობასა და სიწმინდეზე. მოლეკულაში მესამეული აზოტის არსებობა განაპირობებს ალკალოიდების ზოგად დამლექ რეაქტივებთან შეფერადებული კომპლექსების წარმოქმნას.

ფიზოსტიგმინისთვის დამახასიათებელია ოპტიკური აქტივობა. მედიცინაში გამოყენებულია მისი მარცხნივ მბრუნავი იზომერი რომლის 1%-იანი წყალხსნარის ხვედრითი ბრუნვის რიცხვითი მნიშვნელობა – 91-94°-ის ფარგლებშია.

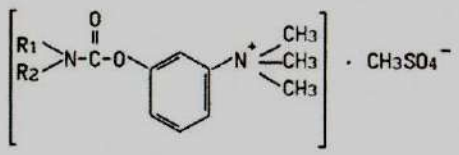
ფარმაკოპეის მიხედვით ფიზოსტიგმინს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ ნეიტრალიზაციის მეთოდით სპირტ-ქლოროფორმიან ხსნარში (სალიცილმჟავას მიხედვით).

ფიზოსტიგმინი ავიწროებს თვალის გუგას და ამცირებს თვალის შიგა წნევას. გამოყენებულია გლაუკომის სამკურნალოდ 0,25-1,0%-იანი ხსნარის სახით, საინიექციოდ და თვალის წვეთებად, აგრეთვე ნერვულ-კუნთოვანი დაავადებების დროს. ნაწლავების პარეზის შემთხვევაში კანქვეშ შეყავთ 0,1%-იანი ხსნარი. პრეპარატი ხსნარის სახით არამდგრადია, ამიტომ მას არ ასტერილებენ, ამზადებენ ხმარების წინ ასპეტიკურ პირობებში ან მის ტინდალიზაციას ახორციელებენ.

პრეპარატს ინახავენ სინათლისგან დაცულ ადგილას. კარგად თავდახურულ ნარინჯისფერ ქილებში. მიეკუთვნება ა სიას.

ფიზოსტიგმინის სინთეზური ანალოგების ძიების აუცილებლობა განაპირობა მისი შემცველი სამამულო ნედლეულის უქონლობამ, პრეპარატის მაღალმა ტოქსიკურობამ და შენახვისას არამდგრადობამ.

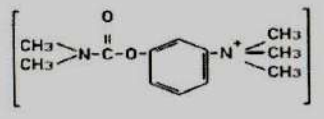
კვლევა განხორციელდა ფიზოსტიგმინის სტრუქტურასა და ფარმაკოლოგიურ ეფექტურობას შორის კავშირის შესწავლით. დადგინდა, რომ ეზერინის ფიზიოლოგიურ აქტივობას განსაზღვრავს არომატულ ბირთვთან დაკავშირებული მეთილურეთანული დაჯგუფება. ამასთან, მოლეკულის მდგრადობა იზრდება მეტა-მდგომარეობაში ურეთანულ დაჯგუფებაში მეოთხეული აზოტის შეყვანით. აღნიშნულის გათვალისწინებით შეიქმნა მეტა-დიმეთილამინოფენოლის სტრუქტურის მქონე ნაწარმები, რომელთა ზოგადი ფორმულაა:



უფრო აქტიური აღმოჩნდა ფიზოსტიგმინის მსგავსი აღნაგობის ნაწარმი, როდესაც R_1-H, ხოლო R_2-CH_3. მაგრამ ეზერინის მსგავსად

მისი ხსნარები არამდგრადია, ამიტომ მან გამოყენება ვერ ჰპოვა. შედარებით ნაკლები აქტივობით, მაგრამ უფრო მეტი მდგრადობით ხასიათდება დიმეთილურეთანული ნაწარმი (R_1-CH_3; R_2-CH_3), ე.წ. პროზერინი.

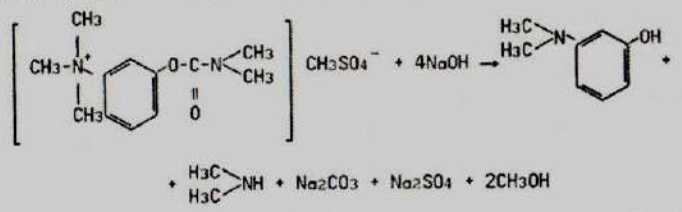
Proserinum – პროზერინი



იგი ქიმიურად N-(მ-დიმეთილკარბამოილოქსიფენილ)-ტრიმეთილამონიუმის მეთილსულფატია.

პროზერინის სუბსტანცია თეთრი, მწარე გემოს, უსუნო კრისტალური ფხვნილია. ძალიან ადვილად იხსნება წყალში, ადვილად – სპირტსა და ქლოროფორმში, ძალიან მცირედ იხსნება ეთერში. წყალხსნარს აქვს ნეიტრალური რეაქცია.

იდენტიფიკაცია დამყარებულია გასაპვნის რეაქციაზე:



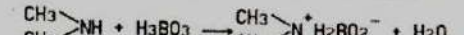
გაერცელდება დიმეთილამინის სუნი. გამოყოფილი მ-დიმეთილამინოფენოლი მონაწილეობს დიაზოტირების რეაქციაში. მიიღება მოწითალო-ნარინჯისფერი აზოსაღებავი.

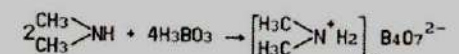
იდენტიფიკაციისთვის იყენებენ აგრეთვე გასაპვნის პროდუქტების გოგირდმჟავით შემჟავებისას ნახშირორჟანგის გამოყოფისა და ბარიუმის სულფატის წარმოქმნის რეაქციას.

პროზერინს აქვს დამახასიათებელი ლღობის ტემპერატურა 142-146°-ის ფარგლებში.

რაოდენობრივი განსაზღვრა დამყარებულია გასაპვნის რეაქციაზე, რომელსაც ატარებენ კიელდალის კოლბში. გამოყოფილი დიმეთილ-

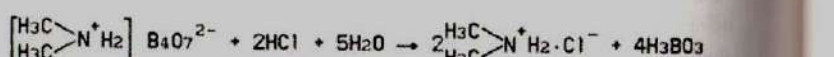
ამინი გადაედინება მიმღებში, რომელსაც შეაკავშირებენ ბორმჟავასთან. ამ დროს მიიღება დიმეთილამინის მეტაბორატი და ტეტრაბორატი:





მიღებულ პროდუქტებს ტიტრავენ 0,1 მოლ ქლორწყალბადმჟავის ხსნარით:





პროზერინი წარმოადგენს ფიზოსტიგმინის ფარმაკოლოგიურ ანალოგს, გამოიყენება გლაუკომის სამკურნალოდ. ზოგიერთ შემთხვევაში მას იყენებენ მიასთენიის, იშვიათად სამშობიარო სისუსტის დროს.

პრეპარატი ჰიგროსკოპულია, ჰაერის ჟანგბადის გავლენით განიცდის ცვლილებას, ამიტომ მას ინახავენ ჰერმეტულად თავდახურულ ქილებში სინათლისგან დაცულ ადგილას. ფიზოსტიგმინთან შედარებით გარემოსადმი უფრო მდგრადია, ამიტომ ხსნარის გასტერილებისას არ იშლება.

სტრიქნინის ჯგუფის ნაწარმები

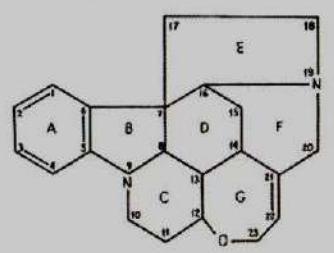
სტრიქნინის ჯგუფის ალკალოიდები გავრცელებულია ტროპიკული ქვეყნების მცენარის – ქუნელას თესლებში.

სტრიქნინი და მისი თანმხლები ალკალოიდი ბრუცინი, პირველად აღნიშნული მცენარის თესლებიდან გამოყვეს 1818 წელს პელტიემ და კავენტუმ.

1939 წელს დადგინდა ამ ალკალოიდის ემპირიული ფორმულა, ხოლო 1950-იან წლებში პერკინმა, რობინსონმა, ხეოვსმა მოგვაწოდეს ცნობები მისი მოლეკულის სტრუქტურული აღნაგობის შესახებ. მისი სტრუქტურა დაასაბუთა 1954 წელს რ. ვუდვორდმა სინთეზის გზით. აღნიშნული სინთეზის გზა მრავალი სტადიისგან შედგება, რთულია და

აქვს მხოლოდ თეორიული მნიშვნელობა. დღესდღეობით სტრიქნინს ბუნებრივი მცენარეული ნედლეულიდან იღებენ, საიდანაც სტრიქნინთან ერთად მიიღება სხვა ალკალოიდებიც: ვომიცინი, ფსევდოსტრიქნინი, ფსევდობრუცინი, α და β-კოლუბრინები.

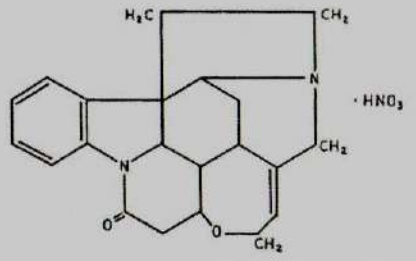
სტრიქნინი წარმოადგენს მრავალი ციკლისგან შედგენილ რთულ კონდენსირებულ სისტემას. მისი მოლეკულა შედგება შვიდი ციკლისგან, აქედან A ბირთვი არომატულია, AB, CD და ED ციკლების კონდენსირებული ბიციკლური სისტემები ნაწილობრივ ან მთლიანად



მთლიანად ჰიდრირებულ ინდოლს შეესაბამება. DE ციკლი ჰიდრირებული ქინოლინია, ხოლო BC და EF კონდენსირებული სისტემები ინდოლიზიდინურია.

ოფიცინალური პრეპარატია – სტრიქნინის ნიტრატი.

Strychnini nitras – სტრიქნინის ნიტრატი



სტრიქნინის ნიტრატი უფერო, ნემსისებრი მბრწყინავი კრისტალებია ან თეთრი კრისტალური, მწარე გემოს ფხვნილი, ძნელად იხსნება წყალსა და სპირტში, ადვილად – მდუღარე წყალში, უხსნადია ეთერში. წყალხსნარს სუსტი მჟავა რეაქცია აქვს.

სტრიქნინის იდენტიფიკაციას ახდენენ დაჟანგვის პროდუქტების მიხედვით: კონცენტრირებული გოგირდმჟავის თანაობისას კალიუმის ბიქრომატის კრისტალების დამატებით ფაიფურის ფიალაზე იძლევა იისფერ და ლურჯ ზოლებს, რომელთა შეფერადება სწრაფად ქრება. არომატული ბირთვი აზოტმჟავით ადვილად ნიტრირდება და მიიღება ყვითელი შეფერადება (ვიტალი-მორენის რეაქცია). ტუტის სპირტიანი ხსნარით შეფერადებული პროდუქტის დამუშავებისას ხსნარი იძენს წითელ-იისფერ შეფერადებას. ინდოლური ჯგუფის დასადგენად პრეპარატს ამუშავებენ გლიცერინში ვანილინის 1%-იანი ხსნარით, განზავებული გოგირდმჟავას თანაობისას გაცხელებით მიიღება მოვარდისფრო-იისფერი შეფერილობა.

სტრიქნინის მოლეკულაში მესამეული აზოტის არსებობა განაპირობებს ალკალოიდების ზოგად დამლექ რეაქტივებთან ფერად რეაქციებს.

იდენტიფიკაციისთვის იყენებენ აგრეთვე ფუძე სტრიქნინის ლღობის ტემპერატურის განსაზღვრას (139-142°), ასევე ნიტრატ-იონის რეაქციას დიფენილამინთან. რაოდენობრივად საზღვრავენ სპირტ-ქლოროფორმიან ხსნარში ნეიტრალიზაციის მეთოდით.

სტრიქნინი ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედებს აღმგზნებად, ჩონჩხის და გულის კუნთის ტონუსს მაღალ სწვეს, ასტიმულირებს ნივთიერებათა ცვლის პროცესებს; გამოყენებულია ცვლის პროცესების დაქვეითების და ჰიპოტონიური დაავადების შემთხვევაში. დიდი დოზით იწვევს კრუნჩხვებს.

ინახავენ კარგად თავდახურულ ქილებში. მიეკუთვნება ა სიას.

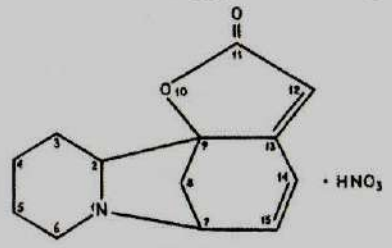
სტრიქნინის მისაღები სამამულო ნედლეულის უქონლობამ და სინთეზის რთულმა პირობებმა განსაზღვრა სტრიქნინის ფარმაკოლოგიური ანალოგების წყაროთა ძიების აუცილებლობა. ამ მიზნით 1951 წელს შორეულ აღმოსავლეთში მოწყობილი ექსპედიციის წევრებმა ა. შრეტერმა და ვ. ჩაიკამ გამოავლინეს მცენარე სეკურინეგა Securinega suffruticosa, საიდანაც 1953 წელს ვ. მურავიოვამ და ა. ბანკოვსკიმ გამოყვეს ალკალოიდი სეკურინინი, რომელსაც სტრიქნინის მსგავსი ფარმაკოლოგიური აქტივობა აღმოაჩნდა. მათ დაადგინეს ამ ალკალოიდის ემპირიული ფორმულა, ხოლო 1963 წელს იაპონელმა მეცნიერებმა (ნაკანომ და მისმა თანამშრომლებმა) დაადგინეს

მოლეკულის სტრუქტურული აგებულება, რაც დადასტურდა მისი სინთეზით.

დადგინდა, რომ სეკურინინი პირიდინისა და პიპერიდინის ნაწარმი ალკალოიდია. მესამეული აზოტი მას ანიჭებს ფუძე ბუნებას, რაც მინერალურ და ორგანულ მჟავებთან მარილების მიღების საშუალებას იძლევა.

ოფიცინალური პრეპარატია სეკურინინის ნიტრატი. მას დღესდღეობით მცენარეული ნედლეულიდან ღებულობენ.

Securinini nitras – სეკურინინის ნიტრატი



პრეპარატი თეთრი, მონაცისფრო-თეთრი ან მოვარდისფრო უსუნო კრისტალური ფხვნილია. იხსნება წყალში, ძნელად – ეთანოლში, წყალხსნარს აქვს სუსტი მჟავა რეაქცია.

მოლეკულაში მესამეული აზოტის არსებობაზეა დაფუძნებული პრეპარატის იდენტიფიკაციის რეაქციები. ალკალოიდების ზოგადი დამლექი რეაქტივებიდან ფარმაკოპეა იყენებს სილიკოვოლფრამმჟავასთან ან მაიერის რეაქტივთან რეაქციებს.

სეკურინინის ნიტრატის წყალხსნარის შეტუტიანებისას გამოიყოფა ლიმონისფერ-ყვითელი კრისტალები ლღობის ტემპერატურით 139-142°. ტუტესთან ხსნარის გაცხელებისას გამოიყოფა ფუძე ალკალოიდი, რომელიც მთლიანად იხსნება ლაქტონური ბირთვის გახსნის და შესაბამისი მარილის წარმოქმნით.

იძლევა შესაბამის რეაქციას ნიტრატ-იონზე, მარილს აქვს დამახასიათებელი ლღობის ტემპერატურა 200-205°.

სეკურინინის მოლეკულაში C_2, C_7 და C_9 ასიმეტრიული ნახშირბადების შემცველობა განაპირობებს მისი ოპტიკური იზომერების არსებობას. მედიცინაში გამოიყენება მარცხნივ მბრუნავი

იზომერი. ფარმაკოპეის მიხედვით 1%-იანი ეთანოლში-ხსნარის ხვედრითი ბრუნვა არანაკლებ – 300°-ია.

ინფრაწითელი და მას-სპექტრული ანალიზით დგინდება მოლეკულის მთლიანი სტრუქტურა.

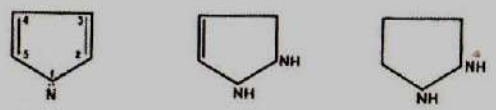
პრეპარატის სიწმინდის დასადგენად (გარეშე ალკალოიდების მინარევებზე გამოსაკვლევად) ფარმაკოპეა იყენებს ქაღალდზე ქრომატოგრაფიულ მეთოდს.

რაოდენობრივად პრეპარატს განსაზღვრავენ ნეიტრალიზაციის მეთოდით. გამოყენებულია, როგორც სტიქნინის ფარმაკოლოგიური ანალოგი, ამასთან ახასიათებს ნაკლები თერაპიული აქტიურობა და გაცილებით ნაკლები (8-10-ჯერ) ტოქსიკურობა. აღაგზნებს ცენტრალურ ნერვულ სისტემას, ზურგის ტვინის რეფლექსურ აგზნებადობას აძლიერებს. პრეპარატი გამოიყენება დამბლის, ნევრასთენიის და ნერვული წარმოშობის სხვა დაავადებების სამკურნალოდ.

პრეპარატი გარემოსადმი არამდგრადია, ჰაერზე გარდისფერდება, განსაკუთრებით არამდგრადია ხსნარის სახით, ამიტომ საინექციო ხსნარს სტაბილიზაციისთვის უმატებენ 0,1 მოლ ქლორწყალბადმჟავას.

პირაზოლის ნაწარმები

ორი ჰეტეროატომის შემცველი ხუთწევრიანი ჰეტეროციკლებიდან მედიცინაში გამოიყენება პირაზოლინის და პირაზოლიდინის ნაწარმები:



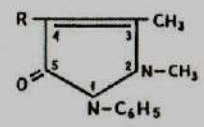
ბუნებაში პირაზოლის არარსებობის გამო ამ რიგის ყველა ნაწარმი სინთეზურად არის მიღებული. პირაზოლის ნაწარმთა კვლევა და მათი ფარმაკოლოგიური მოქმედების შესწავლა დაკავშირებულია ქინაქინის შესწავლასთან.

1883 წელს ფ. კნორმა, რომელიც იკვლევდა ქინოლინის ნაწარმთა სიცხის დამწევ მოქმედებას, გამიზნული პროდუქტის ნაცვლად მიიღო პირაზოლის ნაწარმი – 1-ფენილ-3-მეთილპირაზოლონ-5, რომელსაც

ტკივილგამაყუჩებელი და სუსტად გამოხატული სიცხის დამწევი მოქმედება აღმოაჩნდა.

ამიდოპირინს სამედიცინო პრაქტიკაში იყენებენ 1910 წლიდან, ხოლო ანალგინსა და ბუტადიონს – XX საუკუნის ორმოცდაათიანი წლებიდან.

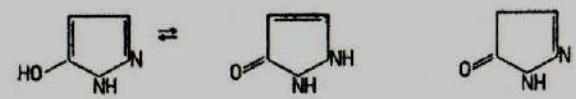
პირაზოლის ნაწარმთა ზოგადი ფორმულა შემდეგნაირად შეიძლება გამოვსახოთ:



გამოკვლევებით დადგინდა, რომ პირაზოლონის ნაწარმები ამფოტერული ხასიათისაა და ასოციანტების წარმოქმნისადმი მიდრეკილება აქვს.

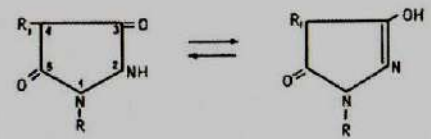
პირაზოლის ერთჩანაცვლებული ნაწარმების დამახასიათებელია პროტოტროპული ტაუტომერია.

პირაზოლინი შეიძლება წარმოდგენილ იქნეს რამდენიმე ტაუტომერული ფორმით:



ენოლური ფორმა (ჰიდროქსი ფორმა) | დიიმინოფორმა (ოქსოფორმა) | იმინოფორმა (ოქსოფორმა)

პირაზოლონის მსგავსად პირაზოლიდინიც განიცდის ტაუტომერიას:



ფიკეტოფორმა (ოქსოფორმა) | კეტო-ენოლური ფორმა (ჰიდროქსო-ოქსოფორმა)

პირაზოლონის ნაწარმებისთვის დამახასიათებელია მეხუთე მდგომარეობაში კეტოჯგუფის, პირაზოლიდინის ნაწარმთათვის კი – მესამე და მეხუთე მდგომარეობაში ორი კეტოჯგუფის შემცველობა.

აღნიშნულის შესაბამისად რაციონალურია მათი ქიმიური სახელწოდებები: პირაზოლონ-5-ის და პირაზოლიდინდიონ-3,5-ის ნაწარმები. მე-4 მდგომარეობაში ჩანაცვლებული ფუნქციური ჯგუფი განაპირობებს ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას. მაგ: პირაზოლონის იმინური ფორმის მეთილირებით მიიღება სიცხის დამწევი საშუალება; დიმეთილამინის ჯგუფის შეყვანა (ამიდოპირინი) იწვევს ანალგეზიური მოქმედების გაძლიერებას და გახანგრძლივებას, მეთილამინო-მეთანსულფატ ნატრიუმის შეყვანით (ანალგინი) ტოქსიკურობა მცირდება და მოქმედების სისწრაფე იზრდება; პირაზოლიდინდიონის ნაწარმებში ფენილისა და ბუთილის რადიკალების შეყვანა იწვევს ტკივილგამაყუჩებელ, სიცხისდამწევ და ანთების საწინააღმდეგო ეფექტის გაძლიერებას.

პირაზოლის ნაწარმებიდან ფარმაკოპეაში შეტანილია ფენაზონი (ანტიპირინი), ამიდოპირინი, მეტამიზოლი (ანალგინი) და ფენილბუტაზონი (ბუტადიონი).

პირაზოლის ნაწარმთა აგებულება და თვისებები მოტანილია 75-ე ცხრილში.

ფენაზონს, ამიდოპირინსა და მეტამიზოლს აღმდგენი თვისება აქვს. საერთოდ პირაზოლის ნაწარმები განსაკუთრებით კი ფენაზონი, ამიდოპირინი და ფენილბუტაზონი მძიმე მეტალთა იონებთან კომპლექსნაერთებს წარმოქმნის.

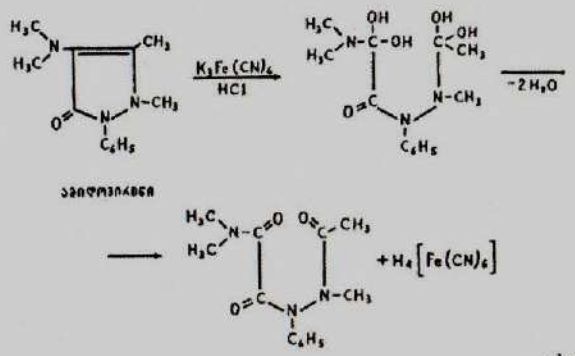
ფენაზონი და ამიდოპირინი მესამეული აზოტის შემცველობის გამო დამახასიათებელ რეაქციას იძლევა მძიმე მეტალთა მარილებთან.

ფენაზინის, ამიდოპირინისა და მეტამიზოლის იგივეობის დასადგენად იყენებენ მათ აღდგენით უნარს. მაგალითად, რკინის (III) ქლორიდთან ამიდოპირინი იძლევა იისფერ შეფერადებას, მეტამიზოლი – ლურჯს, ფენაზონი კი – წითელს. აღნიშნულ პროდუქტთა შეფერვა სწრაფად იცვლება სხვადასხვა ფაქტორის ზეგავლენით (ტემპერატურა, არის pH და სხვ.). შეფერილი პროდუქტები სხვა მჟანგაგების მოქმედებითაც მიიღება. აღნიშნული რეაქციებით შეიძლება განვასხვავოთ ერთმანეთისაგან პირაზოლონის ნაწარმები.

ფარმაკოპეაში ამიდოპირინის იდენტიფიკაციისთვის მოწოდებულია ვერცხლის ნიტრატთან რეაქცია. ამიდოპირინის ხსნარზე ვერცხლის ნიტრატის დამატებით მიიღება იისფერი შეფერადება, რომელიც

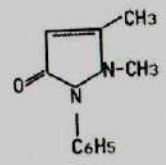
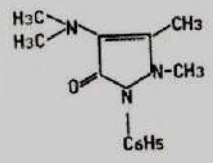
დაყოვნებით შავდება და დაილექება აღდგენილი ვერცხლი; ეს რეაქცია კერძოდ – დამახასიათებელია ამიდოპირინისთვის.

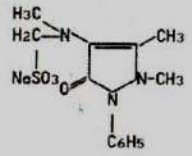
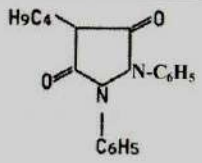
ძლიერი დამჟანგველების მოქმედებით, როგორიცაა კალიუმის ჰექსაციანოფერატი (III), ამიდოპირინი იჟანგება დიოქსიამიდოპირინად:



ცხრილი 75

პირაზოლის ნაწარმთა აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Phenazonum- ფენაზონი, Antipyrinum-ანტიპირინი, 1-ფენილ-2,3-დიმეთილპირაზოლონ-5		ადვილად იხსნება წყალში, ეთანოლში, ქლოროფორმში, ძნელად იხსნება ეთერში, წყალხსნარს აქვს ფუძე რეაქცია	უფერო კრისტალები ან თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, ლღ. ტემპ. 110-113°, λmax-255 და 242 ნმ
Amidopyrinum- ამიდოპირინი, პირამიდონი, 1-ფენილ-2,3-დიმეთილამინოპირაზოლონ-5		ნელა იხსნება წყალში, იხსნება ეთანოლში, ადვილად ქლოროფორმში, ეთერში. წყალხსნარს აქვს ტუტე რეაქცია	თეთრი რისტალები ან თეთრი კრისტ. ფხვნილია,უსუნო, ლღ. ტემპ. 107-109°, λmax-257 ნმ

Metamizol-natrium- მეტამიზოლი, Analginum-ანალგინი, 1-ფენილ-2,3-დიმეთილ 4-მეთილ ამინოპირაზოლონ-5-N-მეთანსულფონატრიუმი		იხსნება წყალში, ეთანოლში, უხსნადია ეთერში, ქლოროფორმსა და აცეტონში წყალხსნარს აქვს ნეიტრალური რეაქცია	თეთრი ან მოყვითალო ნემსისებური რისტალური ფხვნილია, უსუნო, ჰიგროსკოპიულია
Phenylbutazonum- ფენილბუტაზონი Butadionum-ბუტადიონი, 1,2-დიფენილ-4-ბუთილ პირაზოლი-დინდიონ3,5		არ იხსნება წყალში, ძნელად იხსნება ეთანოლში, ადვილად ქლოროფორმში, ეთერში იხსნება ბუტის ხსნარში	თეთრი ან მოყვითალო ფხვნილია,უსუნო, ლღ. ტემპ. 104-107°, λmax-240 ნმ

შემდგომში რკინის (III) ქლორიდის დამატებით მიიღება ბერლინის ლაჟვარდი

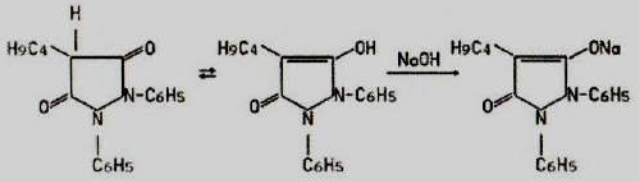
$$H_4\left[Fe(CN)_6\right] + FeCl_3 \rightarrow HFe\left[Fe(CN)_6\right] + 3HCl$$

ფენილბუტაზონის დასაბანგად საჭიროა კონცენტრირებული გოგირდმჟავის დამატება ნატრიუმის ნიტრატის თანაობისას. მიღებული ნარევის გაცხელებით წარმოიქმნება მდგრადი ალუბლისფერი შეფერილობა.

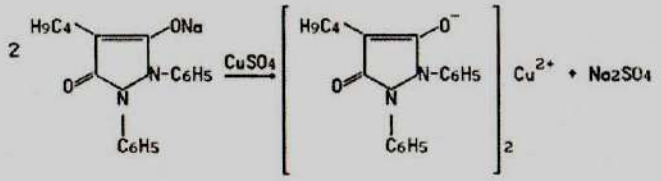
ანტიპირინის, ამიდოპირინისა და ბუტადიონის იდენტიფიკაციისთვის იყენებენ აგრეთვე მძიმე მეტალთა იონებთან კომპლექსის წარმოქმნის რეაქციებს.

ანტიპირინზე რკინის (III) ქლორიდის მოქმედებით წითელი ფერის ფეროპირინი წარმოიქმნება.

ბუტადიონის იდენტიფიცირება შესაძლებელია მძიმე მეტალთა მარილებით დალექვით: სპილენძის იონებთან (დია ცისფერი ნალექი), ვერცხლის იონებთან (თეთრი ფერის ნალექი) და ა.შ. წყალში ბუტადიონის უხსნადობის გამო ხსნიან ნატრიუმის ჰიდროქსიდში:

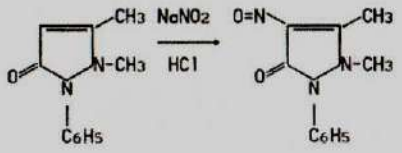


მიღებულ მარილზე მოქმედებენ სპილენძის სულფატით:

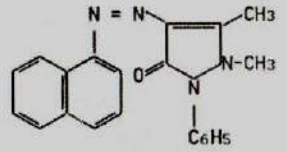


ანალოგიურია რეაქცია ვერცხლის იონებთანაც.

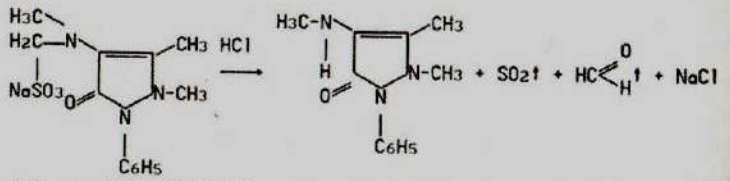
ანტიპირინი სხვა პრეპარატებისგან განსხვავებით, მჟავა არეში ნატრიუმის ნიტრიტთან ურთიერთქმედებით იძლევა ზურმუხტისფერმწვანე ფერის ნიტროზოანტიპირინს:



ანტიპირინისთვის სპეციფიკურია აგრეთვე ფერადი რეაქცია 2-ნიტროინდანდიონთან და α-ნაფთილამინთან ანტიპირინის პირაზოლონური აზოსაღებავების წარმოქმნა:



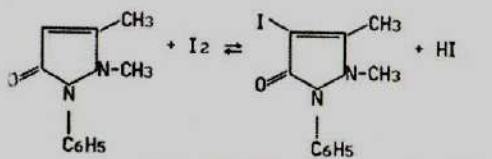
ანალგინი, პირაზოლონ-5-ის ნაწარმი, სხვა პრეპარატებისგან განსხვავებით, დადებით რეაქციას იძლევა ნატრიუმის იონზე; მინერალურ მჟავასთან გაცხელებით კი გამოიყოფა ფორმალდეჰიდი და გოგირდის დიოქსიდი, რომელთაც დამახასიათებელი სუნი აქვთ:



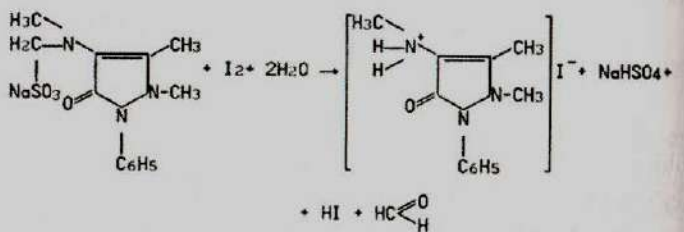
პირაზოლინის ნაწარმი პრეპარატების რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის იყენებენ მათ აღდგენით უნარს და ფუძე ან მჟავა თვისებებს.

ანტიპირინისა და ანალგინის რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეა იყენებს იოდომეტრიულ მეთოდს, ამიდოპირინისა და ბუტადიონისთვის კი – ნეიტრალიზაციის მეთოდს.

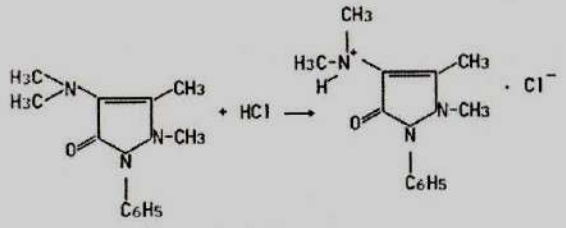
ანტიპირინის რაოდენობრივი განსაზღვრა იოდომეტრიული მეთოდით დამყარებულია მის უნარზე შევიდეს რეაქციაში იოდთან მე-4 მდგომარეობაში არსებული მოძრავი წყალბადის ატომის ჩანაცვლებით. მიღებულ 4-იოდოპირინის ნალექს შეუძლია იოდის გარკვეული რაოდენობის ადსორბირება. ამიტომ ნაშთს ხსნიან ქლოროფორმში და უმატებენ ნატრიუმის აცეტატს იოდწყალბადის შესაბმელად. იოდის ნაჭარბი იტიტრება ნატრიუმის თიოსულფატით:



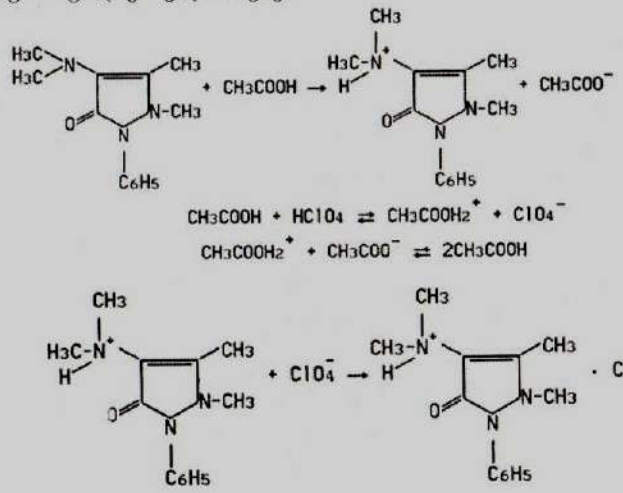
ანალგინის იოდომეტრიული განსაზღვრა შემდეგი რეაქციის მიხედვით მიმდინარეობს:



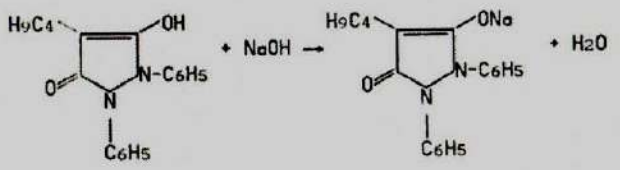
რაოდენობრივად ამიდოპირინს ნეიტრალიზაციის მეთოდით განსაზღვრავენ:



ამიდოპირინის უწყლო არეში ტიტვრის მეთოდით განსაზღვრისას გამხსნელად გამოყენებულია დიქლორეთანისა და უწყლო ძმარმჟავის ნარევი, ტიტრანტად კი ქლორმჟავა:



ბუტადიონის რაოდენობრივი განსაზღვრისას გამხსნელად გამოიყენება აცეტონი, ტიტრანტად კი – ნატრიუმის ჰიდროქსიდის 0,1 მოლ ხსნარი:



ცნობილია აგრეთვე, პირაზოლის ნაწარმთა რაოდენობრივი განსაზღვრის ფოტოკოლორიმეტრიული და სპექტრომეტრიული მეთოდები.

პირაზოლის ნაწარმთა სიწმინდის განსაზღვრის დროს ფარმაკოპეა მოითხოვს სინთეზის შუალედური პროდუქტებისა და სხვა გარეშე მინარევების ნორმების დადგენას.

პირაზოლის ყველა ნაერთისთვის ფარმაკოპეა მოითხოვს სულფატური ნაცრის და მძიმე მეტალების განსაზღვრას. ეს კი იმით აიხსნება, რომ მძიმე მეტალთა თანაობისას ჩქარდება ჟანგვითი პროცესები, რის შედეგადაც წარმოიქმნება გარდაქმნის პროდუქტები, რომელთაც ყვითელი ფერი აქვს. სწორედ ეს თვისებები განაპირობებს შეფერადების და გამჭვირვალობის განსაზღვრას, რასაც ფარმაკოპეა ითვალისწინებს.

ანალგინი ჰიგროსკოპულია, ხოლო სინამის ზეგავლენით ადგილი აქვს მის ჰიდროლიზს, ამიტომ ფარმაკოპეით რეგლამენტებულია მასში სინამის შემცველობა, რომელიც 5,5%-ს არ უნდა აღემატებოდეს.

პირაზოლის ნაწარმ პრეპარატებს ინახავენ კარგად თავდახურულ ჭურჭელში სინათლისგან დაცულ ადგილას, მიეკუთვნება ბ სიას. სინათლისა და ტენისადმი განსაკუთრებით მგრძნობიარეა ანალგინი, მისი წყალხსნარი სინათლის ზემოქმედებით ყვითლდება.

ანტიპირინი, ამიდოპირინი, ანალგინი და ბუტადიონი გამოყენებულია, როგორც ტკივილგამაყუჩებელი, სიცხის დამწევი და ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები. მრეწველობა უშვებს ტაბლეტების სახით, ბუტადიონს უპირატესად ხმარობენ რევმატული და ართრიტული დაავადებების დროს.

პრაქტიკული ფარმაციის თვალთახედვით განსაკუთრებით საყურადღებოა ქიმიური შეუთავსებლობის საკითხები თხევი წამლის ფორმებში. როგორც ავღნიშნეთ, განსაკუთრებით კი ამიდოპირინის წყალხსნარებს სუსტი ტუტე რეაქცია აქვს, რის გამოც მათ აქვთ უნარი შევიდნენ რეაქციაში რთული წამლის ფორმაში შემავალი მჟავა ბუნების ნაერთებთან, მაგალითად, ალკალოიდთა მარილებთან, ორგანულ მჟავებთან, ორგანულ ფუძეთა მარილებთან და სხვ., რაც გამოიწვევს კომპონენტთა ქიმიურ გარდაქმნას.

ამიდოპირინი და ანტიპირინი შეუთავსებელია კარდიოლიდებთან – იწვევს მათ დაშლას, გარდაქმნას, ვიტამინებთან – იწვევს ინაქტივაციას, აგრეთვე ზოგ ანტიბიოტიკთან.

ანალგინი ადვილად რეაგირებს მჟავა ბუნების ნაერთებთან, რის შედეგადაც იშლება მეთანსულფატ ნატრიუმის ფუნქციური ჯგუფი.

ამის შედეგად გოგირდოვანი ანჰიდრიდი და ფორმალდეჰიდი გამოიყოფა.

პირაზოლონ-5-ის ნაერთები, როგორც კეტონები, აღმდგენი თვისებებით ხასიათდება, ისინი რეაგირებენ მჟანგავებთან და აღადგენენ მათ; აქედან გამომდინარე, გასაგებია მათი შეუთავსებლობა მჟანგველი ბუნების სამკურნალო საშუალებებთან.

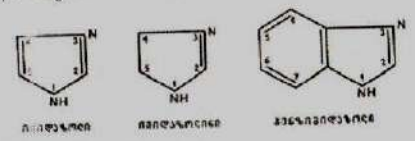
ანტიპირინი, ამიდოპირინი და ანალგინი ორგანიზმში მოხვედრის შემდეგ ინტენსიურ მეტაბოლიზმს განიცდის. ღვიძლის ჟანგვა-აღდგენითი ფერმენტების ზეგავლენით ადგილი აქვს ანტიპირინის და ამიდოპირინის დემეთილირებას, ანალგინის მჟავურ ჰიდროლიზს კუჭში და ა.შ.

ამიდოპირინის დომინანტი მეტაბოლიტია 4-ამინოანტიპირინი; ეს უკანასკნელი ფარმაკოლოგიურად აქტიურია, მაგრამ, ამიდოპირინთან შედარებით, ტოქსიკური. ცნობილია ე.წ. ანტიპირინის ტესტი, რომლითაც ადგენენ ღვიძლის მჟანგავი ფერმენტების აქტივობას.

პირაზოლის ნაწარმები ეფექტური ფარმაკოლოგიური საშუალებებია, ამასთან უნდა გვახსოვდეს, რომ ხანგრძლივად მათი გამოყენება უარყოფითად მოქმედებს ღვიძლსა და სისხლის სურათზე.

იმიდაზოლის ნაწარმები

მედიცინაში გამოიყენება იმიდაზოლის, იმიდაზოლინისა და ბენზიმიდაზოლის ნაწარმები:



იმიდაზოლისა და იმიდაზოლინის ნაწარმებს მიეკუთვნება პილოკარპინი, კლოფელინი, მეტრონიდაზოლი, ბენზიმიდაზოლის ნაწარმებს კი დიბაზოლი.

იმიდაზოლის ნაწარმთა სინთეზის ძირითადი გზაა ალიფატურ ნაერთთა კონდენსაცია იმიდაზოლის ან იმიდაზოლინის ციკლად. ალიფატურ ნაერთთა შერჩევა ხდება იმის მიხედვით, თუ რა ფუნქციური ჯგუფია საჭირო საბოლოო პროდუქტში. თუ აღნიშნულის

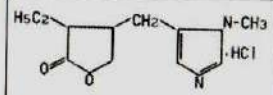
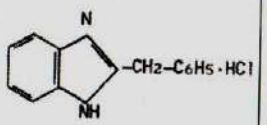
მიღწევა შეუძლებელია, მაშინ მიღებულ იმიდაზოლის ციკლს უერთებენ რადიკალებს.

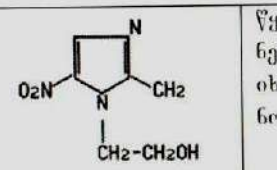
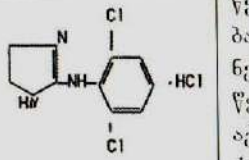
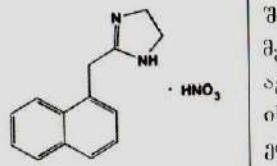
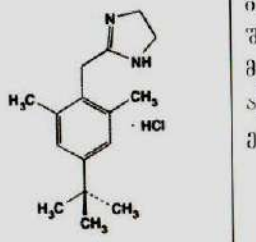
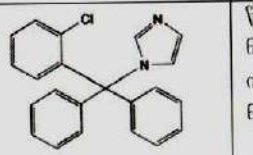
იმიდაზოლის ორი ამინოჯგუფი, მესამეული და მეორეული, განაპირობებს მის ფუძე თვისებებს; ქლორწყალბადმჟავა მარილი, მსგავსი სხვა მარილებისგან განსხვავებით, წყალში მცირედ ხსნადია.

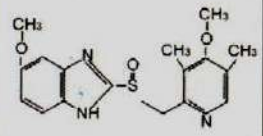
პრეპარატები ერთმანეთისგან წყალში ხსნადობით განსხვავდება, პილოკარპინის ჰიდროქლორიდი ადვილად იხსნება, დიბაზოლი – ძნელად ხსნადია, კლოფელინი იხსნება, მეტრონიდაზოლი კი – ძალიან მცირედ იხსნება.

ცხრილი 76

იმიდაზოლისა და იმიდაზოლინის ნაწარმთა აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Pilocarpini hydrochloridum – პილოკარპინის ჰიდროქლორიდი		ადვილად იხსნება წყალსა და ეთანოლში, არ იხსნება ეთერსა და ქლოროფორმში, წყალხსნარს აქვს მჟავა რეაქცია	უფერო კრისტალები ან თეთრი ფხვნილია, ჰიგროსკოპული, ლღ. ტემპ. 200-203°, ხვ. ბრ. +88°-+91°
Bendazolum- ბენდაზოლი-Dibazolum- დიბაზოლი, 2-ბენზილ-ბენზიმიდაზოლის ჰიდროქლორიდი		ძნელად იხსნება წყალსა და ქლოროფორმში, ადვილად ეთანოლში, აცეტონში, წყალხსნარს აქვს მჟავა რეაქცია, pH=2,8-3,5	თეთრი ან მონაცრისფრო კრისტ. ფხვნილია, ჰიგროსკოპიულია ლღ. ტემპ. 182-186°

Metronidazolum- მეტრონიდაზოლი, 1-(β-ოქსიეთილ)-2-მეთილ-5-ნიტროიმიდაზოლი		წყალში არ იხსნება, მცირედ იხსნება ეთანოლში	თეთრი მომწვანო კრისტ. ფხვნილია, უსუნო, ლღ. ტემპ. 159-162°, λmax-277 და 312 ნმ
Clonidinum- კლონიდინი, clophelinum- კლოფელინი, 2-(2′, 6′-დიქლორფენილამინო)-2-იმიდაზოლინის ჰიდროქლორიდი		წყალში იხსნება, ძნელად იხსნება ეთანოლში, წყალხსნარს აქვს მჟავა რეაქცია	უსუნო, თეთრი რისტალური ფხვნილია, λmax-272 და 280 ნმ
Naphazolini nitras- ნაფაზოლინის ნიტრატი, Naphthyzinum ნაფტიზინი 2(α-ნაფტილმეთილ) იმიდაზოლინ ნიტრატი		იხსნება წყალში, წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს, მცირედ იხსნება ეთანოლში	თეთრი ან თეთრი კრემისფერი კრისტალური ფხვნილია, ლღ.ტემპ. 167-170°, λmax-270, 280, 313 ნმ
Xilometazolini hydrochloridum- ქსილომეტაზოლინის ჰიდროქლორიდი, Galazolinum გალაზოლინი		იხსნება წყალში, წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს, იხსნება ეთანოლში	თეთრი ან მოყვითალო კრისტალური ფხვნილია, ლღ.ტემპ. 300°, λmax-265 ნმ
Clotrimazol კლოტრიმაზოლი, დიფენილ (2-ქლორფენილ) იმიდაზოლილი		წყალში არ იხსნება, ძნელად იხსნება ეთანოლში	თეთრი ან მოყვითალო კრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 141-145°

Omeprazol- ომეპრაზოლი, 5-მეტოქსი-2-[(4-მეტოქსი-3-5 დიმეთილ-2-პირიდილ) მეთილ]სულფინილ) ბენზიმიდაზოლი		მცირედ იხსნება წყალში, ეთანოლში და განზავებულ ტუტეებში	თეთრი ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 160° დაშლით

მეტრონიდაზოლის იგივეობის დასადგენად იყენებენ მისი პიკრატის წარმოქმნის რეაქციას, რომლის ლღობის ტემპერატურაა 148-153°.

კლოფელინი, დიბაზოლი და პილოკარპინი ჰიდროქლორიდებია და დადებით რეაქციას იძლევა ქლორიდებზე.

საერთოდ იმიდაზოლისა და იმიდაზოლინის ნაწარმთა იდენტიფიკაციისთვის იყენებენ სპექტროფოტომეტრიას ულტრაიისფერ არეში. ასე მაგალითად, 0,001% – მეტრონიდაზოლის ხსნარს ეთანოლში აქვს შთანთქმის მაქსიმუმი 312 ნმ ($E^{1\%}_{1სმ}$ – 515-548), კლოფელინის 0,02%-იან წყალხსნარს შთანთქმის ორი მაქსიმუმი აქვს: 272±2 ნმ და 280±2ნმ.

დიბაზოლის იგივეობის დასადგენად ფარმაკოპეა მოითხოვს პრეპარატის სუსტ მჟავა ხსნარზე 0,1 მოლ იოდის მოქმედებას. მიიღება დამახასიათებელი მოწითალო-ვერცხლისფერი ნალექი. წყალხსნარზე ამონიუმის ჰიდროჟანგის დამატებით დაილექება ფუძე დიბაზოლი; ფილტრატზე ტარდება ქლორ-იონის არსებობის დამადასტურებელი რეაქცია.

კეთილხარისხოვნების დასადგენად ატარებენ სიწმინდის რეაქციას სინთეზის საწყის პროდუქტზე – ორთოფენილენდიამინზე, რასაც ადგენენ სამქლორრკინის მოქმედებით.

დიბაზოლს რაოდენობრივად სახლვრავენ უწყლო არეში ტიტვრით. გამხსნელად იყენებენ უწყლო ძმარმჟავას ან ჭიანჭველმჟავისა და ძმარმჟავის ანჰიდრიდის ნარევს, ტიტრანტია 0,1 მოლ ქლორმჟავა ვერცხლისწყლის აცეტატის თანაობისას.

მეტრონიდაზოლი და კლოფელინიც უწყლო არეში ტიტვრით განისაზღვრება.

იმიდაზოლის ნაწარმ პრეპარატებს რაოდენობრივად სახლვრავენ სპექტროფოტომეტრიულად სხვადასხვა გამხსნელის გამოყენებით.

პრეპარატები მიეკუთვნება ბ სიას.

იმიდაზოლისა და იმიდაზოლინის ციკლებში სხვადასხვა ფუნქციური ჯგუფების არსებობა განაპირობებს მათ სხვადასხვა ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას. მეტრონიდაზოლი გამოიყენება როგორც ანტიალკოჰოლური და ტრიქომონოზის სამკურნალო საშუალება.

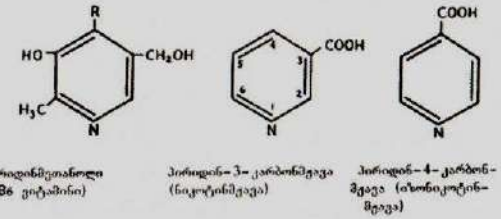
კლოფელინი ჰიპოტენზური საშუალებაა და გამოიყენება მცირე დოზით სხვადასხვა ფორმის ჰიპერტონიის დროს. დიბაზოლი პაპავერინის სინთეზური ანალოგია, იხმარება სისხლძარღვთა და შინაგანი ორგანოების გლუვი კუნთების სპაზმების დროს. კლოტრიმაზოლი სოკოვანი დაავადებების სამკურნალო საშუალებაა. ომეპრაზოლი კუჭის წვენის ინჰიბიტორია, იყენებენ კუჭის წყლულის დროს.

დიბაზოლი ჰიგროსკოპულია, ამიტომ უნდა ინახავდნენ კარგად თავდახურულ ჭურჭელში.

პილოკარპინის, დიბაზოლისა, ნაფტიზინის და კლოფელინის წყალხსნარებს მჟავა რეაქცია აქვს, რაც გათვალისწინებული უნდა იყოს რთული შემადგენლობის წამლის ფორმების მომზადებისას, ისინი შედიან რეაქციაში ფუძე ხასიათის ნივთიერებებთან, რის შედეგად ადგილი ექნება ქიმიურ გარდაქმნებს და ნალექის გამოყოფას.

პირიდინის ნაწარმები

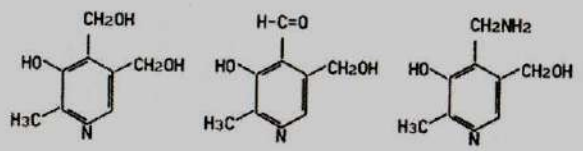
სამკურნალო საშუალებებად გამოყენებული პირიდინის ნაერთები სამ ძირითად ჯგუფად იყოფა: I. პირიდინ მეთანოლის, II. ნიკოტინმჟავას და III. იზონიკოტინმჟავას ნაწარმები.



პირიდინმეთანოლი (B6 ვიტამინი) | პირიდინ-3-კარბონმჟავა (ნიკოტინმჟავა) | პირიდინ-4-კარბონმჟავა (იზონიკოტინმჟავა)

ნიკოტინმჟავა (PP) და პირიდოქსინი (Br) ცნობილი ვიტამინებია; ისინი გვხვდებიან ბუნებაში. პირიდოქსინი მნიშვნელოვანი რაოდენობითაა საფუარებში, ხორცში, კარტოფილში, ბოსტნეულში, თევზეულსა და სხვა ცხოველურ და მცენარეულ ნედლეულში. B_6

ვიტამინი გამოყვეს საფუარიდან 1937 წელს ო. მაგიდსონის ხელმძღვანელობით. მათ დაადგინეს, რომ B_6 ვიტამინური აქტივობა ახასიათებს პირიდოქსოლს, პირიდოქსალსა და პირიდოქსამინს:



პირიდოქსოლი პირიდოქსალი პირიდოქსამინი

ეს ნივთიერებანი ორგანიზმში ურთიერთგარდაქმნას განიცდიან, მათგან ძირითადია პირიდოქსალი.

პირიდოქსინები ორგანიზმში აზოტის ცვლაში კატალიზატორის როლს ასრულებს. პირიდოქსალფოსფატი კოფერმენტია, მოქმედებით პირიდოქსალთან შედარებით უფრო სწრაფია და ეფექტური. პირიდიტოლი სედატიური მოქმედების ფსიქოტროპული პრეპარატია. პარმიდინი ანტიათეროსკლეროზული საშუალებაა.

ნიკოტინმჟავა და მისი ამიდი პელაგრის სამკურნალო საშუალებაა, ნიკოტინმჟავას დიეთილამიდი ცენტრალური ნერვული სისტემის სტიმულატორია. ნიკოტინმჟავას კომპლექსნაერთებს კობალტთან – კოამიდს და რკინასთან – ფერამიდს ხმარობენ ანემიის სამკურნალოდ.

იზონიკოტინმჟავას ჰიდრაზიდები და ჰიდრაზონები – ტუბაზიდი, ფთივაზიდი და სხვ. ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო ქიმიოთერაპიული საშუალებანია. პირიდინში სხვადასხვა ფუნქციური ჯგუფის შეყვანით და მათი მდებარეობით მკვეთრად იცვლება ფარმაკოლოგიური ეფექტურობა.

პირიდინის ნაწარმთა სინთეზის და ფარმაკოლოგიური გამოკვლევის საქმეში დიდი მუშაობა ჩაატარეს საკავშირო სამეცნიერო-კვლევით ქიმიურ-ფარმაცევტულ ინსტიტუტში მ. რუბცოვმა, ლ. იახონტოვმა, მ. შუკინამ, მ. მაშკოვსკიმ, გ. პერშინმა და სხვ. დაამუშავეს ნიკოტინმჟავას დიეთილამიდის, ნიკოდინის, აგრეთვე იზონიკოტინმჟავას ნაერთების: ფთივაზიდის, მეტაზიდისა და სალუზიდის სინთეზის მეთოდები, შეისწავლეს მათი ფარმაკოლოგიური მოქმედების თავისებურებანი.

B_6 ვიტამინის მოლეკულის სტრუქტურის შეცვლა იწვევს ვიტამინური აქტივობის შემცირებას ან გაქრობას. მე-3 მდგომარეობაში

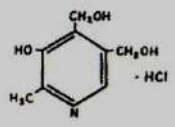
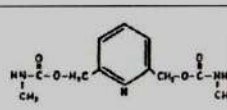
ოქსიმეთილის ჯგუფის შეცვლა მეთილის ჯგუფით იწვევს ვიტამინური აქტივობის გაქრობას. მე-6 მდგომარეობაში მეთილის ჯგუფის შეცვლა ეთილის ჯგუფით მკვეთრად ამცირებს ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას.

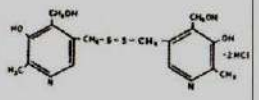
პირიდინოლკარბამატის (პარმიდინის) იდენტიფიკაციისთვის მას ახურებენ ლიმონმჟავის და ძმრის ანჰიდრიდთან; მიიღება ყვითელი შეფერვა, რომელიც წითელში გადადის ნატრიუმის ჰიდროქსიდთან დუღილის შემდეგ. ჰიდროლიზის პროდუქტს – მეთილამინს განსაზღვრავენ დამახასიათებელი სუნით ან ლაკმუსის წითელი ქაღალდის გალურჯებით.

პირიდოქსინის ჰიდროქლორიდისა და პირიდოქსალფოსფატის ქიმიურ თვისებებს განაპირობებს პირიდინის ციკლის შემცველობა და ციკლში ჩანაცვლებული რადიკალი. პირიდოქსინის ხსნარზე ფოსფორ ვოლფრამის ან სილიკოვოლფრამის მჟავის ხსნარის მოქმედებით

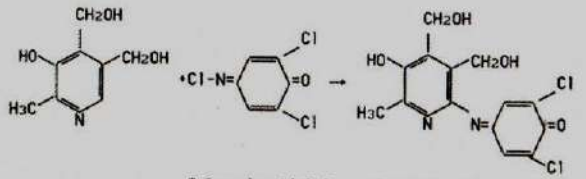
ცხრილი 77

პირიდინმეთანოლის ნაწარმების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Pyridoxini hydrochloridum- პირიდოქსინის ჰიდროქლორიდი, 2-მეთილ-3-ოქსი-4,5-დი(ოქსი-მეთილ)-პირიდინის ჰიდროქლორიდი		ადვილად იხსნება წყალში, ძნელად ეთანოლში, წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს	თეთრი წვრილკრისტალური ფხვნილია,ლღ. ტემპ. 203-206° (დაშლით), λmax 254, 324, 291 ნმ, 1%-იანი pH – 2,5-3,2
Pyridinolcarbamat- პირიდინოლკარბამატი, Parmidinum- პარმიდინი, ბის-N-მეთილკარბამინის ეთერი 2,6-ბისოქსიმეთილ პირიდინი, პირიკარბატი		მცირედ იხსნება წყალში, იხსნება მეთანოლსა და ქლოროფორმში	უსუნო, თეთრი კრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 136-141°

Pyridoxalphosphatum- პირიდოქსალ ფოსფატი, 2-მეთილ-3-ოქსი-4-ფორმილ-5-ოქსიმეთილპირიდინის 5-ფოსფორმჟავას ეთერი		მცირედ იხსნება წყალში, არ იხსნება ეთანოლში	დია ყვითელი ფერის კრისტალური ფხვნილია, λmax – 330, 388 ნმ
Pyriditolum-პირიდიტოლი, ბის-(2-მეთილ -3-ოქსი-4-ოქსი მეთილ -5-მეთილპირიდილ)-დისულფიდის დიქლორიდი		ადვილად იხსნება წყალში, მცირედ ეთანოლში, წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს	თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო კრისტალური ფხვნილია, 5%-იანი ხსნარის pH – 2,3-2,8

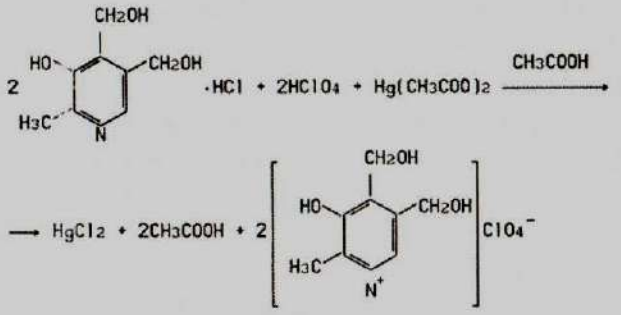
ნალექი გამოიყოფა, რასაც განაპირობებს ციკლში მესამეული აზოტის არსებობა. მოლეკულაში ფენოლური ჰიდროქსილის შემცველობა განაპირობებს აზოსაღებავების წარმოქმნის რეაქციას. უფრო სპეციფიური რეაქციაა ინდოფენოლური საღებავის წარმოქმნა 2,6-დიქლორქინონქლორიმიდთან. ეს უკანასკნელი რეაგირებს მხოლოდ იმ ფენოლებთან, რომელთაც პარამდგომარეობა ჩანაცვლებული არა აქვთ.



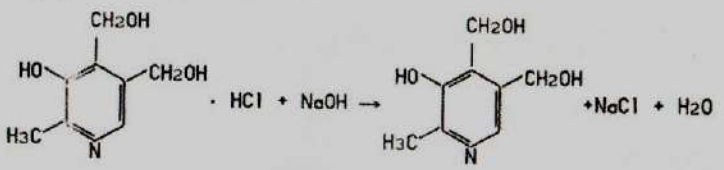
2,6-დიქლორქინონ-ქლორიმიდი — ინდოფენოლური საღებავი

პრეპარატები სამქლორორკინასთან იძლევა წითელ შეფერვას, რამდენიმე წვეთი გოგირდმჟავას დამატებით შეფერილობა ქრება. აღწერილი შეფერილი კომპლექსების საფუძველზე რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის გამოიყენება ფოტომეტრიული მეთოდები. პირიდოქსინფოსფატისგან განსხვავებით, პირიდოქსინის ჰიდროქლორიდი დადებით რეაქციას იძლევა ქლორ-იონზე. პირიდიტოლი შეიძლება განვიხილოთ, როგორც პირიდოქსინის გაორებული მოლეკულა.

რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის გამოყენებულია: 1. უწყლო არეში ტიტვრის მეთოდი:



2. ნეიტრალიზაციის მეთოდი:



პირიდინილკარბამატის (პარმიდინის) რაოდენობრივი განსაზღვრაც უწყლო არეში ტიტვრის მეთოდით ხორციელდება.

პარმიდინის ფარმაკოკინეტიკის და ბიოტრანსფორმაციის ინდივიდუალური თავისებურებანი შესწავლილი იქნა თბილისის სამედიცინო ინსტიტუტის ფარმაცევტული ქიმიის კათედრაზე ნ. მენაბდის მიერ.

პარმიდინი ანტიათეროსკლეროზული მოქმედების პრეპარატია. სინონიმები: „პროდექტინი", „ანგინინი".

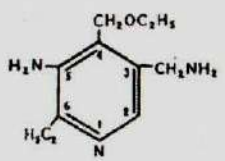
პირიდოქსინის ჰიდროქლორიდი გამოყენებულია ორსულთა ტოქსიკოზის, პელაგრის, პარკინსონიზმის სხვადასხვა სახეობის, მწვავე და ქრონიკული ჰეპატიტის და სხვა დაავადების დროს.

პირიდოქსალფოსფატი პირიდოქსინის კოფერმენტია და ახასიათებს მისი თვისებები, განსხვავდება იმით, რომ სწრაფი თერაპიული ეფექტი აქვს. წამლის ფორმა გარსით დაფარული ტაბლეტებია.

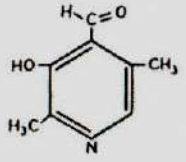
პირიდიტოლი ფსიქოტროპული პრეპარატია. ახასიათებს ანტიდეპრესიული და სედატიური მოქმედება, იწვევს ბარბიტურატების მოქმედების პროლონგირებას. ინახავენ მშრალ, სინათლისგან დაცულ ადგილზე. დადგენილია, რომ პირიდოქსინი – B_6 ვიტამინი ორგანიზმში

მონაწილეობს ამინომჟავათა კეტოკარბონმჟავებად პერეამინირებაში, დეკარბოქსილირებაში, რაცემიზაციაში, დესულფილირებასა და ამინომჟავათა სხვა გარდაქმნაში, ამიტომ მისი ნაკლებობა იწვევს ბიოქიმიური პროცესების მოშლას. დადგენილია აგრეთვე, რომ პირიდოქსინი და მისი გოგირდოვანი ნაწარმები იწვევს რადიაქტიური გამოსხივების შედეგად მიღებული დამწვრობის სწრაფ მოშუშებას.

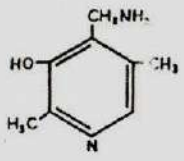
ცნობილია პირიდოქსალის ქიმიური ანალოგები, რომლებიც მისი როგორც ვიტამინის ანტაგონისტებია: 6–ეთილ–5 ამინო–4–ეთოქსი-მეთილ–3– ამინო-მეთილპირიდინი (I), 3–დეზოქსიპირიდოქსალი (II) და 3– დეზოქსიპირიდოქსამინი (III).



I



II



III

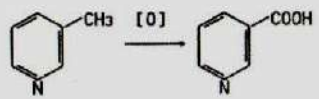
ფარმაკოპეის პრეპარატია პირიდოქსინის ჰიდროქლორიდი ტაბლეტების და ამპულების სახით.

ინახავენ კარგად თავდახურულ ნარინჯისფერ შუშაში. თერმო-სტაბილურია, მჟავებისა და ტუტეებისადმი მდგრადია, არამდგრადია მჟანგავებისადმი, ხსნარები კი – სინათლისადმი.

პირიდინ – 3 – კარბონმჟავის ნაწარმები

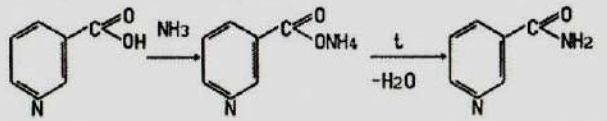
პირიდინ-3-კარბონმჟავის ნაწარმებიდან სამკურნალოდ გამოიყენება ნიკოტინმჟავა, მისი ამიდი, დიეთილამიდი და ნიკოდინი, აგრეთვე ნიკოტინმჟავის კომპლექსური ნაერთები – კოამიდი და ფერამიდი. ნიკოტინმჟავა, ანუ PP ვიტამინი პირველად მიიღეს 1867 წელს, მაგრამ მისი სპეციფიური ვიტამინური მოქმედება დაადგინეს 1937 წელს. ცნობილია, რომ ბუნებრივ ნედლეულსა და ადამიანის ორგანიზმში არის არა მარტო ნიკოტინმჟავა, აგრეთვე უპირატესად მისი ამიდი. დადგენილია, რომ ნიკოტინამიდი შედის ბევრი ფერმენტის პროსტეტულ ჯგუფში, რომლებიც ორგანიზმში წყალბადის გადამტანის როლს ასრულებენ. ნიკოტინმჟავა ნივთიერებათა ცვლის პროცესში

ნიკოტინამიდში გადადის. ამიტომ მას განიხილავენ, როგორც ნიკოტინამიდის პროვიტამინს. უკანასკნელ წლებში ნიკოტინმჟავას ნიაცინს უწოდებენ, მის ამიდს კი – ნიკოტინამიდს. ნიკოტინმჟავა მნიშვნელოვანი რაოდენობით შედის საფუარში, ხორბლისა და ბრინჯის ქერქში, სოკოში, ღვიძლში. ამჟამად ნიკოტინმჟავას და მის პრეპარატებს ღებულობენ სინთეზურად. ნიკოტინმჟავას ღებულობენ β-პიკოლინიდან, ნიკოტინამიდს კი – ნიკოტინმჟავასა და ამიაკის წყალ-



β– პიკოლინი ნიკოტინმჟავა

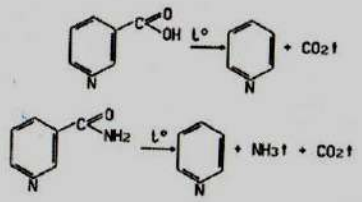
ხსნარის ნარევში აეროვანი ამიაკის გატარებით მიიღებენ:



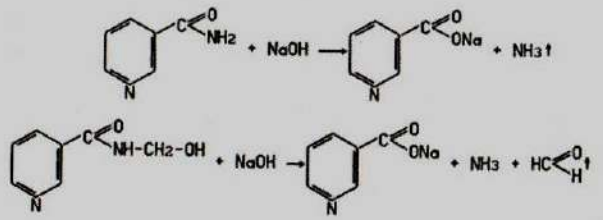
ნიკოტინმჟავა ნიკოტინამიდი

პრეპარატები ფიზიკური თვისებებით განსხვავდება ერთმანეთისგან. ნიკოტინმჟავა ამფოტერული ნივთიერებაა პირიდინის ბირთვის აზოტისა და კარბოქსილის ჯგუფის მოძრავი წყალბადის ატომის შემცველობის გამო. ნიკოტინმჟავის ნაწარმ პრეპარატებს ძირითადად ფუძე თვისებები აქვს, რადგან კარბოქსილის ჯგუფის წყალბადი ჩანაცვლებულია აზოტშემცველი რადიკალებით, მაგალითად მესამეული ამინოჯგუფით, დიეთილამიდით და სხვ.

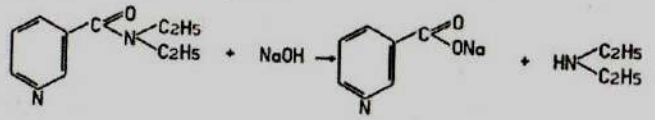
ნიკოტინმჟავის და მისი ნაწარმების იდენტიფიკაციისათვის ფარმაკოპეაში აღწერილია თერმული დაშლის და აგრეთვე ფერადი რეაქციები. ნიკოტინმჟავის და ნიკოტინამიდის დაშლა მიმდინარეობს კრისტალური ნატრიუმის კარბონატთან გახურებით. ამ დროს მიიღება პირიდინი, რომელსაც დამახასიათებელი სუნი აქვს:



ნიკოტინამიდი და ნიკოდინი იშლება და ამიაკი წარმოიქმნება, რომელსაც დამახასიათებელი სუნი აქვს და ალურჯებს შესველებულ ლაკმუსის წითელ ქაღალდს.

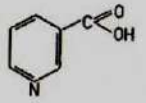


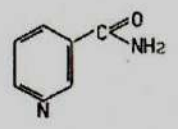
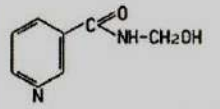
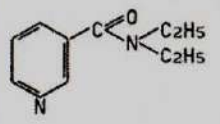
ნიკოტინმჟავის დიეთილამიდი ამ პირობებში დამახასიათებელი სუნის დიეთილამინს წარმოქმნის:



ცხრილი 78

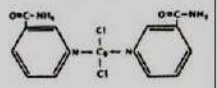
პირიდინ-3-კარბონმჟავის ნაწარმების აგებულება და თვისებები

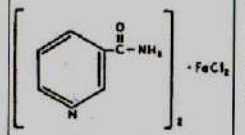
ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Acidum nicotinicum- ნიკოტინმჟავა, 3-პირიდინკარბონმჟავა		ძნელად იხსნება წყალსა და ეთანოლში, იხსნება ცხელ წყალში, მცირედ – ეთერში. წყალხსნარს აქვს მჟავა რეაქცია	უსუნო, სუსტი მჟავე გემოს თეთრი კრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ.234-238° λmax -260ნმ

Nicotinamidum- ნიკოტინამიდი, ნიკოტინმჟავას ამიდი		ადვილად იხსნება წყალსა და ეთანოლში, მცირედ იხსნება ეთერსა და ქლოროფორმში	სუსტი სუნის, მწარე გემოს, თეთრი, წვრილკრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 128-131° λmax - 261ნმ
Nicodinum- ნიკოდინი, ნიკოტინმჟავას ოქსიმეთილამიდი		იხსნება წყალში. ხსნარს აქვს ნეიტრალური რეაქცია	უსუნო, თეთი, წვრილკრისტალური ფხვნილია,ლღ. ტემპ. 147-148° λmax - 261ნმ
Nikethamidum- ნიკეტამიდი, Diaethylamidum acidi nicotinici- ნიკოტინმჟავას დიეთილამიდი		ყველა შეფარდებით ერევა წყალს, ეთანოლს, ეთერს, ქლოროფორმს	უფერო ან მოყვითალო, დამახასიათებელი სუნის ზეთისებრი სითხეა. გამყარების ტემპ. 20-25°. სიმკვრივე 1,058-1,066, გარდატეხის მაჩვენებელი – 1,524-1,526

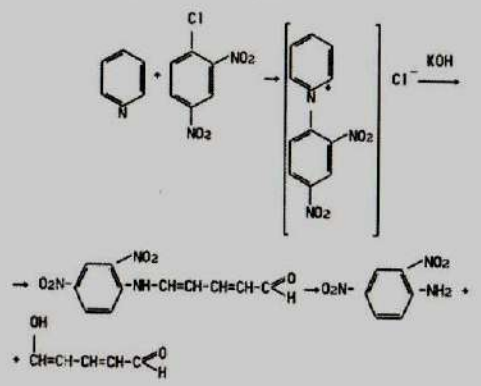
ცხრილი 79

პირიდინ-3-კარბონმჟავის კომპლექსნაერთების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Coamidum- კოამიდი, დიქლორკობალტნიკოტინამიდი		ადვილად იხსნება წყალში, არ იხსნება ეთერსა და ქლოროფორმში. წყალხსნარს ნეიტრალური რეაქცია აქვს	ღია იისფერი ფხვნილია, უსუნო ლღ. ტემპ. 300-305°

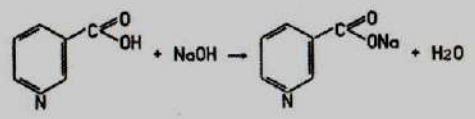
Ferramidum- ფერამიდი, რკინის დიქლორდინიკოტინამიდი		იხსნება წყალში, არ იხსნება ეთანოლსა და ეთერში	ყვითელი ფერის წვრილკრისტალური ფხვნილია

ნიკოტინმჟავა, მჟავა თვისებების გამო კათიონებთან წარმოქმნის მარილებს, რომლებიც შეფერილია, მაგალითად, სპილენძის იონებთან (II) – ცისფერ ნალექს. ნიკოტინმჟავის ნაწარმები (ისევე როგორც პირიდინის სხვა ნაწარმები) დამახასიათებელ შეფერილ პროდუქტებს წარმოქმნის 2,4- დინიტრო-ქლორბენზოლთან სპირტიან არეში – ნატრიუმის ჰიდროქსიდის დამატების შემდეგ. ტუტე არეში მიიღება არამდგრადი პირიდინის მარილი ყვითელი ფერის, რომელიც შემდეგ წითლად შეფერილ გლუტაკონის ალდეჰიდად გარდაიქმნება. შეფერვა ნელა ქრება, რადგან ჰიდროლიზის შედეგად 2,4- დინიტროანილინი და ყვითელი გლუტაკონის ალდეჰიდი მიიღება:



აღნიშნული რეაქცია ფარმაკოპეით რეკომენდებულია ნიკოდინისა და ნიკოტინმჟავას დიეთილამიდის იდენტიფიკაციისთვის. სხვა ნაწარმების ნიკოდინისგან განსასხვავებლად ფარმაკოპეა ითვალისწინებს ფერად რეაქციას ქრომოტროპის მჟავასთან კონცენტრირებული გოგირდმჟავის თანაობისას.

ნიკოტინმჟავას რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის გამოყენებულია მისი წყალხსნარის მჟავა რეაქცია, რომელსაც ანეიტრალებენ ნატრიუმის ჰიდროქსიდის 0,1 მოლ ხსნარით:



შეიძლება მისი განსაზღვრა იოდომეტრიულად სპილენძის ნიკოტინატის დალექვის შემდეგ.

ნიკოტინამიდისა და ნიკოტინმჟავის დიეთილამიდის რაოდენობრივი განსაზღვრა ტარდება ორგანულ ნაერთებში აზოტის განსაზღვრის ორი მეთოდით. შეიძლება გამოიყენონ დაშლის ზემოგანხილული რეაქციები ძლიერ ტუტე არეში. ამ დროს გამოყოფილ ამიაკს ან დიეთლამინს რაოდენობრივად გადადენიან მიმღებში, რომელშიც ბორმჟავაა. მიმღებში წარმოიქმნება ამონიუმის მეტაბორატისა და ტეტრაბორატის ნარევი

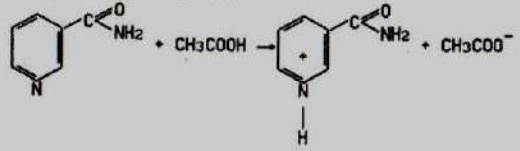
$$NH_3 + H_3BO_3 \rightarrow NH_4BO_2 + H_2O$$
$$2NH_3 + 4H_3BO_3 \rightarrow (NH_4)_2B_4O_7 + 5H_2O$$

ამ ნარევს ტიტრავენ 0,1 მოლ ქლორწყალბადმჟავათი.

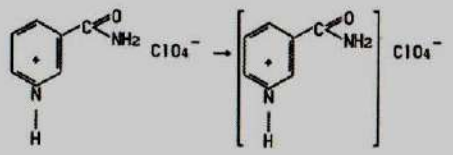
$$NH_4BO_2 + HCl + H_2O \rightarrow NH_4Cl + H_3BO_3$$
$$(NH_4)_2B_4O_7 + 2HCl + 5H_2O \rightarrow 2NH_4Cl + 4H_3BO_3$$

ნიკოტინამიდისა და ნიკოტინმჟავის დიეთილამიდის განსაზღვრა ხდება ამ ნაერთების 50%-იანი გოგირდმჟავასთან დულილით დაშლის შემდეგ მიღებულ ამონიუმის სულფატზე ნატრიუმის ჰიდროქსიდის მოქმედებით; ამ დროს გამოყოფილ ამიაკს საზღვრავენ კიელდალის მეთოდით.

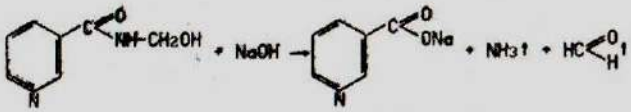
ნიკოტინამიდის რაოდენობრივი განსაზღვრა ფარმაკოპეის მიხედვით ხდება უწყლო არეში ტიტრით:



$$HClO_4 + CH_3COOH \rightarrow CH_3COOH_2^+ + ClO_4^-$$
$$CH_3COOH_2^+ + CH_3COO^- \rightarrow 2CH_3COOH$$



ნიკოდინს კი იოდომეტრიული მეთოდით საზღვრავენ:



$$I_2 + 2NaOH \rightarrow NaI + NaIO + H_2O$$

$$HC(=O)H + NaIO + NaOH \rightarrow HCOONa + NaI + H_2O$$

$$NaJO + NaJ + H_2SO_4 \rightarrow J_2 + Na_2SO_4 + H_2O$$

$$J_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaJ + Na_2S_4O_6$$

კოამიდის იდენტიფიკაციის ერთ-ერთი ძირითადი ფიზიკური კონსტანტაა ლღობის ტემპერატურა – 300-305°. კოამიდი, როგორც კობალტის დიქლორნიკოტინამიდი, ნატრიუმის ჰიდროქსიდის ხსნართან გაცხელებით ამიაკს გამოყოფს, ამ დროს ხსნარში წარმოიქმნება ნატრიუმის ქლორიდი, რომელიც იძლევა ქლორ-იონზე რეაქციას.

კობალტის შემცველობის დასასტურებლად კოამიდის წყალხსნარს უმატებენ ამონიუმის როდანიდს და იზოამილის სპირტს, წარმოიქმნება ლურჯი შეფერვა.

რაოდენობრივად კოამიდში ისაზღვრება კობალტი კომპლექსონომეტრიული მეთოდით. ამისათვის ნიმუშს ხსნიან ბუფერულ ხსნარში, რომლის pH ტოლია 5-ის და ტიტრავენ 0,05 მოლ ტრილონ ბ-ს ხსნარით.

ფერამიდი ნიკოტინამიდისა და რკინის დიქლორიდის ორმაგი მარილია. რკინის იონებზე რეაქციას ატარებენ კალიუმის ფეროციანიდით. უშუალოდ ატარებენ რეაქციას ქლორ-იონზე. კარბონატთან გაცხელებით გამოიყოფა პირიდინი, რომელსაც დამახასიათებელი სუნი აქვს. ნატრიუმის ჰიდროქსიდთან ურთიერთქმედებით კი ამიაკი წარმოიქმნება.

ფერამიდს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ ბიქრომატომეტრიულად, რაც ემყარება ორვალენტიანი რკინის დაჟანგვას ბიქრომატით მჟავა არეში. ამისათვის სინჯს ხსნიან ფოსფორმჟავის და გოგირდმჟავის ნარევში, უმატებენ ინდიკატორად დიფენილამინს და ტიტრავენ კალიუმის ბიქრომატის ტიტრიანი ხსნარით ლურჯ-იისფერ შეფერილობამდე.

ნიკოტინმჟავას, ნიკოტინამიდს, კოამიდსა და ფერამიდს ინახავენ სინათლისგან დაცულ ადგილას, მჭიდროდ თავდახურულ ჭურჭელში. ნიკოდინს ინახავენ არა მარტო სინათლისგან, აგრეთვე სინესტისგან დაცულ ადგილას. არასწორი შენახვის შედეგად პრეპარატი იშლება და ფორმალდეჰიდი წარმოიქმნება.

ნიკოტინმჟავა და მისი დიეთილამიდი მიეკუთვნება ბ სიას.

ნიკოტინმჟავა და ნიკოტინამიდი გამოყენებულია როგორც სპეციფიკური ანტიპელაგრიული საშუალება. მათ ახასიათებს აგრეთვე სისხლძარღვთა გამაფართოებელი მოქმედება.

ნიკოდინი გამოიყენება ღვიძლის, შარდის ბუშტის, კუჭის დაავადებების დროს, ანტისპტიკური და ნაღვლმდენი საშუალებაა.

ნიკოტინმჟავის დიეთილამიდი 25%-იანი წყალხსნარის სახით გამოყენებულია კორდიამინის (Cordiaminum) სახელწოდებით ცენტრალური ნერვული სისტემის სტიმულატორად და ანალეპტიკურ საშუალებად.

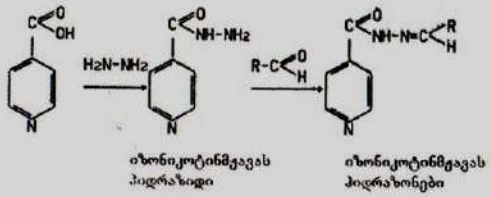
კოამიდში კობალტი სისხლის წარმოშობის სტიმულატორია. გამოყენებულია ჰიპოქრომული და ჰიპოპლაზიური ანემიის დროს.

ფერამიდს ხმარობენ პოსტჰემორაგიული და რკინადეფიციტური ანემიის დროს ტაბლეტების სახით. ინახავენ მშრალ, სინათლისგან დაცულ ადგილას.

პირიდინ-4-კარბონმჟავის (იზონიკოტინმჟავას) ნაწარმები

საკავშირო სამეცნიერო-კვლევით ქიმიურ-ფარმაცევტულ ინსტიტუტში 1951 წელს ჩატარებული კვლევის შედეგად სინთეზით მიიღეს იზონიკოტინმჟავას ჰიდრაზიდები და ჰიდრაზონები: იზონიაზიდი, ფტივაზიდი, მეტაზიდი, სალუზიდი და სხვ., რომელთაც აღმოაჩნდათ ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო სპეციფიკური აქტივობა.

ჰიდრაზიდები მჟავისა და ჰიდრაზინის ურთიერთქმედების პროდუქტია, ხოლო ჰიდრაზონები – ჰიდრაზინების (ჰიდრაზიდების) ალდეჰიდებთან ან კეტონებთან კონდენსაციის პროდუქტები:

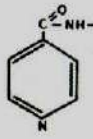
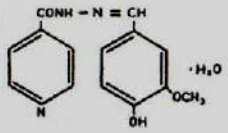


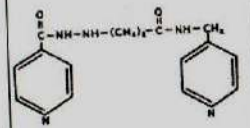
ფიზიკური თვისებების მიხედვით პრეპარატები კრისტალური ფხვნილია.

იზონიაზიდი წარმოქმნის უხსნად ნაერთებს მძიმე მეტალთა მარილებთან. ამ ჯგუფის ყველა პრეპარატს აქვს აღმდგენი თვისება. იგივეობის დასადგენად ფარმაკოპეა ითვალისწინებს 2,4-დინიტრო-ქლორბენზოლთან რეაქციას (დამახასიათებელია პირიდინის ნაწარმებისთვის). როგორც სხვა მესამეული აზოტის შემცველი პრეპარატები, ისინიც იძლევა შეფერილ ნალექს ფოსფორ მოლიბდენის მჟავასთან და ალკალოიდების დამლექ სხვა რეაქტივებთან.

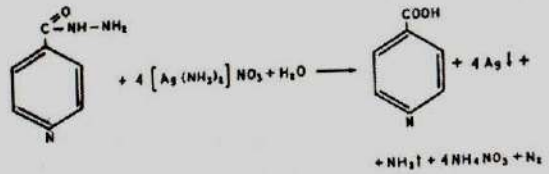
ცხრილი 80

იზონიკოტინმჟავას ჰიდრაზიდებისა და ჰიდრაზონების აგებულება და თვისებები

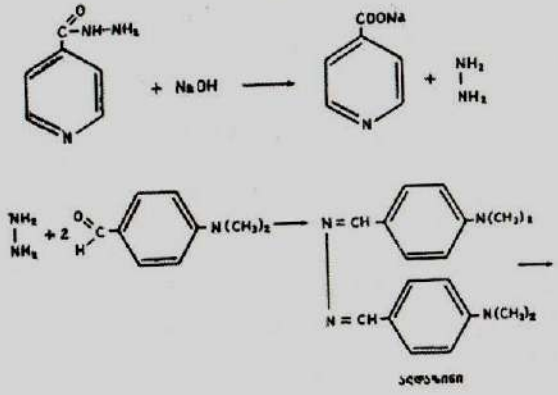
ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Isoniazidum-იზონიაზიდი, იზონიკოტინმჟავას ჰიდრაზიდი		ადვილად იხსნება წყალში, ძნელად ეთანოლში, მცირედ ქლოროფორმში, არ იხსნება ეთერში	უსუნო, მწარე გემოს თეთრი კრისტალური ფხვნილია. ლღ. ტემპ. 170-174°, λmax-266 ნმ, 259 ნმ
Phthivazidum- ფთივაზიდი, 3-მეთოქსი-4-ოქსიბენზილიდენ-ჰიდრაზონ-იზონიკოტინმჟავა		მცირედ იხსნება წყალში, ეთანოლში, ადვილად იხსნება არაორგანულ მჟავებსა და ტუტეებში	მოყვითალო წვრილკრისტალური ფხვნილია, ვანილის სუსტი სუნი აქვს, λmax-274, 330 ნმ

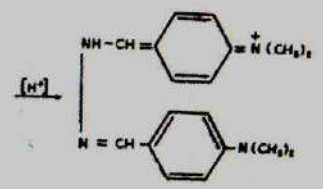
Nialamidum- ნიალამიდი, 2-[2-(ბენზილკარბამოილ)-ეთილ]-2-იზონიკოტინოილ ჰიდრაზიდი		მცირედ იხსნება წყალში, ძნელად – ეთანოლში, ძალიან მცირედ ქლოროფორმში	თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო წვრილკრისტალური ფხვნილია

ვერცხლის ნიტრატის ამიაკურ ხსნართან იზონიაზიდის ურთიერთქმედებით გამოიყოფა ყვითელი ნალექი. გახურების შედეგად კედლებზე გამოიყოფა ვერცხლი:



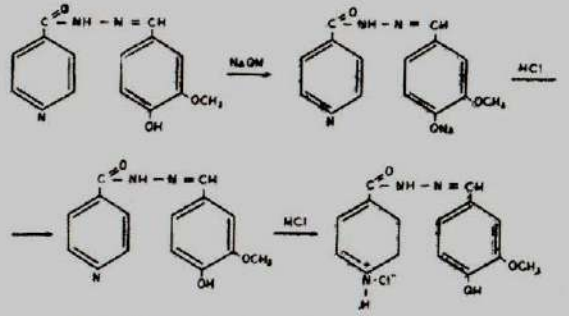
იზონიაზიდის იდენტიფიცირება შეიძლება აგრეთვე სპილენძის სულფატთან ურთიერთქმედების შედეგად ცისფერი შეფერადების წარმოქმნით. ფერად რეაქციას იძლევა აგრეთვე ნატრიუმის ნიტროპრუსიდის ტუტიან ხსნართან. იზონიაზიდის ჰიდროლიზის შედეგად მიღებული ჰიდრაზინის იდენტიფიცირება ხდება მჟავა არეში პარადიმეთილამინობენზალდეჰიდთან ურთიერთქმედებით:



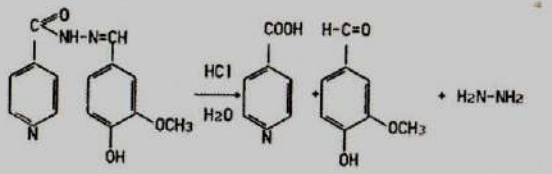


ქინოიდური კათიონი

ფთივაზიდი მუავებისა და ტუტეების მოქმედებით წარმოქმნის სხვადასხვა შეფერადებას. ფთივაზიდის სპირტხსნარზე ტუტის მოქმედებით მიიღება ნარინჯისფერ-ყვითელი შეფერვა. შემდგომ ქლორწყალბადმჟავის დამატებით შეფერილობა სუსტდება.



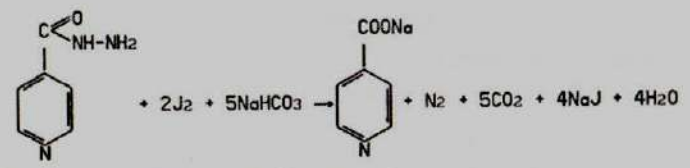
განზავებულ ქლორწყალბადმჟავასთან ფთივაზიდის ხსნარის გაცხელებისას ხდება ჰიდროლიზი და წარმოიქმნება ჰიდრაზინი, იზონიკოტინმჟავა და ვანილინი. ვანილინს დამახასიათებელი სუნით გამოიცნობენ:



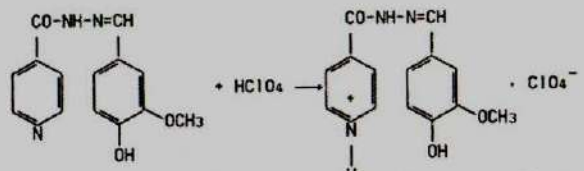
ფთივაზიდი იზონიკოტინმჟავა ვანილინი ჰიდრაზინი

ნიალამიდის იდენტიფიკაციისთვის რეაქციას ატარებენ ფელინგის ხსნართან. გაცხელების შემდეგ გამოიყოფა წითელი ნალექი. ნატრიუმის ჰიდროქსიდთან გაცხელებით ამიაკი გამოიყოფა. ნიალამიდს ახასიათებს შთანთქმა სპექტრის ულტრაიისფერ არეში. რაოდენობრივ განსაზღვრას ახორციელებენ სპექტროფოტომეტრიულად და უწყლო არეში ტიტვრით.

იზონიაზიდს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ იოდომეტრიულად:



ფთივაზიდს კი – უწყლო არეში ტიტვრით:



იზონიაზიდი და ფთივაზიდი რაოდენობრივად შეიძლება განისაზღვროს აგრეთვე ნიტრიტომეტრიულად. მიეკუთვნება ბ სიას.

იზონიაზიდს, დაშლის აცილების მიზნით უნდა ინახავდნენ ნარინჯისფერ, მჭიდროდ თავდახურულ ჭურჭელში.

იზონიაზიდი და ფთივაზიდი ანტიტუბერკულიზური საშუალებებია, ნიალამიდი კი გამოიყენება ფსიქიატრიულ პრაქტიკაში დეპრესიული მდგომარეობის დროს. წამლის ფორმაა ტაბლეტები.

ტროპანის ნაწარმები

ტროპანი ბიციკლური ფუძეა, რომელიც პიროლიდინისა და პიპერიდინის კონდენსირებული ციკლებისგან შედგება:



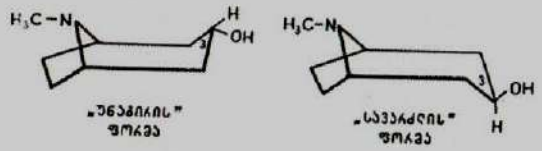
პიროლიდინი პიპერიდინი ტროპანი

ქიმიური აღნაგობის მიხედვით ტროპანის ნაწარმები იყოფა ორ ჯგუფად: სპირტ ტროპინისა და სპირტმჟავა ეკგონინის ნაწარმებად:



ტროპინი ეკგონინი

ფარმაკოლოგიური აქტივობა განისაზღვრება სტერეოსტრუქტურით. ტროპანის სისტემის დამახასიათებელია ატომთა სხვადასხვა სივრცობრივი განლაგება. უფრო მდგრადია ორი კონფიგურაცია – „უნაგირის“ ფორმა და „საჯარძლის“ ფორმა.

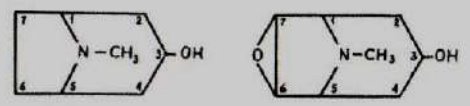


C_3 მდგომარეობაში ჰიდროქსილის ჯგუფის მდებარეობა განსაზღვრავს სტერეოიზომერიას (ტროპინი და ფსევდოტროპინი), მათი ნაწარმი განსხვავდება ფიზიკურ-ქიმიური თვისებებით და ფარმაკოლოგიური აქტივობით:



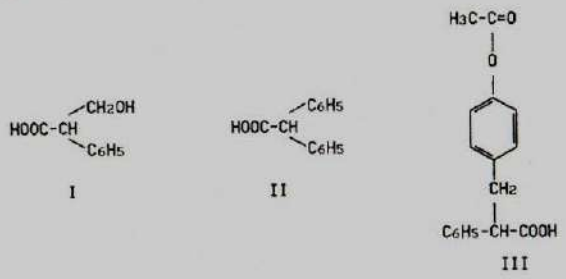
ვარაუდობენ, რომ ტროპანის ნაწარმებისთვის უფრო მისაღებია „უნაგირის“ ფორმა.

ტროპანის ნაწარმებიდან მედიცინაში გამოყენებულია ატროპინის სულფატი, სკოპოლამინის ჰიდრობრომიდი, მათი სინთეზური ანალოგები: ჰომატროპინის ჰიდრობრომიდი, ტროპაცინი, აპროფენი და ტროპაფენი. ყველა ეს ნივთიერება (სკოპოლამინის გარდა) ოპტიკურად არააქტიური სპირტის ტროპინის ნაწარმებია, სკოპოლამინი კი სპირტი სკოპინის, რომელიც ტროპინისგან განსხვავდება C – 6,7 მდგომარეობაში ჟანგბადის ხიდით.



ალკალოიდთა ეს ჯგუფი და მათი სინთეზური ანალოგები ტროპინის რთული ეთერებია.

ატროპინი – D,L ტროპისმჟავის (I) ნაწარმია. ჰიოსციამინი და სკოპოლამინი L ტროპისმჟავის რთული ეთერებია, ტროპაცინი – დიფენილ-ძმარმჟავის რთული ეთერი (II), ტროპაფენი-α-ფენილ-β-(პარააცეტოქსიფენილ) პროპიონმჟავის (III) და ტროპინის ეთერი:

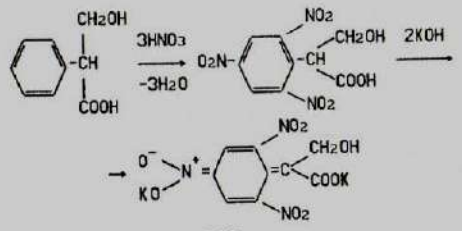


ატროპინის მიღების ძირითადი წყაროა სკოპოლიას (Scopolia carniolica) ფესვები; ამ ჯგუფის ძირითადი ალკალოიდია ატროპინი (პირველად 1833 წელს გამოყვეს).

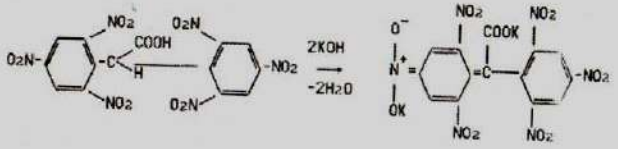
ატროპინი მიიღება ჰიოსციამინიდან – ნედლეულიდან გამოყოფის დროს რაცემიზაციის შედეგად. მეცნიერული ნედლეულიდან ატროპინსა და ჰიოსციამინს გამოწვლილავენ ფუძის სახით (ამიაკით დამუშავების შემდეგ) ორგანული გამხსნელით. შემდეგ ნატრიუმის ჰიდროქსიდის მოქმედებით მარცხნივ მბრუნავ ჰიოსციამინს გარდაქმნიან რაცემატ – ატროპინად. დარჩენილი დედა ხსნარიდან ღებულობენ სკოპოლამინს.

ფიზიკური თვისებების მიხედვით პრეპარატები თეთრი კრისტალური ნივთიერებებია.

ატროპინის სულფატის, სკოპოლამინის ჰიდრობრომიდის, ტროპაცინისა და ტროპაფენის იდენტიფიკაციისთვის იყენებენ ვიტალი – მორენის რეაქციას, რომელიც ემყარება მათი ჰიდროლიზის შედეგად გამოყოფილი არომატული მჟავის ნიტრირებას – ელექტროფილურ ჩანაცვლებას. დარჩენილ ნაშთზე კალიუმის ჰიდროქსიდისა და აცეტონის მოქმედებით მიიღება იისფერი ქინოიდური სტრუქტურის ნაერთი:

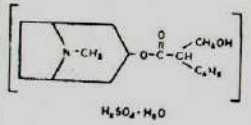
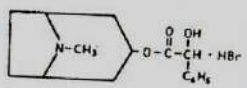
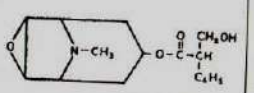


ტროპაცინის შემადგენლობაში შემავალ დიფენილძმარმჟავას, ისევე როგორც ტროპის მჟავას, აქვს არომატული ბირთვი, რომელიც განიცდის ნიტრირებას:



ცხრილი 81

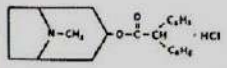
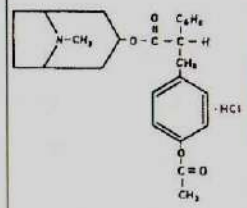
ტროპანის ნაწარმების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Atropini sulfas- ატროპინის სულფატი, D, L-ტროპისმჟავისა და ტროპინის ეთერის სულფატი		ადვილად იხსნება წყალსა და ეთანოლში, არ იხსნება ქლოროფორმსა და ეთერში. წყალხსნარს აქვს მჟავა რეაქცია	თეთრი კრისტალური ან მარცვლოვანი ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 187-191°, ხვ. ბრ. (-0,6°) λmax-251, 257, 263ნმ
Homatropini hydrobromidum- ჰომატროპინის ჰიდრობრომიდი, ნუშისმჟავის და ტროპინის ეთერის ჰიდრობრომიდი		ადვილად იხსნება წყალში, ძნელად ეთანოლში, ძალიან მცირედ ქლოროფორმში, არ იხსნება ეთერში. წყალხსნარს აქვს სუსტი მჟავა რეაქცია	უსუნო, თეთრი კრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 210-214°, λmax- 251, 257, 263 ნმ
Scopolamini hydrobromidum- სკოპოლამინის ჰიდრობრომიდი, ტროპისმჟავასა და სკოპინის რთული ეთერის ჰიდრობრომიდი		ადვილად იხსნება წყალში და ეთანოლში, მცირედ ქლოროფორმში. წყალხსნარს აქვს სუსტი მჟავა რეაქცია	უფერო, გამჭვირვალე კრის. ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 192-196°, ხვ. ბრ. 22-26°, λmax-247, 251, 257 ნმ

ჰომატროპინის ჰიდრობრომიდი არ იძლევა ვიტალი – მორენის რეაქციას, რითაც შეიძლება განვასხვავოთ ამ ჯგუფის სხვა პრეპარატებისგან. ატროპინის სულფატი დადებით რეაქციას იძლევა სულფატ-იონზე. ტროპაცინი, ტროპაფენი და აპროფენი – ქლორ-იონზე. სკოპოლამინი და ჰომატროპინი ბრომიონზე.

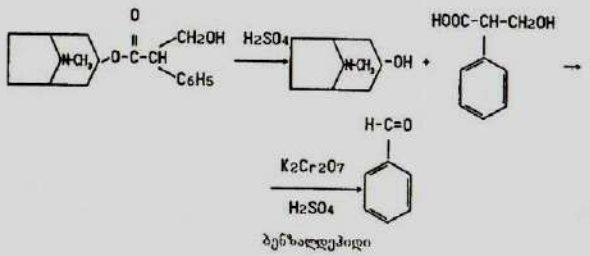
ცხრილი 82

ატროპინის სინთეზური ანალოგების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Dipheniltropini hydrochloridum- დიფენილტროპინჰიდროქლორიდი Tropacinum-ტროპაცინი, დიფენილძმარმჟავისა და ტროპინის ეთერის ჰიდროქლორიდი		ადვილად იხსნება წყალში ეთანოლსა და ქლოროფორმში, არ იხსნება ეთერსა და ბენზოლში. წყალხსნარს აქვს მჟავა რეაქცია	თეთრი ან მონაცრისფრო კრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 212-216°,
Tropodifeni hydrochloridum- ტროპოდიფენის-ჰიდროქლორიდი Tropaphenum-ტროპაფენი, α-ფენილ-β(პარააცეტოქსიფენილ) პროპიონმჟავას ტროპინის ეთერის ჰიდროქლორიდი		ადვილად იხსნება წყალსა და ეთანოლში, წყალხსნარს აქვს მჟავა რეაქცია	თეთრი ან ოდნავ მონაცრისფრო რისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 186-194°,

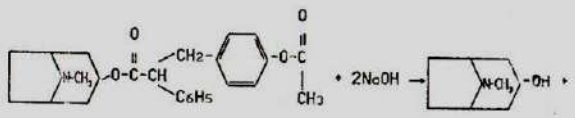
საერთო რეაქცია მდგომარეობს ხსნარებიდან მწვავე ტუტეებით ფუძის დალექვაში (ატროპინს და ჰომატროპინს დამახასიათებელი

ლობის ტემპერატურა აქვს). იდენტიფიკაციისთვის შეიძლება გამოიყენონ აგრეთვე ალკალოიდთა ზოგადი დამლექი რეაქციები. ატროპინის, გოგირდმჟავისა და კალიუმის დიქრომატის კრისტალების გახურებით შეიგრძნობა მწარე ნუშის სუნი ბენზალდეჰიდის გამოყოფის გამო:



ბენზალდეჰიდი

ფუძე ჰომატროპინი ვერცხლისწყლის დიქლორიდის სპირტიან ხსნართან გახურებით წარმოქმნის შეფერილ პროდუქტებს. ტროპაცინისგან განსხვავებით, ტროპაფენი აცეტოქსიჯგუფის არსებობის გამო წარმოქმნის ეთილაცეტატს, რომელსაც დამახასიათებელი სუნი აქვს:

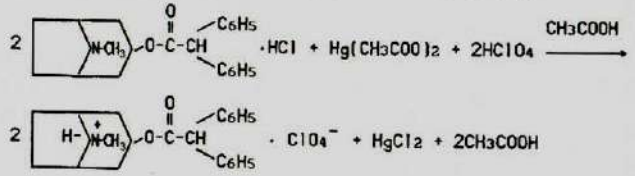


$$2CH_3COONa + H_2SO_4 \rightarrow 2CH_3COOH + Na_2SO_4$$

$$CH_3COOH + C_2H_5OH \xrightarrow{H_2SO_4} CH_3COOC_2H_5\uparrow + H_2O$$

პრეპარატებში არ უნდა იყოს სხვა ალკალოიდთა მინარევი.

რაოდენობრივი განსაზღვრა ხორციელდება უწყლო არეში ტიტრის მეთოდით, ტიტრანტია ქლორმჟავა. ტროპაცინის რაოდენობრივი განსაზღვრა შემდეგი სქემის მიხედვით ხორციელდება:



ანალოგიურად საზღვრავენ სკოპოლამინის ჰიდრობრომიდს. ატროპინის სულფატს ვერცხლისწყლის აცეტატის გარეშე განსაზღვრავენ.

რაოდენობრივი განსაზღვრა შესაძლებელია აგრეთვე წყალ-სპირტიან არეში ნეიტრალიზაციით და ფოტოკოლორიმეტრიულად. ტროპაფენი მიეკუთვნება ბ სიას, დანარჩენი პრეპარატები ა სიას.

ქიმიური სტრუქტურის შესაბამისად პრეპარატები ამჟღავნებენ მიდრიაზულ (ატროპინის სულფატი, ჰომატროპინის და სკოპოლამინის ჰიდრობრომიდი) მოქმედებას.

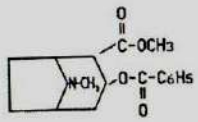
წამლის ფორმებია: ტროპაფენის ამპულები, აპროფენის ტაბლეტები და ამპულები, ჰომოტროპინის ჰიდრბრომიდის ხსნარი ფლაკონებში, ტროპაცინის ტაბლეტები, სკოპოლამინის ჰიდრობრომიდის ამპულები და თვალის წვეთები.

პრეპარატები ინახება მშრალ, გრილ, სინათლისგან დაცულ ადგილას.

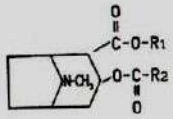
ტროპანის ალკალოიდები და მათი სინთეზური ანალოგები რთული ეთერები და მათი მარილებია, წყალხსნარებს მჟავა რეაქცია აქვს, რაც გათვალისწინებული უნდა იყოს თხიერი წამლის ფორმებში ქიმიური შეუთავსებლობის დროს. პრეპარატები შეუთავსებელია აგრეთვე ფუძე ხასიათის ნივთიერებებთან, ვინაიდან განიცდის ჰიდროლიზს, რის შედეგადაც ინაქტივირდება.

ეკგონინის ნაწარმები

ეკგონინის ნაწარმებიდან მედიცინაში გამოყენებულია ალკალოიდი კოკაინი, რომელიც 1860 წელს აღმოაჩინა ნიმანმა. მისი ადგილობრივი საანესთეზიო მოქმედება დაადგინა 1879 წელს ანრეპმა. ალკალოიდი მიიღება მცენარე კოკადან (Eritroxylum coca), რომელიც სამხრეთ ამერიკაში იზრდება. მცენარე შეიცავს სხვა ალკალოიდებსაც – ცინამილკოკაინს, α- და β-ტრუქსილინებს, ბენზოილეკგონინს, ეკგონინის მეთილის ეთერს და სხვა ეთერებს.



კოკაინი

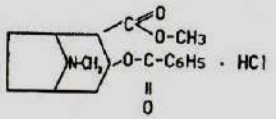


კოკას ალკალოიდთა ზოგადი ფორმულა

კოკაინის ნახევარსინთეზისთვის მცენარიდან წვლილავენ ქველა ალკალოიდს, გამოყოფენ კოკაინს და ახდენენ დარჩენილი ჯამის ჰიდროლიზს, რის შედეგადაც მიიღება ეკგონინი და სხვადასხვა სპირტისა და მჟავას ნარევი.

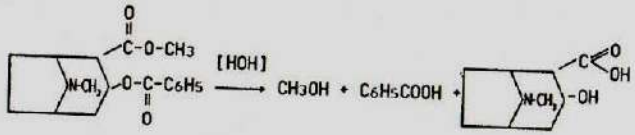
სინთეზური კოკაინი რაცემატია, რომლისგანაც გამოყოფენ მარცხნივ მბრუნავ ოპტიკურ იზომერს და გადააკრისტალებენ ჰიდროქლორიდის სახით.

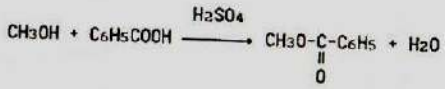
Cocaini hydrochloridum – **კოკაინის ჰიდროქლორიდი**, ბენზოილეკგონინის მეთილის ეთერის ჰიდროქლორიდი.



უფერო, ნემსისებური კრისტალები ან თეთრი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, მწარე გემოსი. ძალიან ადვილად იხსნება წყალში, ადვილად – ეთანოლში, იხსნება ქლოროფორმში, არ იხსნება ეთერში. ლღობის ტემპერატურა 195°-ია, ხვედრითი ბრუნვა – 71-დან –73° (2,5%-იანი წყალხსნარი), λmax-233, 275 ნმ.

იდენტიფიკაციისთვის ატარებენ რეაქციას ქლორ-იონზე. ფარმაკოპეა მოითხოვს კოკაინის იგივეობის დადგენას წვეთური რეაქციით კალიუმის პერმანგანატის 1%-იან ხსნართან. მიიღება იისფერი კრისტალური ნალექი. პრეპარატის გახურებით კონცენტრირებულ გოგირდმჟავასთან მიმდინარეობს მჟავური ჰიდროლიზი. ჰიდროლიზის პროდუქტები – მეთილის სპირტი და ბენზოეს მჟავა ურთიერთქმედებენ და წარმოიქმნება დამახასიათებელი სუნის ბენზოეს მჟავის მეთილის ეთერი.





კოკაინის ჰიდროქლორიდის იდენტიფიკაცია შესაძლებელია აგრეთვე ალკალოიდების ზოგადი დამლექი რეაქტივებით. მწვავე ტუტეების მოქმედებით ხსნარიდან გამოილექება ფუძე კოკაინი. კოკაინი ვიტალი – მორენის რეაქციას არ იძლევა.

სიწმინდეზე გამოკვლევისას ფარმაკოპეა ითვალისწინებს, რომ კოკაინის ჰიდროქლორიდი არ შეიცავდეს კოკას ფოთლებში არსებულ სხვა ალკალოიდებს.

კოკაინის რაოდენობრივი განსაზღვრა ხორციელდება უწყლო არეში ტიტვრით, ნეიტრალიზაციით (სპირტხსნარში) ან იოდომეტრიულად.

მიეკუთვნება ა სიას, ინახავენ კარგად თავდახურულ ნარინჯისფერ ჭურჭელში. გამოყენებულია, როგორც ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალება ოფთალმოლოგიასა და ოტორინოლარინგოლოგიაში.

კოკაინის დიდი უარყოფითი თვისებაა ის, რომ იწვევს ეიფორიას, რაც განპირობებულია ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე აღმგზნები მოქმედებით. ვითარდება შეჩვევა, ე.წ. კოკაინიზმი. ქიმიურ სტრუქტურასა და ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას შორის კავშირის შესწავლის შედეგად სინთეზირებულია კოკაინის სინთეზური შემცვლელები – დიალკილამინოაცეტანილიდის (ტრიმეკაინი, ქსიკაინი), პ-ამინობენზოესმჟავის (ანესთეზინი, ნოვოკაინი, დიკაინი) და 4-ქინოლინკარბონმჟავის (სოვკაინი) ნაწარმები, რომლებიც ნაკლებად ტოქსიკურნი არიან და მაღალი ინდივიდუალური ფარმაკოლოგიური მოქმედება ახასიათებთ.

ქინოლინისა და ქინუკლიდინის ნაწარმები

ქინოლინი ბენზოლის ბირთვისა და პირიდინის კონდენსაციის პროდუქტია. ქინუკლიდინი ჰეტეროციკლური სისტემაა, რომელიც კონდენსირებულია პიპერიდინის 2 ციკლისგან.



ქინოლინი პიპერიდინი ქინუკლიდინი

ქინოლინის ბუნებრივი ნაწარმები – ქინაქინი და მისი თანმხლები ალკალოიდები გვხვდება ენდროსერბთა ოჯახის ორ წარმომადგენელში: Cinchona-ს (ქინაქინის ხე) და Remijia-ში. ქინაქინის ხის სამშობლო ლათინური ამერიკაა, ევროპაში კი მისი ქერქი XVII საუკუნიდანაა ცნობილი, როგორც ანტიმალარიული საშუალება. 1816 წელს ხარკოვის უნივერსიტეტის პროფესორის ფ. გიზეს მიერ პირველად იქნა გამოყოფილი ქინაქინი. 1820 წელს კი ფრანგმა მკვლევარებმა პელტიემ და კავენტუმ იმავე ნედლეულიდან მიიღეს ქინაქინი და ცინქონინი.

ქინაქინის ხის ქერქში ალკალოიდები ძირითადად ქინაქინმჟავის მარილების სახითაა.

ალკალოიდების გამოსაყოფად დაწვრილმანებულ ქერქს ჩამქრალი კირით დამუშავების შემდეგ წელილავენ ბენზოლით, ქინაქინს დააცილებენ გოგირდმჟავის მოქმედებით. ამ დროს ქინაქინი გადადის სულფატში, რომელიც მცირედ ხსნადია. შემდგომ გასუფთავებას ახდენენ გადაკრისტალებით. დანარჩენი ალკალოიდების გამოყოფისთვის იყენებენ იონცვლით ქრომატოგრაფიულ მეთოდს.

ქინაქინის მოლეკულაში ქინოლინის ბირთვის არსებობის დადასტურება (ა. ბუტლეროვი, ა. ვიშნეგრადსკი) ქინოლინის ნაწარმებში ანტიმალარიული პრეპარატების ძიების საფუძველი გახდა.

ქინაქინის პრეპარატების ძლიერი ანტიმალარიული თვისების გამო ფართოდ გამოყენების მიუხედავად, მათ არასასურველი თანამოქმედებაც ახასიათებთ – თავბრუ, ღებინება, სმენის დაქვეითება, უძილობა. ქინაქინის უარყოფითი თვისებაა, რომ იგი გამეტოციტისადმი ინაქტიურია. გარდა აღნიშნულისა, ბუნებრივი ქინაქინი ხელმიუწვდომელია იმ ქვეყნებისთვის, სადაც კლიმატური პირობების გამო ქინაქინის ხე ვერ გაიზრდება. ყოველივე აღნიშნულმა გამოიწვია ქინაქინის ანალოგების სინთეზის აუცილებლობა.

ქიმიურ სტრუქტურასა და ფარმაკოლოგიურ აქტიურობას შორის კავშირის შესწავლამ ცხადყო, რომ ქინაქინის რთული მოლეკულა შეიძლება შეცვლილიყო ქინოლინის უფრო მარტივი ნაწარმებით, სახელდობრ, ქინუკლიდინის სისტემა – და დიამინოალკილური ჯაჭვით, აღნიშნული ჯაჭვის ჩართვა შეიძლება მე-4 ან მე-8 მდგომარეობაში.

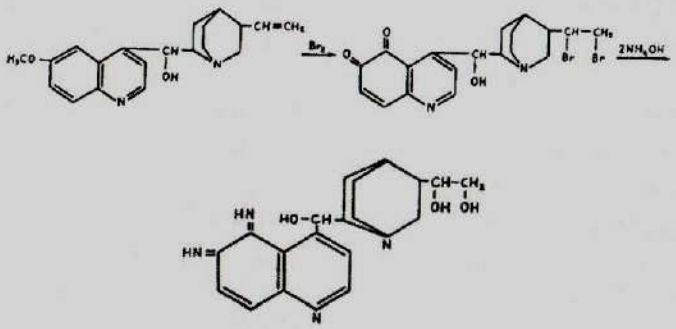
დღეისათვის მედიცინაში გამოყენებული ქინოლინის 4 და 8 ჩანაცვლებული ნაწარმებიდან აღსანიშნავია ქინაქინი, ქინიდინი და

მათი სინთეზური ანალოგები – ქინგამინი, ტრიქომონაციდი და სოვკაინი.

ქინაქინი ორმჟავური მეორეული-მესამეული ფუძეა, რაც განაპირობებს მისი ორი რიგის მარილების წარმოქმნის უნარს: 1) როცა განეიტრალებულია მოლეკულის ორივე აზოტი – ქინაქინის დიჰიდროქლორიდი და 2) მხოლოდ ქინუკლიდინის ბირთვის აზოტი – ქინაქინის ჰიდროქლორიდი. ქინაქინის სულფატი, ქინიდინის სულფატი ქინუკლიდინის ბირთვის აზოტის ფუძე თვისება უფრო ძლიერადაა გამოხატული, ამიტომ პირველად ის წარმოქმნის მარილებს. ეს მარილები ერთმანეთისგან განსხვავდება ხსნადობით, ლღობის ტემპერატურით, ბრუნვის კუთხით, საკრისტალიზაციო წყლის რაოდენობით. სხვა მარილებისგან განსხვავებით, გოგირდმჟავის მარილები ცისფრად ფლუორესცირებს.

ქინიდინი ქინაქინის სტერეოიზომერია. ქინაქინი პოლარიზაციის სიბრტყეს აბრუნებს მარცხნივ, ქინიდინი კი – მარჯვნივ.

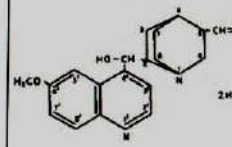
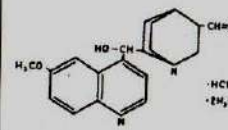
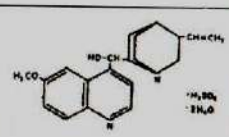
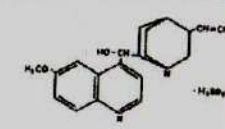
ქინაქინსა და ქინიდინზე, მეთოქსიჯგუფის შემცველობის გამო, იდენტიფიკაციის სპეციფიური რეაქციაა ტალეოქინის სინჯი:



ზურმუხტისფერი-მწვანე შეფერილობის ტალეოქინი

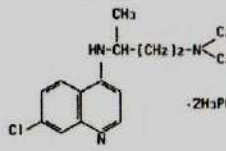
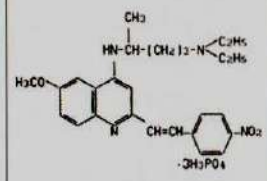
ცხრილი 83

ქინოლინის ნაწარმთა აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Chinini dihydrochloridum- ქინაქინის დიჰიდროქლორიდი, [6′-მეთოქსიქინოლილ-4′]-5-ვინილქინუკლიდილ-2] კარბინოლ დიჰიდროქლორიდი		ადვილად იხსნება წყალში, ეთანოლში, ძნელად – ქლოროფორმსა და ეთერში. წყალხსნარს აქვს მჟავა რეაქცია	უფერო კრისტალები ან თეთრი ფხვნილია, ხვ. ბრ. 225°, λmax-250, 317 ნმ
Chinini hydrochloridum- ქინაქინის ჰიდროქლორიდი, [6′-მეთოქსიქინოლილ-4′]-5-ვინილქინუკლიდილ-2] კარბინოლ ჰიდროქლორიდი		იხსნება წყალში, ეთანოლში, ქლოროფორმში წყალხსნარს აქვს მჟავა რეაქცია	უფერო ნემსისებრი რისტალური ფხვნილია, ხვ. ბრ. 245°, λmax-259, 317 ნმ
Chinini sulfas- ქინაქინის სულფატი, [6′-მეთოქსიქინოლილ-4′]-5-ვინილქინუკლიდილ-2] კარბინოლ სულფატი		წყალში მცირედ იხსნება, ძნელად – ეთანოლში, ქლოროფორმში. წყალხსნარს აქვს მჟავა რეაქცია	უფერო, ნემსისებრი კრისტალებია, ხვ. ბრ. 240°, λmax-250, 317 ნმ
Chinidini sulfas- ქინიდინის სულფატი, [6′-მეთოქსიქინოლილ-4′]-5-ვინილქინუკლიდილ-2] კარბინოლ სულფატი		ძნელად იხსნება წყალში, იხსნება ეთანოლში. უხსნადია ქლოროფორმსა და ეთერში. წყალხსნარს აქვს მჟავა რეაქცია	თეთრი, კრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 205-210°, ხვ. ბრ. +275°-დან +287°-მდე, λmax-250, 317 ნმ

ცხრილი 84

ქინოლინის ნაწარმთა აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა და წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Chloriqini phosphas- ქლოროქინის ფოსფატი Chingaminum ჩინგამინი, 4-(1′-მეთილ-4′-დიეთილამინობუთილამინო)-7-ქლორქინოლინ დიფოსფატი		წყალში იხსნება, არ იხსნება ეთანოლში, ეთერსა და ქლოროფორმში. წყალხსნარს აქვს მჟავა რეაქცია	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 214,5°, 218° (დაშლით) λmax-257, 329, 343 ნმ
Trichomonacidum- ტრიქომონაციდი, 2-(4′-ნიტროსტირილ)-4-(1′-მეთილ-4′-დიეთილ-ამინობუთილამინო)-6-მეტოქსიქინოლინ ტრიფოსფატი		იხსნება წყალში, უხსნადია ეთანოლსა და ეთერში. წყალხსნარს აქვს მჟავა რეაქცია	ყვითელი ამორფული ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 158°-160°, λmax-357 ნმ

ქინაქინზე საინტერესო რეაქციაა გერპატიტის $[C_{20}H_{24}O_2N_2]_4 \cdot (H_2SO_4)_2 \cdot (HJ)_2 \cdot J_4 \cdot 6H_2O$ (მბრწყინავი მწვანე კრისტალებია) წარმოქმნა, რომელიც მიიღება ქინაქინის სულფატის გოგირდმჟავით შემჟავებულ ცხელ სპირტიან ხსნარზე რამდენიმე წვეთი იოდის სპირტიანი ხსნარის დამატებით.

ფარმაკოპეა სიწმინდის განსაზღვრისას ითვალისწინებს სხვა ალკალოიდთა მინარევების არარსებობას, რისთვისაც შეიძლება ქაღალდზე ქრომატოგრაფიის გამოყენება.

პრეპარატების იდენტიფიკაცია ხდება ტუტესთან ურთიერთქმედების შემდეგ გამოყოფილ ფუძეებზე შესაბამისი რეაქციების

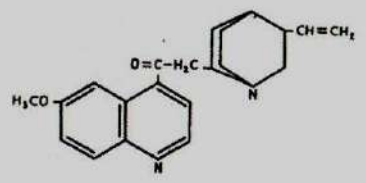
ჩატარებით. ქინგამინის ფუძე პიკრინმჟავასთან წარმოქმნის პიკრატს, რომელიც ლღვება 204,5°-207°-ზე, ტრიქომონაციდის ურთიერთქმედებით კალიუმის იოდიდთან მიიღება ღია ყვითელი ფერის ტრიქომონაციდის ჰიდროიოდიდის ნალექი; ტრიქომონაციდში ნიტროჯგუფის დადგენა შესაძლებელია ამინოჯგუფამდე აღდგენით, შემდგომი დიაზოტირებით და β-ნაფთოლის ტუტიან ხსნართან ურთიერთქმედებით.

ფარმაკოპეის შესაბამისად ტრიქომონაციდსა და ქინგამინზე ატარებენ ფოსფატ-იონის დამახასიათებელ რეაქციას – ამონიუმის მოლიბდატთან ურთიერთმოქმედებით. ქინაქინის ჰიდროქლორიდსა და დიჰიდროქლორიდში ქლორ-იონს განსაზღვრავენ ვერცხლის ნიტრატთან ურთიერთქმედებით, ქინაქინის სულფატსა და ქინიდინში სულფატ- იონს განსაზღვრავენ ბარიუმის ქლორიდთან მოქმედებით.

ფარმაკოპეა მოითხოვს აგრეთვე პრეპარატების სპექტრო-ფოტომეტრიულ ანალიზს სპექტრის ულტრაიისფერ არეში.

რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის გამოყენებულია ნეიტრალი-ზაციის მეთოდი – ტიტრანტია ტუტის წყლიანი ხსნარი (ქინგამინი, ქინაქინი, ტრიქომონაციდი), ქინაქინი ფარმაკოპეის მიხედვით წონითი მეთოდით განისაზღვრება; უწყლო არეში ტიტვრით – (ქინაქინი, ქინგამინი, ტრიქომონაციდი) – ტიტრანტი 0,1 მოლ ქლორმჟავაა, ინდიკატორი – კრისტალ იისფერი, გამხსნელი – ძმრის ანჰიდრიდი.

ტრიქომონაციდი ჰიგროსკოპულია, მას უნდა ინახავდნენ კარგად თავდახურულ ჭურჭელში, ქინგამინი სინათლის მოქმედებით იშლება. ქინაქინის სულფატი გახურებით ადვილად განიცდის იზომერიზაციას და გარდაიქმნება ქინოტოქსინად, რომელიც ძლიერ ტოქსიკური, კეტონური ბუნების, მესამეული ფუძეა.



აღნიშნული პროდუქტის წარმოქმნის ასაცილებლად ქინაქინის სულფატის ხსნარების სტერილიზაცია არ შეიძლება.

ფარმაკოლოგიური მოქმედების მიხედვით ქინაქინი ანტიმა-ლარიული საშუალებაა, კარგად შეიწოვება. მას იყენებენ აგრეთვე, როგორც მშობიარობის მასტიმულირებელ საშუალებას.

ქინგამინიც ანტიმალარიული საშუალებაა, იყენებენ აგრეთვე არიტმიის და წითელი ქარის დროს. სწრაფად შეიწოვება, მაგრამ ნელა გამოიყოფა. გარდა იმისა, რომ მოქმედებს მალარიის პლაზმოდიებზე, აწვევს ნუკლეინმჟავების სინთეზის შეფერხებას, იმუნოლოგიური პროცესებისა და ზოგიერთი ფერმენტის აქტივობის შესუსტებას.

ქინიდინის მოქმედება ქინაქინის მსგავსია, მაგრამ მას უფრო მეტად გამოხატული აქვს ანტიარიტმიული მოქმედება. ქინიდინის ფარმაკოკინეტიკისა და ბიოტრანსფორმაციის შესწავლაში მნიშვნე-ლოვანი როლი მიუძღვის თბილისის სამედიცინო ინსტიტუტის ფარმაცევტული ქიმიის კათედრას (ბ. ჭუმბურიძე, რ. მახარაძე, ლ. კუნჭულია).

ტრიქომონაციდი ანტისეფსისური საშუალებაა, გამოყენებულია უროგენიტალური დაავადებების დროს. პრეპარატები ბ სიას მიე-კუთვნება.

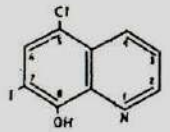
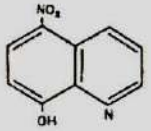
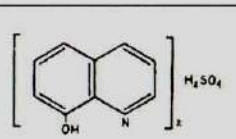
ქინოლინის 8-ჩანაცვლებული ნაწარმები

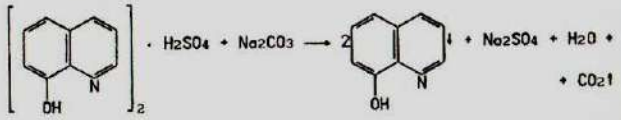
ქინოლინის 8-ჩანაცვლებული ნაწარმებიდან აღსანიშნავია ქინოზოლი, კლიოქინოლი (ენტეროსეპტოლი), ნიტროქსოლინი (5-ნოკი). პრეპარატების სინთეზის საწყის პროდუქტად გამოყენებულია ფენოლი.

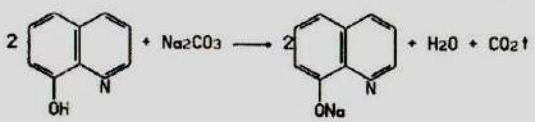
8-ოქსიქინოლინის ნაერთები მედიცინაში გამოიყენება, როგორც ბაქტერიოციდული საშუალებანი.

იდენტიფიკაციის რეაქციებიდან სამივე პრეპარატისთვის, ფენო-ლური ჰიდროქსილის შემცველობის გამო დამახასიათებელია რეაქცია რკინის (III) ქლორიდთან. ქინოზოლში სულფატ-იონის არსებობა დასტურდება ბარიუმის ქლორიდთან ურთიერთქმედებით. ქინოზოლზე ნატრიუმის კარბონატის მოქმედებით გამოიყოფა 8-ოქსიქინოლინის ნალექი, რომელიც რეაქტივის ნაჭარბში იხსნება და 8-ოქსიქინოლიატი წარმოიქმნება.

8-ოქსიქინოლინის ნაწარმები

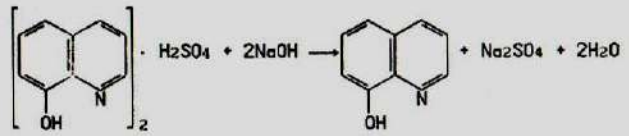
ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Chlorquinaldol- ქლორქუნადოლი Enteroseptol- ენტეროსეპტოლი, Kliochinolum კლიოქინოლი, 5-ქლორ-7-იოდ-8-ჰიდროქსიქინოლინი		არ იხსნება წყალში, ცივ ეთანოლში და ეთერში, ძნელად იხსნება ქლოროფორმში, დუღილით იხსნება ეთილაცეტატსა და უწყლო ძმარმჟავაში	მოყავისფრო ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 170-173° დაშლით
Nitroxolinum- ნიტროქსოლინი 5-ნოკი, 5-ნიტრო-8-ჰიდროქსიქინოლინი		წყალში არ იხსნება. მცირედ იხსნება ეთანოლში, იხსნება ტუტის ხსნარში	ყვითელი მიკროკრისტალური ფხვნილია, მომწარო გემოსი, λmax 245, 343 ნმ
Chinosolum- ქინოზოლი, 8-ჰიდროქსიქინოლინსულფატი		უხსნადია ეთანოლში ეთერსა და ქლოროფორმში. ადვილად იხსნება წყალში. წყალხსნარს აქვს მჟავა რეაქცია	ყვითელი, დამახასიათებელი სუნის წვრილკრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 175-178°





სტრუქტურაში იოდის შემცველობის გამო ენტეროსეპტოლის გაცხელებით განზავებულ აზოტმჟავასთან გამოიყოფა იოდის იისფერი ორთქლი. ქლორის დასადგენად კი საჭიროა მისი იონოგენურ მდგომარეობაში გადაყვანა. ნიტროქსოლინი, ნიტროჯგუფის აღდგენის შემდეგ იძლევა რეაქციას პირველად არომატულ ამინებზე.

ქინოზოლის რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეა ითვალისწინებს ნეიტრალიზაციის მეთოდს. გატიტვრა ხდება ტუტით. გამოყოფილ ფუძე ქინოზოლს იზოლირების მიზნით უმატებენ ქლოროფორმს:



პრეპარატები ადვილად იჟანგება, უნდა ინახებოდნენ მშრალ, სინათლისგან დაცულ ადგილზე.

ფარმაკოლოგიური მოქმედების მიხედვით ანტიმიკრობული საშუალებებია.

ქინოზოლს ახასიათებს სპერმატოციდული მოქმედებაც, მცირედ ტოქსიკურია, არ იწვევს ადგილობრივ გაღიზიანებას და ცილების მიერ არ ინაქტივირდება. ლითონებთან ურთიერთქმედების უნარის გამო არ გამოიყენება ჭრილობიული ხელსაწყო-იარაღების სადეზინფექციოდ.

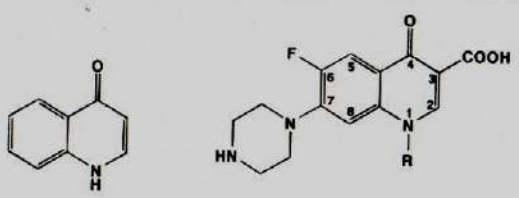
ენტეროსეპტოლს ანტიპროტოზოული მოქმედება ახასიათებს, არ იწოვება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში და ადგილობრივი მოქმედების ანტიბაქტერიულ პრეპარატად არის მიჩნეული. მიეკუთვნება ბ სიას.

ნიტროქსოლინს ახასიათებს ანტიბაქტერიული მოქმედება გრამდადებით და გრამუარყოფით მიკრობებზე, ზოგიერთ სოკოზე. მიეკუთვნება ბ სიას.

ფტორქინოლონების ნაერთები

8-ოქსიქინოლინის ნაწარმების ძლიერმა ანტიბაქტერიულმა აქტიურობამ განაპირობა მეცნიერთა განსაკუთრებული დაინტერესება ამ ჯგუფის ნაერთების მიმართ.

XX საუკუნის 80-იან წლებში სინთეზურად იქნა მიღებული მათი შესაბამისი კეტონების ფტორნაწარმები – ფტორქინოლონები, რომელთაც აღმოაჩნდათ მაღალი ანტიბაქტერიალური აქტივობა.



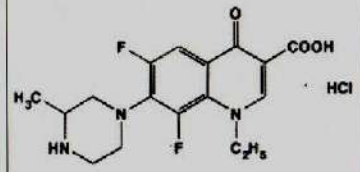
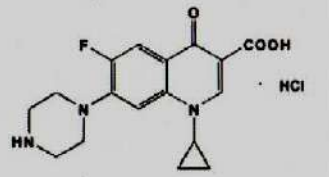
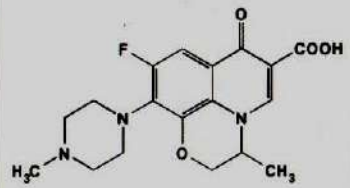
ფტორქინოლინებს გააჩნიათ მოქმედების განსაკუთრებული მექანიზმი, ისინი იწვევენ ბაქტერიის უჯრედში არსებული ფერმენტ დნკ-ჰიდრაზას ინჰიბირებას და ეფექტური არიან იმ შემთხვევაში, როცა დაავადების გამომწვევი ბაქტერიები მდგრადია სხვა ანტიმიკრობული სამკურნალო საშუალებების მიმართ.

ფტორქინოლონებიდან თანამედროვე მედიცინაში უპირატესად გამოყენებულია: ლომეფლოქსაცინის ჰიდროქლორადი, ციპროფლოქსაცინის ჰიდროქლორიდი და ოფლოქსაცინი.

ფტორქინოლონების ფარმაკოლოგიურ ეფექტურობაზე გაელენას ახდენს მათი ქიმიური სტრუქტურა, კერძოდ მოლეკულის 6 და 8 მდგომარეობაში ფტორის შემცველობა. ორფტორჩანაცვლებული – ლომეფლოქსაცინი ხასიათდება უფრო აქტიური და ხანგრძლივი მოქმედებით. ლომეფლოქსაცინი ნელა გამოიყოფა ორგანიზმიდან, რის გამოც საკმარისია მისი მიღება დღეღამეში ერთჯერ. ციპროფლოქსაცინის 1 მდგომარეობაში ციკლოპროპილის რადიკალის შეყვანეთ 3-8-ჯერ გაიზარდა მისი აქტივობა, ამიტომ სამედიცინო პრაქტიკაში იგი სწრაფად და ფართოდ დაინერგა.

ოფლოქსაზინს ოქსაზინის რადიკალში აქვს მეთილის რადიკალი, რის შედეგად მას გააჩნია მოქმედებს უფრო ფართო სპექტრი, უპირატესად გრამუარყოფით მიკრობების მიმართ.

ფტორქინოლონების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	თვისებები, კონსტანტები
Lomefloxacini hydrochloridum- ლომეფლოქსაცინის ჰიდროქლორიდი, 1-ეთილ-6,8 დიფტორ-1,4-დიჰიდრო-7-(3-მე-თილ-1-პიპერანიზილ)-4-ოქსოქინოლინ-კარბონმჟავას ჰიდროქლორიდი		თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო ფხვნილია, იხსნება წყალში, უხსნადია ეთანოლში, წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს, λmax -270-300 ნმ
Ciprofloxacini hydrochloridum- ციპროფლოქსაცინის ჰიდროქლორიდი, 1-ციკლოპროპილ-6 ფტორ-1,4-დიჰიდრო-4-ოქსი (1-პიპერანიზილ)-3-ქინოლინ-კარბონმჟავის ჰიდროქლორიდი		თეთრი კრისტალური ფხვნილია, იხსნება წყალში, უხსნადია ეთანოლში, წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს, ლღ. ტემპ. 306°, λmax -279 და 313 ნმ
Ofloxacinum- ოფლოქსაცინი 9-ფტორ-2,3 დიჰიდრო-3-მეთილ-10-(4-მეთილ-1-პიპერანიზილ)-7-ოქსი 7H-პირიდო (1,2,3-d, e)-1,4-ბენზოქსაზინკარბონმჟავა		თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო კრისტალური ნივთიერებაა, უსუნო, ხვ. ბრ. +1-დან −1°, λmax -279 და 313 ნმ

ფტორქინოლონების იგივეობას და სტანდარტიზაციას ატარებენ ულტრაიისფერი და ინფრაწითელი სპექტრომეტრიული მეთოდებით, მათი სპექტრები უნდა შეესაბამებოდეს სტანდარტული ნიმუშების სპექტრებს. ფტორქინოლონების წყლიან და ეთანოლიან ხსნარებს 270-

დან 300 ნმ უბანში აქვთ მკაფიოდ გამოხატული შთანთქმის მაქსიმუმები. ციპროფლოქსაცინის წყლიან ხსნარს ულტრაიისფერ უბანში აქვს მაქსიმუმები 279 და 313 ნმ-ზე.

ფტორქინოლონების იგივეობასა და სიწმინდის განსაზღვრაში გამოყენებულია სორბენტის თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფია.

ლომეფლოქსაცინი და ციპროფლოქსაცინი იძლევა დადებით რეაქციას ქლორ-იონზე.

რაოდენობითი განსაზღვრა ლომეფლოქსაცინისა და ციპროფლოქსაცინის, ფარმაკოპეის მიხედვით ტარდება მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდით. ხოლო ოფლოქსაცინისა უწყლო არეში ტიტრის მეთოდით, ამ შემთხვევაში ტიტრანტს წარმოადგენს ქლორმჟავის ტიტრიანი ხსნარი, ექვივალენტობის წერტილი განისაზღვრება პოტენციომეტრიულად.

ფტორქინოლონები ინახება ბ სიით, სინათლისაგან მოფრთხილებით, ნარინჯისფერ შეფუთვაში.

ფტორქინოლონები იჩენენ ანტიბაქტერიალურ აქტივობას აერობულ მიკრობების მიმართ. უნიშნავენ სასუნთქი და საშარდე ორგანოების ინფექციური დაავადებების დროს. ისინი ადვილად შეიწოვებიან კუჭ-ნაწლავიდან და ამიტომ გამოიყენება ორალურად. ციფროფლოქსაცინი გამოიყენება აგრეთვე ინფუზიის გზით.

ძინუკლიდინის ნაწარმები

ქინუკლიდინის ნაწარმებიდან მედიცინაში გამოიყენება აცეკლიდინი, ოქსილიდინი, ფენკაროლი და კვალიდილი.

ქინუკლიდინის ბირთვი პირველად ქინაქინის მოლეკულაში დაადგინეს. ქინუკლიდინის ნაწარმი პრეპარატების სინთეზში აღსანიშნავია მ. რუბცოვის, და ლ. იახონტოვის შრომები. მათ მიერ სინთეზირებულია აცეკლიდინი, ოქსილიდინი, ფენკაროლი, ტემექინი, იმექინი.

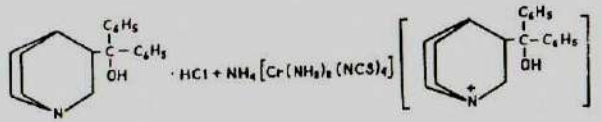
აცეკლიდინის სინთეზის საწყის ნივთიერებად აღებულია 3-ოქსიქინუკლიდინი.

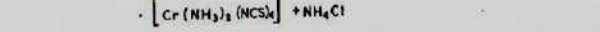
ქინუკლიდინის ნაწარმი სამკურნალო საშუალებანი: აცეკლიდინი, ოქსილიდინი, ფენკაროლი და კვალიდილი – მარილების სახით

გამოიყენება. ფიზიკური თვისებების მიხედვით ისინი უსუნო, თეთრი კრისტალური ნივთიერებებია.

იდენტიფიკაცია ხდება ფერადი ან დამლექი რეაქციებით. აცეკლიდინსა და ოქსილიდინში რთული ეთერული ჯგუფების არსებობა დასტურდება ჰიდროქსამატის წარმოქმნის რეაქციით. აღნიშნულ პრეპარატებთან შეფერილ პროდუქტებს იძლევა ქლორანილინი და 2,6-დიქლორქინონქლორიმიდი. ოქსილიდინი წარმოქმნის პიკრატს, რომელიც ლღვება 190-195°-ზე.

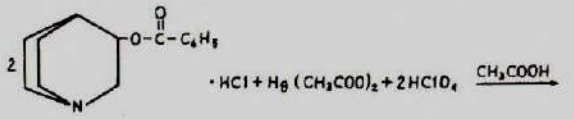
ფენკაროლის იდენტიფიკაცია შესაძლებელია ამონიუმის რეინეკატის ხსნარით – ამ დროს მიიღება ვარდისფერი ხაჭოსებრი ნალექი, რომელიც აცეტონში ხსნადია.

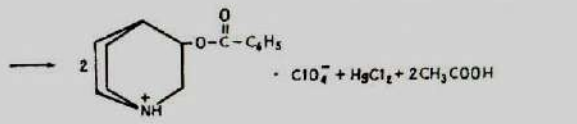




ფენილის რადიკალის არსებობის გამო ფენკაროლი ფორმალინსა და გოგირდმჟავასთან კონდენსაციას განიცდის. ანიონების შემცველობა დასტურდება შესაბამისი რეაქციებით. აცეკლიდინისთვის შესაძლებელია სპეციფიური რეაქციების ჩატარება სალიცილმჟავაზე. სიწმინდის დასადგენად გამოიყენება ქრომატოგრაფიული მეთოდები – თხელფენოვანი ან ქაღალდზე.

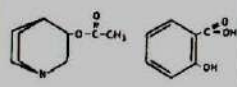
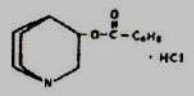
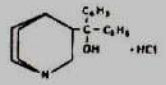
რაოდენობრივი განსაზღვრა ხორციელდება ნეიტრალიზაციით, ფოტოკოლორიმეტრიულად, უწყლო არეში ტიტვრით – გამხსნელი ძმარმჟავა, ტიტრანტი 0,1 მოლ ქლორმჟავა. ოქსილიდინს განსაზღვრავენ ვერცხლისწყლის აცეტატის თანაობისას:





ცხრილი 86

ქინუკლიდინის ნაწარმთა აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა და წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Aceclidinum- აცეკლიდინი, 3-აცეტოქსი ქინუკლიდინის სალიცილატი		ადვილად იხსნება წყალსა და ეთანოლში, არ იხსნება ეთერში. წყალხსნარს აქვს მჟავა რეაქცია	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 137-141°
Benzoclidini hydrochloridum- ბენზოკლიდინის ჰიდროქლორიდი Oxylidinum- ოქსილიდინი, 3-ბენზოილოქსიქინუკლიდინის ჰიდროქლორიდი		ადვილად იხსნება წყალსა და ეთანოლში, არ იხსნება აცეტონსა და ეთერში. წყალხსნარს აქვს მჟავა რეაქცია	უსუნო, თეთრი კრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 246-250°
Quifenadinum- ქუიფენადინი Phencarolum-ფენკაროლი, ქინუკლიდინ-3-დიფენილ კაბრინოლის ჰიდროქლორიდი		მცირედ იხსნება წყალსა და ეთანოლში. ხსნარს აქვს მჟავა რეაქცია	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, მწარე გემოსი
Qualidilum- კვალიდილი 1,6-ბექსამეთილენ-ბის-(3'-ბენზილქინუკლიდინ ქლორიდ) ტეტრაჰიდრატი		ადვილად იხსნება წყალსა და ეთანოლში. წყალხსნარს აქვს ნეიტრალური რეაქცია	თეთრი კრისტალური ფხვნილია

პრეპარატებს ინახავენ სინათლისგან დაცულ ადგილზე, აცეკლიდინი იჟანგება ჰაერის ჟანგბადის გავლენით. რთული ეთერები – აცეკლიდინი და ოქსილიდინი – ხსნარებში ჰიდროლიზს განიცდის.

ფარმაკოლოგიური მოქმედება განპირობებულია ქინუკლიდინში ჩანაცვლებული რადიკალით.

ოქსილიდინი ტრანკვილიზატორია, აძლიერებს საძილე, სანარკოზე, ანალგეზიური და ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებების მოქმედებას, კარგად შეიწოვება. მიეკუთვნება ბ სიას.

აცეკლიდინი ქოლინომიმეტიური საშუალებაა. ძირითადად თვალის პრაქტიკაში გამოიყენება.

კვალიდილს ხმარობენ ნარკოზის დროს კუნთების მოსადუნებლად, მიორელაქსანტია. პრეპარატები გამოდის ამპულებში. მიეკუთვნება ა სიას.

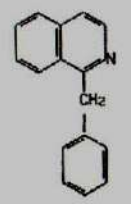
ფენკაროლი აქტიური ანტიჰისტამინური პრეპარატია.

იზოქინოლინის ნაწარმები

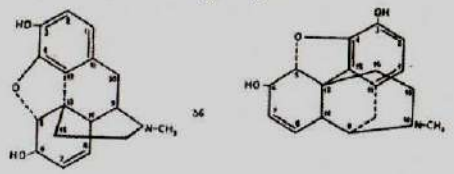
იზოქინოლინის ჯგუფის ნაწარმები მოიცავს ნარკოტიკული ანალგეტიკების წარმომადგენელ ალკალოიდთა დიდ რიცხვს; მათ მნიშვნელოვანი როლი ენიჭებათ, როგორც სამკურნალო საშუალებებს. იზოქინოლინის ნაწარმი ალკალოიდები გეხვდება მრავალი ოჯახის მცენარეებში, განსაკუთრებით მდიდარია ყაყაჩოსებრთა ოჯახი (Papaveraceae).

იზოქინოლინის ნაწარმებიდან მედიცინაში გამოყენებულია 3 ჯგუფის ნაერთები:

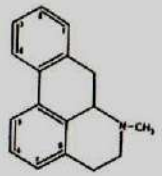
1. ბენზილიზოქინოლინის ნაერთები



2. ფენანტრენიზოქინოლინის ნაერთები



3. აპორფინის ნაერთები



ბენზილიზოქინოლინისა და ფენანტრენიზოქინოლინის ნაწარმი ბუნებრივი ალკალოიდების წყაროა დამაძინებელი ყაყაჩოს მოუმწიფებელი ნაყოფის რძე-წვენი – ამფიონი. ეს ალკალოიდები გამოიყენება ან უშუალოდ სამკურნალო საშუალებებად ან მათი ნახევრადსინთეზური ანალოგების მიღების წყაროდ.

ამფიონში 25-მდე სხვადასხვა ალკალოიდია. ისინი ძირითადად მეკონის, რძის ან გოგირდმჟავის მარილების სახითაა. ამფიონის მისაღებად ყაყაჩოს დასერილი ნაყოფებიდან აგროვებენ გამოყოფილ რძე-წვენს, რომელიც, ალკალოიდების გარდა შეიცავს ნახშირწყლებს, ცილებს, ფისებს, ცხიმებს, კაუჩუკის მაგვარ ნივთიერებებს. რძე-წვენის შემადგენლობა შეგროვების პროცესში თვისებრივად გარდაიქმნება, რაც მის პროცენტულ შემცველობას ამცირებს. ქარხნული წესით გადამუშავების დროს დუღილისა და ჟანგვითი პროცესი მიმდინარეობს, რაც უფრო ამცირებს ალკალოიდების შემცველობას. ამფიონის ალკალოიდების მიღება ძირითადად მაინც რძე-წვენიდან ხდება, რადგან მორფინის სინთეზი ძალიან რთული და არაეკონომიურია.

ალკალოიდების გამოსაყოფად დაწვრილმანებულ ნედლეულს თბილი წყლით ამუშავებენ – გამოიწვლილება ალკალოიდთა მარილები. მიღებულ გამონაწვლილს აორთქლებენ ვაკუუმში დაბალ ტემპერატურაზე. შესქელებულ ექსტრაქტს სხვადასხვა მეთოდით ამუშავებენ. ექსტრაქტის გასასუფთავებლად და ალკალოიდთა დასაყოფად გამოიყენება ქრომატოგრაფიული მეთოდები, უპირატესად იონცვლითი ქრომატოგრაფია.

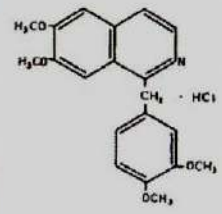
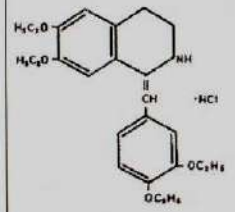
ბენზილიზოქინოლინის ნაწარმებიდან მედიცინაში იხმარება პაპავერინის ჰიდროქლორიდი და მისი სინთეზური ანალოგი – დროტავერინის ჰიდროქლორიდი. პაპავერინი პირველად 1884 წელს გამოყო მერკმა, მისი სინთეზი კი პიროკატექინიდან 1910 წელს განხორციელდა.

ბუნებრივი და სინთეზური პაპავერინი ფარმაკოლოგიური მოქმედებით იდენტურია. ქიმიური აგებულებით და ფარმაკოლოგიური მოქმედებით პაპავერინის მსგავსია დროტავერინის ჰიდროქლორიდი, ანუ ნო-შპა.

პაპავერინის ჰიდროქლორიდი და ნო-შპა ქლორწყალბადმჟავა მარილია და ქლორ-იონზე რეაქციას იძლევა. ნატრიუმის აცეტატთან ურთიერთქმედების

ცხრილი 87

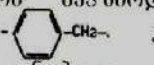
ბენზილიზოქინოლინის ნაწარმთა აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა	თვისებები, კონსტანტები
Papaverini hydrochloridum- პაპავერინის ჰიდროქლორიდი, 6,7-დიმეთოქსი-1(3', 4'-დიმეთოქსიბენზილ)-იზოქინოლინის ჰიდროქლორიდი		ნელა იხსნება წყალსა და ეთანოლში. წყალხსნარს აქვს მჟავა რეაქცია	უსუნო, თეთრი კრისტალური ფხვნილია, λmax-250, 284, 310 ნმ (0,1 მოლ ქლორწყალბადმჟავაში). ხსნარის pH-3,0-4,5 ფუძე პაპავერინის ლღ. ტემპ. 145-147°
Drotaverini hdyrochloridum- Nospanum-ნო-შპა, დროტავერინის ჰიდროქლორიდი, 1-(3'4'-დიეთოქსიბენზილიდენ)-6,7-დიეთოქსი,1,2,3,4-ტეტრაჰიდრო იზოქინოლინის ჰიდროქლორიდი		იხსნება წყალსა და სპირტში. წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს	თეთრი კრისტალური ფხვნილია. წყალხსნარის pH-4,0-5,0

შედეგად გამოყოფილი ფუძე პაპავერინი ლღება 145-147°-ზე. ორივე პრეპარატი იძლევა ალკალოიდების დამახასიათებელ ზოგად რეაქციებს. მეთოქსი– და ეთოქსიჯგუფების იდენტიფიკაციისთვის განკუთვნილია ფერადი რეაქციები აზოტმჟავასთან, ბრომიან წყალთან და სხვა მჟანგავებთან.

პრეპარატებში პაპავერინის და დროტავერინის რაოდენობრივი განსაზღვრა ხორციელდება უწყლო არეში ტიტერით ან ნეიტრალიზაციით სპირტიან ხსნარში, აგრეთვე ფლუორომეტრიულად და სპექტროფოტომეტრიულად.

პრეპარატები ადვილად იჟანგება მეთოქსი- და ეთოქსიჯგუფების არსებობის გამო, რაც გათვალისწინებული უნდა იყოს მათი შენახვისას.

ქიმიურ სტრუქტურასა და ფარმაკოლოგიურ აქტივობას შორის კავშირის შესწავლამ ცხადყო, რომ სპაზმოლიზურ აქტივობას განაპირობებს ბენზილის რადიკალი  პაპავერინის ფარმაკოლოგიური მოქმედება კარგად არის ცნობილი. იგი გამოყენებულია, როგორც სპაზმოლიზური საშუალება გლუვი კუნთების და სისხლძარღვთა სპაზმის დროს.

ნო-შპას იყენებენ პაპავერინის მსგავსად, მასთან შედარებით უფრო ხანგრძლივი მოქმედება აქვს.

პაპავერინის ჰიდროქლორიდი ხშირად გამოიწერება რთული სითხოვანი წამლის ფორმებში. ამ დროს გათვალისწინებული უნდა იყოს მისი წყალხსნარის მჟავა რეაქცია, აგრეთვე ის თვისება, რომ ადვილად რეაგირებს ფუძე ხასიათის ნივთიერებებთან, რის შედეგად ხსნარიდან გამოიყოფა ფუძე პაპავერინი.

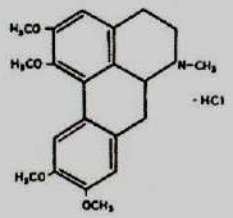
აპორფინის ნაწარმები

აპორფინის ნაწარმებიდან მედიცინისთვის მნიშვნელოვანია გლაუცინის ჰიდროქლორიდი. იგი არანარკოტიკული, ხველების საწინააღმდეგო საშუალებაა. ყველაზე ეფექტურია ხველის საწინააღმდეგო ნარკოტიკული ანალგეტიკები: კოდეინი და მორფინანის სხვა ნაწარმები. ისინი ძლიერმოქმედნი არიან, მაგრამ მათი მოქმედება არაშერჩევითია, ორგუნავენ სუნთქვის ცენტრს და ამცირებენ სუნთქვის მოცულობას, იწვევენ შეჩვევას. ხველის

საწინააღმდეგო პრეპარატების ძიების დროს, რომელთაც არა აქვთ ჩამოთვლილი უარყოფითი თვისებები, მიიღეს ხველების სამკურნალო საშუალება, რომელიც შედარებით შერჩევით მოქმედებას იჩენს და რაც მთავარია, არ ახასიათებს შეჩვევა.

გლაუცინი ყაყაჩოსებრთა ოჯახის მცენარიდან გამოყოფილი ალკალოიდია.

გლაუცინის ჰიდროქლორიდი – Glaucini hydrochloridum (მისი უმთავრესი სინონიმია – გლაუვენტი), ქიმიურად 4,5,7,8 – ტეტრამეთოქსი აპორფინის ჰიდროქლორიდია:



გლაუცინის ჰიდროქლორიდი ფიზიკურად თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო წვრილკრისტალური ფხვნილია. წყალში უხსნადია, წყალხსნარს აქვს სუსტი მჟავა რეაქცია, ეთანოლში ძნელად იხსნება, ადვილად იხსნება ქლოროფორმში. ლღება 235°-ზე.

გლაუცინი ძლიერი მესამეული ფუძეა, იძლევა მესამეული ამინებისათვის დამახასიათებელ რეაქციებს. მეთოქსიჯგუფების შემცველობას ადგენენ აზოტმჟავასთან ნარინჯისფერი შეფერილობის წარმოქმნით. შეტუტიანებით ფუძე გლაუცინის თეთრი ნალექი გამოიყოფა. დადებით რეაქციას იძლევა ქლორ-იონზე.

რაოდენობრივი განსაზღვრა ხორციელდება უწყლო არეში გატიტვრით.

გამოყენებულია ხველების საწინააღმდეგოდ. წამლის ფორმაა გარსით დაფარული 0,05 გ-იანი ტაბლეტები.

ინახება სინათლისაგან დაცულ ადგილას, ფერად ქილებში, ბ სიის მიხედვით.

ფენანტრენიზოქინოლინის (მორფინანის) ნაწარმები

ფენანტრენიზოქინოლინის ნაწარმებიდან სამედიცინო მნიშვნელობა აქვს მორფინს, კოდეინს, მათ ნახევრად სინთეზურ ანალოგებს – ეთილმორფინს, აპომორფინს. ამ ჯგუფთან ერთად განიხილება ფარმაკოლოგიური ანალოგი – პრომედოლი.

ეთერები – კოდეინი და ეთილმორფინი მიიღება მორფინის ფენოლური ჰიდროქსილის ეთერიფიკაციით. მორფინის მოლეკულიდან ორი მოლეკულა წყლის წართმევით მიიღება – აპომორფინი.

მორფინი, ეთილმორფინი და აპომორფინი ჰიდროქლორიდების სახით გამოიყენება, კოდეინი – ფუძისა და ფოსფატის სახით.

მორფინი, კოდეინი და ეთილმორფინი მორფინანის N-მეთილნაწარმებია, კონდენსირებული ფურანის ციკლთან. მორფინის მოლეკულაში ორი ჰიდროქსილის ჯგუფია 3 მდგომარეობაში ფენოლური ჰიდროქსილია, ხოლო 6 მდგომარეობაში მეორეული სპირტული ჰიდროქსილი. კოდეინი მორფინის მეთილის ეთერია.

მორფინის ფარმაკოპეის სტანდარტი მარცნივ მბრუნავი სტერეოიზომერია, ხოლო კოდეინი რაცემატია; აქედან გამომდინარე, მათი ურთიერთგანსხვავებისთვის სარგებლობენ პოლარიმეტრიული მეთოდით.

მორფინანის ნაწარმებს ულტრაიისფერ უბანში ახასიათებს შთანთქმის 3 მაქსიმუმი 213, 254 და 285 ნმ-ის ახლოს. სპექტროფოტომეტრიული მეთოდით განსაზღვრავენ ამ ჯგუფის ნივთიერებებს რაოდენობრივად.

მორფინანის ნაერთების იდენტიფიკაციის, სიწმინდისა და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის დიდი გამოყენება აქვს ქრომატოგრაფიულ მეთოდებს.

იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია სპეციფიკური რეაქციები ანიონებზე – მორფინის, ეთილმორფინის და აპომორფინის ჰიდროქლორიდებზე ვერცხლის ნიტრატის მოქმედებით, კოდეინი – ფოსფატ-იონზე იმავე რეაქტივთან გამოყოფს ყვითელ ნალექს.

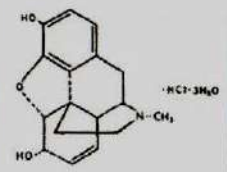
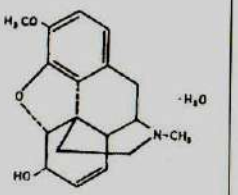
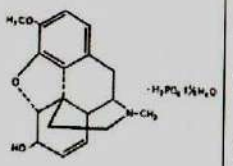
$$H_3PO_4 + 3AgNO_3 \rightarrow Ag_3PO_4\downarrow + 3HNO_3$$

პრეპარატებზე ამონიუმის ჰიდროუანგის ან ნატრიუმის ჰიდროუანგის მოქმედებით შესაბამისი ფუძეები გამოიყოფა, რომელთა იდენტიფიცირება შესაძლებელია ლღობის ტემპერატურის მიხედვით.

ფუძე მორფინი იმით განსხვავდება სხვებისგან, რომ ფენოლური ჰიდროქსილის შემცველობის გამო იხსნება ნატრიუმის ჰიდროქსიდში. ფენოლური ჰიდროქსილის შემცველობის

ცხრილი 88

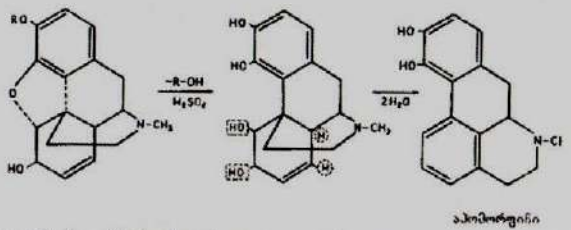
ფენანტრენიზოქინოლინის (მორფინანის) ნაწარმების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Morphini hydrochloridum- მორფინის ჰიდროქლორიდი		ნელა იხსნება წყალსა და ეთანოლში. წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს. მცირედ იხსნება ქლოროფორმსა და ეთერში	თეთრი კრისტალები ან მოყვითალო ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 285-310°, ხვ. ბრ. -97°-დან -99°-მდე. λmax-285, 254 ნმ. წყალხსნარის pH-2,7-3,5
Codeinum- კოდეინი, მეთილმორფინი		მცირედ იხსნება წყალში, ადვილად ეთანოლში, ქლოროფორმსა და განზავებულ მჟავებში	უფერო კრისტალები ან თეთრი კრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 154-157°, λmax-254, 284 ნმ
Codeini phosphas- კოდეინის ფოსფატი		კარგად იხსნება წყალში, ძნელად ეთანოლში. წყალხსნარს აქვს სუსტი მჟავა რეაქცია. მცირედ იხსნება ეთერსა და ქლოროფორმში	უსუნო, მწარე გემოს თეთრი კრისტალური ფხვნილია

გამო მორფინი ლურჯ შეფერადებას იძლევა რკინის (III) ქლორიდთან.

ფარმაკოპეა მოითხოვს ფორმალდეჰიდთან რეაქციას კონცენტრ. გოგირდმჟავის თანაობისას; მორფინის შემთხვევაში წარმოიქმნება ძოწისფერი შეფერვა, რომელიც სწრაფად გადადის იისფერში, კოდეინთან კი – მყისვე წარმოიქმნება იისფერი.

კონცენტრირებული მჟავები მორფინს, კოდეინს, ეთილმორფინს ჟანგავს აპომორფინამდე, რომელიც აზოტმჟავის მოქმედებით წითლად იფერება:



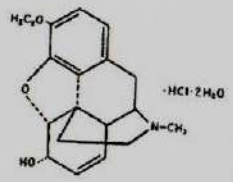
აპომორფინი

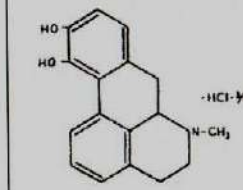
იდენტიფიცირება შესაძლებელია აგრეთვე ალკალოიდების ზოგადი დამლექი რეაქტივებით, მძიმე მეტალთა მარილებთან უხსნადი კომპლექსნაერთები მიიღება.

სიწმინდეზე გამოკვლევის დროს გათვალისწინებულია მიღების ტექნოლოგიური პროცესი. პრეპარატებში უნდა განისაზღვროს ამფიონის სხვა ალკალოიდების შემცველობა. მორფინში, კოდეინსა და ეთილმორფინში ფარმაკოპეა დაუშვებლად თვლის ამფიონის სხვა ალკალოიდების მინარევის შემცველობას.

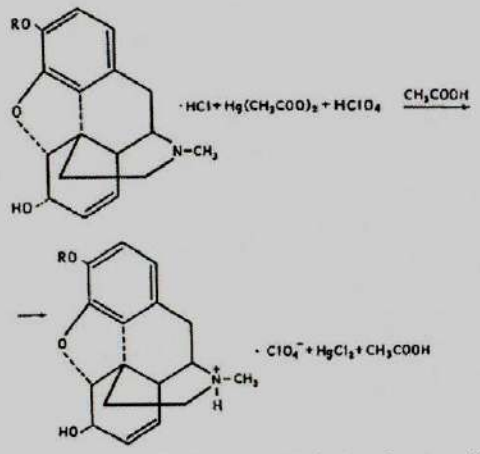
ცხრილი 89

ფენანტრენიზოქინოლინის ნაწარმთა ნახევრადსინთეზური ანალოგები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Aethylmorphini hydrochloridum- ეთილმორფინის ჰიდროქლორიდი, დიონინი		იხსნება წყალსა და ეთანოლში. ძნელად იხსნება ეთერსა და ქლოროფორმში. წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს.	უსუნო, თეთრი კრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 122-124°, λmax-254, 285 ნმ

Apomorphini hydrochloridum- აპომორფინის ჰიდროქლორიდი		წყალში ძნელად იხსნება. არ იხსნება ეთერსა და ქლოროფორმში. წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს.	თეთრი ან მოყვითალო კრისტალური ფხვნილია, ხვ. ბრ. 46°-დან 52°-მდე. წყალხსნარის pH-4,3-5,3. λmax-272 ნმ

მორფინანის ნაწარმთა და მათი სინთეზური ანალოგების რაოდენობრივი განსაზღვრა წარმოებს უწყლო არეში ტიტვრით ვერცხლისწყლის აცეტატის თანაობისას; ტიტრანტია 0,1 მოლ ქლორმჟავა, გამხსნელად გამოყენებულია ყინულოვანი ძმარმჟავა:



ჰიდროქლორიდების განსაზღვრა შესაძლებელია ნეიტრალიზაციის მეთოდით ან არგენტომეტრიულად. კოდეინს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ უწყლო არეში ძმარმჟავის თანაობისას.

რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის მოწოდებულია აგრეთვე ფოტოკოლორიმეტრიული, იონცვლითი ქრომატოგრაფიული და პოლაროგრაფიული მეთოდები.

მორფინი ადვილად იჟანგება ჰაერის ჟანგბადით, ამიტომ სტაბილიზაციისთვის ხსნარს აჯერებენ აზოტით ან ნახშირორჟანგით. შეფერილი პროდუქტების წარმოქმნის ასაცილებლად ანტიოქსი-

დანტების დამატებას სჯობს მთლიანად გამოირიცხოს ჟანგბადის ზემოქმედება. ნეიტრალურ არეში დაჟანგვა ჩქარდება, დაშლის სიჩქარე მინიმალურია, როდესაც ხსნარის pH დაახლოებით 2,5-ია.

კოდეინის დაშლა მინიმუმამდე შეიძლება დავიყვანოთ გრანულირებისთვის მეთილცელულოზის დამატებით, ფქვილად ქილაში შენახვით სინათლისგან დაცულ ადგილას.

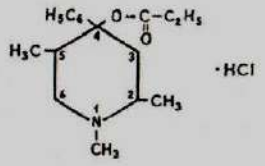
აპომორფინის ხსნარი არამდგრადია. დაშლას აჩქარებს ჰაერის ჟანგბადი, სინათლე, მძიმე მეტალთა კვალიც კი და ტემპერატურა. მდგრადობის გასახანგრძლივებლად ხსნარის pH უნდა იყოს 3. ამ მიზნით ხსნარს ქლორწყალბადმჟავას უმატებენ. სტაბილიზაციისთვის თერმულ დამუშავებაზე უმჯობესია ინერტული გაზის არეში სტერილური ფილტრაცია. გარდაქმნის პროდუქტებს განსაზღვრავენ ქრომატოგრაფიულად.

მორფინანის ნაწარმების და მათი სინთეზური ანალოგების ხსნარებს მჟავა რეაქცია აქვს და, ცხადია, ხსნარებში ისინი შეუთავსებელია ფუძე ხასიათის ნაერთებთან ან მარილებთან, რომლებიც რეაქციაში შედიან მჟავებთან.

ფარმაკოლოგიურად ფენანტრენიზოქინოლინის ნაწარმები ძლიერი ნარკოტიკული ანალგეტიკებია. ამ ჯგუფის პრეპარატებს ძლიერი ტკივილგამაყუჩებელი უნარის გარდა, ახასიათებს შეჩვევა პრეპარატებისადმი, ე.წ. ნარკომანია.

მორფინის ისეთი სინთეზური ანალოგების მიღება, რომლებიც არ გამოიწვევენ შეჩვევას, როგორც მორფინანის, ასევე ალიფატური და ჰეტეროციკლური რიგის აზოტშემცველ ნაწარმებიდან, ჯერჯერობით არ მოხერხდა. ყველაზე პერსპექტიული აღმოჩნდა პიპერიდინის ნაწარმებში მორფინანის სინთეზური ანალოგების ძიება. ი. ნაზაროვმა სინთეზით მიიღო პრეპარატი პრომედოლი.

Trimeperidinum – ტრიმეპერედინი, Promedolum – პრომედოლი –1, 2, 5, -ტრიმეთილ-4-პროპიონილოქსი-4-ფენილპიპერიდინ ჰიდროქლორიდი – უსუნო ან სუსტი სუნის თეთრი კრისტალური ფხვნილია.



ადვილად იხსნება წყალსა და ქლოროფორმში, იხსნება ეთანოლში, უხსნადია ეთერსა და ბენზოლში. წყალხსნარის pH – 4,5 – 6,0. λmax – 255 ნმ.

პრომედოლის იგივეობის დასადგენად ატარებენ რეაქციას ქლორიონზე ვერცხლის ნიტრატის მოქმედებით. პიკრინმჟავის ხსნარის მოქმედებით გამოიყოფა ყვითელი ნალექი. ფარმაკოპეა მოითხოვს რეაქციას ფორმალდეჰიდთან კონცენტრირებული გოგირდმჟავის თანაობისას. ამ დროს წარმოიქმნება წითელი რგოლი ხსნარების შეხების საზღვარზე კეთილხარისხოვნება მოწმდება ხსნარის pH-ით.

რაოდენობრივად განსაზღვრავენ უწყლო არეში ტიტვრით.

მორფინი ნარკოტიკული ანალგეტიკების ჯგუფის ძირითადი წარმომადგენელია. მას ახასიათებს ძლიერი ტკივილგამაყუჩებელი მოქმედება.

კოდეინის მოქმედება მორფინის მოქმედების მსგავსია, მაგრამ უფრო სუსტი ტკივილგამაყუჩებელი თვისება აქვს. ახასიათებს ძლიერ დამთრგუნველი მოქმედება ხველების ცენტრზე. მორფინზე ნაკლებად იწვევს სუნთქვის დათრგუნვას. გამოყენებულია ძირითადად ხველების საწინააღმდეგოდ. შიგნით მისაღებად უნიშნავენ ფხვნილს, ტაბლეტებს, ხსნარს. ბ სიის პრეპარატია. ინახება სინათლისგან დაცულ ადგილზე.

ეთილმორფინიც ხველების საწინააღმდეგო საშუალებაა, გამოყენებულია ქრონიკული ბრონქიტის, ტუბერკულოზის დროს, აგრეთვე ოფთალმოლოგიაში. პრეპარატი აყუჩებს ტკივილს, ხელს უწყობს ექსუდატისა და ინფილტრატის გაწოვას. თვალის პრაქტიკაში გამოიყენება წვეთებისა და საცხების სახით. მიეკუთვნება ა სიას. ინახება ნარინჯისფერ შუშაში სინათლისგან დაცულ ადგილზე.

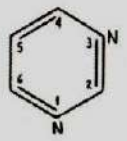
აპომორფინს სუსტი ანალგეზიური მოქმედება ახასიათებს, იყენებენ ამოსაღებინებელ საშუალებად.

ნარკოტიკულ ანალგეტიკებს უნდა ინახავდნენ სეიფში, სათავსოს უკეთებენ სიგნალიზაციას. გაცემა და აღრიცხვა განსაზღვრულია ჯანდაცვის მინისტრის სპეციალური ბრძანებით.

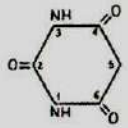
პირიმიდინის ნაწარმები

პირიმიდინი ექვსწევრიანი ჰეტეროციკლია აზოტის ორი ატომით. იგი ბირთვია რიგი ნუკლეინის მჟავებისა, რომლებიც მნიშვნელოვან

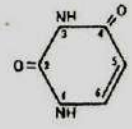
როლს ასრულებენ ბიოგენეზში და მემკვიდრეობით პროცესებში. პირიმიდინის ციკლი საფუძვლად უდევს მრავალი ბუნებრივი (ვიტამინები, ალკალოიდები) და სინთეზური სამკურნალო ნივთიერების მოლეკულის სტრუქტურას.



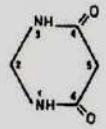
პირიმიდინის სინთეზური ნაერთებიდან სამედიცინო გამოყენება აქვს პირიმიდინ-2,4-დიონის, ანუ ურაცილის, პირიმიდინ-2,4,6-ტრიონის, ანუ ბარბიტურმჟავის და ჰექსაჰიდროპირიმიდინ-4,6-დიონის ნაწარმებს.



ბარბიტურმჟავა



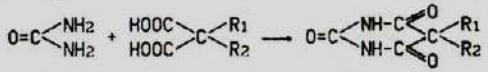
ურაცილი



ჰექსაჰიდროპირიმიდინ-4,6-დიონი

პირიმიდინ-2,4,6-ტრიონის ნაწარმები

პირიმიდინ-2,4,6-ტრიონის, ანუ ბარბიტურმჟავის ნაწარმები ციკლური ურეიდებია. ისინი შარდოვანას კონდენსაციის პროდუქტებია მალონმჟავის ნაწარმებთან:



ვინაიდან კონდენსაციის შედეგად წარმოიქმნება ჩაკეტილი ციკლური სისტემა აზოტის ორი ატომით (1 და 3 მდგომარეობაში), ბარბიტურატებს განიხილავენ, როგორც პირიმიდინის ნაწარმებს.

აღნიშნული პრინციპი საფუძვლად უდევს ბარბიტურმჟავის ნაწარმების სინთეზს, რომლებიც განსხვავდებიან ერთმანეთისგან 5,5' ან 1 მდგომარეობაში ჩანაცვლებული რადიკალებით.

ბარბიტურატების საძილე მოქმედება პირველად დაადგინეს ე. ფიშერმა და ფ. შერინგმა XX საუკუნის დასაწყისში. 1904 წელს

ე. ფიშერმა მიიღო ბარბიტალი (ვერონალი). შემდგომ წლებში სინთეზით მიიღეს დიდი რაოდენობით ბარბიტურატები ამასთან ერთად, დაადგინეს გარკვეული კანონზომიერებანი მათ ქიმიურ სტრუქტურასა და ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას შორის: 1. დამამშვიდებელი მოქმედება ახასიათებს ბარბიტურმჟავის ნაწარმებს, რომელთაც 5,5' მდგომარეობაში ჩანაცვლებული აქვთ ალკილის, არილის ან სხვა რადიკალები.

2. ბარბიტურატების მოქმედების სიძლიერე და ხანგრძლივობა იზრდება 5,5' მდგომარეობაში ჩანაცვლებული ალკილის რადიკალში ნახშირბადის ატომთა რიცხვის ზრდასთან ერთად 5-6 ატომამდე. ნახშირბადის ატომთა რიცხვის შემდგომი ზრდა იწვევს აღმგზნები მოქმედების გამოვლინებას.

3. ჩანაცვლებულ რადიკალში ნახშირბადოვანი ჯაჭვის განტოტება, მასში უჯერი ბმების, სპირტული ჰიდროქსილის, ჰალოგენის ატომის (განსაკუთრებით ბრომის) შეტანა აღრმავებს ფარმაკოლოგიურ ეფექტს.

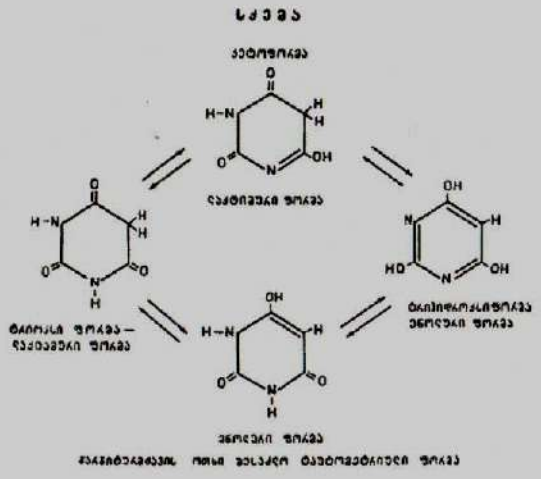
4. ბარბიტურატების მოქმედების გაძლიერებას, როგორც წესი, თან სდევს საძილე ეფექტის ხანგრძლივობის შემცირება.

5. მე-5 მდგომარეობაში ერთი ფენილის რადიკალის შეყვანა აძლიერებს მის ფარმაკოლოგიურ ეფექტს მოქმედების ხანგრძლივობის შეუცვლელად, ფენილის მეორე რადიკალის შეტანა კი ასუსტებს საძილე ეფექტს.

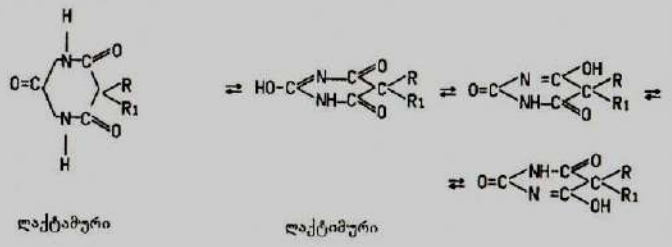
6. ერთ-ერთ იმიდურ ჯგუფში (1 ან მე-3 მდგომარეობაში) ალკილის რადიკალის შეტანა ამცირებს პრეპარატის მოქმედების ხანგრძლივობას.

1 მდგომარეობაში წყალბადის ატომის ჩანაცვლება არომატული (მაგალითად, ბენზოეს მჟავას) ნაშთით ნაერთს ანიჭებს ეპილეფსიის საწინააღმდეგო მოქმედებას (ბენზონალი).

ბარბიტურმჟავის მჟავური თვისებები განპირობებულია იმით, რომ მის მოლეკულაში არსებული ამინოჯგუფების წყალბადის ატომები მეზობლად მდებარე კარბონილის ჯგუფების ზეგავლენით ხდება მოძრავი და ტუტე არეში ჩაენაცვლება მეტალებით, რის შედეგად მარილები წარმოიქმნება. ამრიგად, ბარბიტურმჟავას აქვს, როგორც კეტო-ენოლური, აგრეთვე ლაქტამ-ლაქტიმური ფორმები.

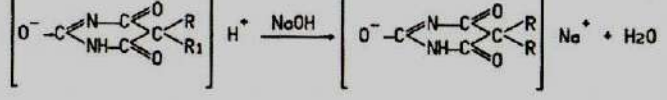


ბარბიტურატებში მეთილენური ჯგუფების წყალბად-ატომები ჩანაცვლებულია რადიკალებით, ამიტომ მათ ახასიათებთ ლაქტამ-ლაქტიმური ტაუტომერია:

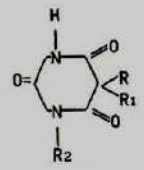


ლაქტამური ლაქტიმური

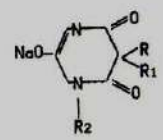
აცი-ფორმა განაპირობებს ბარბიტურმჟავის ნაწარმების მჟავურ ხასიათს. ჰიდროქსიდიონების არსებობისას ისინი დისოცირდებიან მჟავების მსგავსად და ლითონებთან წარმოქმნიან მარილებს:



სამედიცინო პრაქტიკაში გამოყენებული ბარბიტურმჟავის ნაწარმები შეიძლება დავყოთ ორ ჯგუფად: ბარბიტურატები და ბარბიტურატების ნატრიუმის მარილები. ნაერთთა ზოგადი ფორმულებია:



ბარბიტურატები



ბარბიტურატების ნატრიუმის მარილები

ბარბიტურატების ნატრიუმის მარილების აღნიშნული სტრუქტურა დაადგინეს ამ ნაერთების ინფრაწითელი სპექტრების შესწავლის შედეგად.

ბარბიტურატები: ბარბიტალი, ფენობარბიტალი, ბენზონალი და ბარბიტურატების ნატრიუმის მარილები: ბარბამილი, ეტამინალ-ნატრიუმი, ჰექსენალი – განსხვავდებიან ერთმანეთისგან R, R_1 და R_2 რადიკალებით:

ცხრილი 90

ბარბიტურმჟავის ნაწარმი პრეპარატების ქიმიური სტრუქტურა

დასახელება	ჩანაცვლებული რადიკალები		
	R	**R_1**	**R_2**
ბარბიტურატები			
ბარბიტალი	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$	-
ფენობარბიტალი	$-C_2H_5$	$-C_6H_5$	-
ბენზონალი	$-C_2H_5$	$-C_6H_5$	$-C(=O)C_6H_5$
ბარბიტურატების ნატრიუმის მარილები	$-C_2H_5$	$-CH_2-CH_2-CH(CH_3)_2$	-
ბარბამილი	$-C_2H_5$	$-CH_2-CH_2-CH(CH_3)_2$	
ეტამინალ-ნატრიუმი	$-C_2H_5$	$-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$	-
ჰექსენალი	$-CH_3$		$-CH_3$

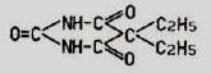
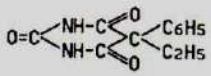
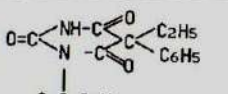
ბარბიტურატების ნატრიუმის მარილებს ღებულობენ შესაბამისი ბარბიტურატის გახსნით ეკვივალენტური რაოდენობის ნატრიუმის ჰიდროქსიდის სპირტიან ხსნარში.

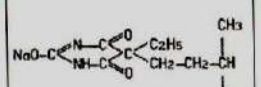
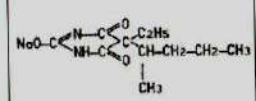
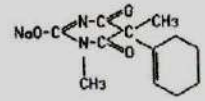
ბარბიტურატები და მათი ნატრიუმის მარილები განსხვავდება ერთმანეთისგან თვისებებით.

ბარბიტურატების და მათი ნატრიუმის მარილების იდენტიფიკაციისთვის სახელმწიფო ფარმაკოპეაში მოწოდებულია ფერადი რეაქციები მძიმე მეტალთა მარილებთან. რეაქციები უნდა ჩატარდეს ნეიტრალურ არეში (კალციუმის ქლორიდის თანაობისას), რათა არ

ცხრილი 91

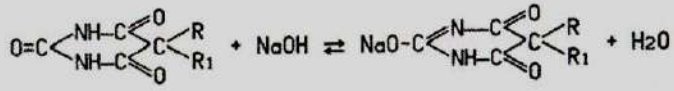
ბარბიტურმჟავის ნაწარმების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
ბარბიტურატები: **Barbitalum-** ბარბიტალი (ვერონალი), 5,5'-დიეთილ-ბარბიტურმჟავა		მცირედ იხსნება წყალში, ეთერსა და ქლოროფორმში, იხსნება სპირტსა და ტუტეთა ხსნარებში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია მომწარო გემოსი, უსუნო, ლღ. ტემპ. 189-192°. λmax-240, 253 ნმ
Phenobarbitalum- ფენობარბიტალი (ლუმინალი) 5-ეთილ-5'-ფენილ ბარბიტურმჟავა		წყალში მცირედ იხსნება, ძნელად ქლოროფორმში, ადვილად სპირტში და ტუტეთა ხსნარებში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია მომწარო გემოსი, უსუნო, ლღ. ტემპ. 174-178°. λmax-240, 255 ნმ
Benzobarbitalum ბენზობარბიტალი Benzonalum- ბენზონალი, 1-ბენზოილ-5-ეთილ-5'-ფენილბარბიტურმჟავა		მცირედ იხსნება წყალში და სპირტში, იხსნება ეთერში, ადვილად ქლოროფორმში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია მწარე გემოსი, ლღ. ტემპ. 134-137°

ბარბიტურატების ნატრიუმის მარილები: Barbamylum- ბარბამილი, 5-ეთილ-5'-იზოამილბარბიტურატნატრიუმი		იხსნება წყალსა და სპირტში, უხსნადია ეთერში, წყალხსნარს სუსტი ტუტე რეაქცია აქვს	თეთრი, წვრილკრისტალური ფხვნილია, უსუნო, λmax-252 ნმ
Aethaminalum natrium- ეტამინალ-ნატრიუმი (ნემბუტალი) 5-ეთილ-5'-(2-ამილ)-ბარბიტურნატრიუმი		იხსნება წყალსა და სპირტში, უხსნადია ეთერში. წყალხსნარს ტუტე რეაქცია აქვს	თეთრი წვრილკრისტალური ფხვნილია, უსუნო მწარე გემოსი, ჰიგროსკოპიულია
Hexenalum- ჰექსენალი-1,5-დიმეთილ-5' (ციკლო-ჰექსენ-1-ილ) ბარბიტურატნატრიუმი		იხსნება წყალსა და სპირტში, უხსნადია ეთერსა და ქლოროფორმში, წყალხსნარს ტუტე რეაქცია აქვს	თეთრი, ქაფისებრი მასაა, ჰაერზე იშლება ნახშირორჟანგის გაელენით. ჰიგროსკოპიულიაλmax-240 ნმ

წარმოიქმნას მეტალთა ჰიდროქსიდები ნალექის სახით. ბარბიტურმჟავის ნაწარმი ყველა ნაერთი კობალტის იონთან იძლევა მოლურჯო-მოიისფრო კომპლექსურ ნაერთს. ბარბიტურატებს ერთიმეორისგან განარჩევენ სპილენძის (II) სულფატის ხსნართან ურთიერთქმედების შედეგად წარმოქმნილი სხვადასხვა შეფერილობის მიხედვით.

ბარბიტურატების ნატრიუმის მარილების იდენტიფიკაციისთვის ახდენენ მათ ნეიტრალიზაციას განზავებული ქლორწყალბადმჟავით. მიღებულ ნალექს გამოყოფენ, რეცხავენ წყლით, აშრობენ და საზღვრავენ მისი ლღობის ტემპერატურას:



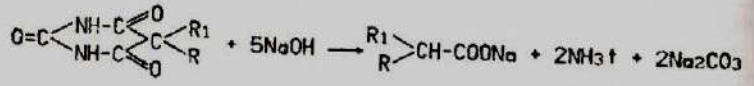
ცხრილი 92

ბარბიტურატების და მათი ნატრიუმის მარილების რეაქციები სპილენძის სულფატის ხსნართან

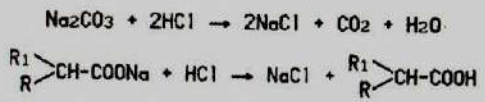
დასახელება	რეაქციის შედეგი
ბარბიტალი	ლურჯი შეფერილობა და მოწითალო-იასამნისფერი ნალექი
ფენობარბიტალი	ღია იასამნისფერი ნალექი
ბენზონალი	მონაცრისფრო-ცისფერი შეფერილობა
ბარბამილი	მოვარდისფრო-იასამნისფერი ნალექი
ეტამინალ-ნატრიუმი	ცისფერი ნალექი
ჰექსენალი	ცისფერი შეფერილობა, რომელიც გადადის ლურჯში, დაყოვნების შემდეგ გამოიყოფა თეთრი ნალექი

ბარბიტურატ-ნატრიუმის მარილების იგიეეობის დადგენა შეიძლება ნატრიუმის იონის მიხედვით, რომელიც უფრო ალს ყვითლად შეაფერადებს.

ბარბიტურატების ნაწარმი პრეპარატების ტუტესთან შელღობით გამოიყოფა ამიაკი.

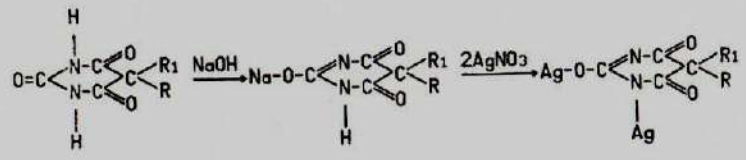


თუ მიღებულ ხსნარს შევამჟავებთ, გამოიყოფა ნახშირორჟანგი და შეიგრძნობა შესაბამისი ცხიმოვანი მჟავას სუნი:



ბარბიტურატების ურთიერთქმედებისას ვერცხლის იონებთან მიმდინარეობს I და II მდგომარეობაში წყალბადის ატომების ჩანაცვლება მეტალის ატომებით, რის შედეგადაც წარმოიქმნება ერთჩანაცვლებული (წყალში ხსნადი) და ორჩანაცვლებული (წყალში უხსნადი) ვერცხლის მარილები. ნატრიუმის კარბონატის თანაობისას ბარბიტურატები წარმოქმნის ჯერ ნატრიუმის მარილებს, შემდეგ კი ერთჩანაცვლებულ ვერცხლის მარილებს, რომლებიც ჭარბი ვერცხლის ნიტრატის ხსნარის დამატებით გარდაიქმნება ჯერ ნატრიუმის და

ვერცხლის ორმაგ მარილად, ბოლოს კი უხსნად, ორჩანაცვლებულ ვერცხლის მარილად:



ჰექსენალი და ბენზონალი, რომელთაც I მდგომარეობაში ჩანაცვლებული აქვთ რადიკალები, წარმოქმნიან მხოლოდ ერთჩანაცვლებულ ვერცხლის მარილებს.

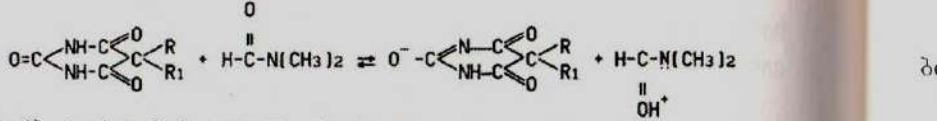
ბარბიტურმჟავის ნაწარმები სპილენძის (II) მარილებთან პირიდინის თანაობისას წარმოქმნის ერთ და ორ ჩანაცვლებულ ლურჯი ფერის კომპლექსებს. განსხვავებული შეფერილობის ნაერთები მიიღება: ბარბიტურატების ურთიერთქმედებით ფორმალდეჰიდთან კონცენტრირებული გოგირდმჟავას თანაობისას, ასევე N-დიმეთილამინობენზალდეჰიდის ხსნართან კონცენტრირებულ გოგირდმჟავაში.

კეთილხარისხოვნების დადგენის მიზნით, ბარბიტალში სახლვრავენ ეთილბარბიტურმჟავის, ხოლო ფენობარბიტალში – ფენილბარბიტურმჟავის მინარევებს, რომლებიც ბევრად უფრო აქტიური მჟავური თვისებებით ხასიათდებიან, ვიდრე შესაბამისი ბარბიტურატების პრეპარატები.

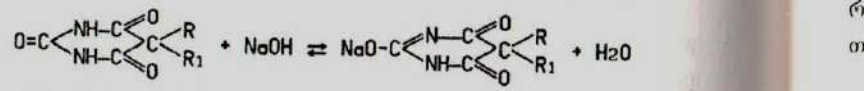
ბარბიტურატების ნატრიუმის მარილებში არ უნდა იყოს თავისუფალი ტუტის, მეთილის სპირტის, მძიმე მეტალების, ქლორიდების, სულფატების მინარევები სახელმწიფო ფარმაკოპეით დაშვებულ ზღვრულ ნორმებზე მეტი რაოდენობით.

ბარბიტურატების რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეაში მოწოდებულია უწყლო არეში ნეიტრალიზაციის მეთოდი. პრეპარატებს წინასწარ ხსნიან განეიტრალებულ დიმეთილფორმამიდში ან დიმეთილფორმამიდისა და ბენზოლის ნარევში და ტიტრავენ ნატრიუმის ჰიდროქსიდის 0,1 მოლ ხსნარით (მეთანოლის და ბენზოლის ნარევში). ინდიკატორად გამოყენებულია თიმოლ-ლურჯი.

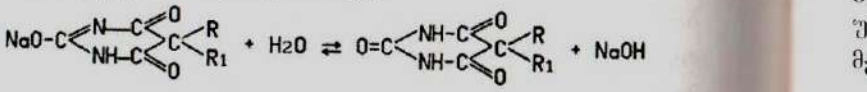
ვინაიდან დიმეთილფორმამიდი ფუძე გამხსნელია, იგი მიიერთებს პროტონს, რითაც აძლიერებს ბარბიტურატების მჟავურ თვისებებს.

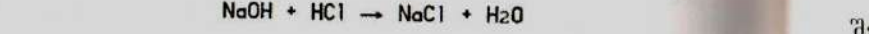


ბარბიტურატების ტიტრა შეიძლება აგრეთვე სპირტ-წყლიან არეში ინდიკატორ თიმოლფთალეინის თანაობისას. სპირტი აუმჯობესებს პრეპარატების ხსნადობას და ამცირებს წარმოქმნილი ბარბიტურატების ნატრიუმის მარილების ჰიდროლიზს.



ბარბიტურატების ნატრიუმის მარილებს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ 0,1 მოლ ქლორწყალბადმჟავით ნეიტრალიზაციით წყლიან არეში (ინდიკატორი მეთილნარინჯი)





პარალელურად ატარებენ საკონტროლო ცდას, რითაც ითვალისწინებენ პრეპარატში თავისუფალი ტუტის შესაძლო მინარევის არსებობას.

მჟავა-ბარბიტურატების რაოდენობრივი განსაზღვრა შესაძლებელია არგენტომეტრიული მეთოდით, რომელიც დამყარებულია ორჩანაცვლებული ვერცხლის მარილების წარმოქმნის რეაქციაზე. ბარბიტურატები, რომელთა მოლეკულაში უჯერი ბმებია, რაოდენობრივად შეიძლება განისაზღვროს ბრომატომეტრიული ან იოდქლორომეტრიული მეთოდით.

წამლის ფორმებსა და ბიოლოგიურ სითხეებში ბარბიტურატებს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ ფოტოკოლორიმეტრიული მეთოდით, რაც დაფუძნებულია მძიმე ლითონთა მარილებთან და სხვა რეაქტივებთან შეფერილი ნაერთების წარმოქმნაზე.

ბარბიტურმჟავის ნაწარმები გამოყენებულია, როგორც დამამშვიდებელი და საძილე საშუალებები. ბენზონალს ახასიათებს ეპილეფსიის საწინააღმდეგო მოქმედება. საძილე ეფექტის ხანგრძლივობის მიხედვით აღნიშნული პრეპარატები შეიძლება დავყოთ 3 ჯგუფად:

ხანგრძლივი მოქმედების პრეპარატები: ბარბიტალი, ფენობარბიტალი;

მოქმედების საშუალო ხანგრძლივობის პრეპარატები: ეტამინალ-ნატრიუმი, ბარბამილი.

ხანმოკლე მოქმედების პრეპარატი – ჰექსენალი.

დღეისათვის სინთეზით მიღებულია ბარბიტურმჟავის ნაწარმი ათასობით ნაერთი. ბევრი მათგანი უკვე ამოღებულია სახელმწიფო რეესტრიდან, მაგალითად: ციკლობარბიტალი, ჰექსობარბიტალი, თიოპენტალ-ნატრიუმი, ბარბიტალ-ნატრიუმი, თიობუტალი.

ბარბიტურატების ნატრიუმის მარილები ქიმიურად შეუთავსებელია ალკალოიდებისა და სხვა აზოტშემცველი ორგანული ფუძეების მარილებთან, რადგან უხსნადი ფუძეები ილექება. მჟავებთან – გამოილექება ბარბიტალი, ტუტე მეტალების მარილებთან – ხდება უხსნადი ჰიდროქსიდების წარმოქმნა. ისინი შეუთავსებელია ყველა მჟავა ბუნების ნაერთებთან.

ბარბიტურმჟავის ნაწარმი პრეპარატები ფარმაკოლოგიურად შეუთავსებელია: საგულე გლიკოზიდებთან – მცირდება გლიკოზიდების აქტივობა, პირაზოლინის ნაწარმ პრეპარატებთან – აღინიშნული პრეპარატების სამკურნალო მოქმედება სუსტდება; ანტიბიოტიკებთან – იწვევს იმუნიტეტის დაქვეითებას; ნეიროლეპტიკებთან – ძლიერდება ცენტრალური ნერვული სისტემის დათრგუნვა.

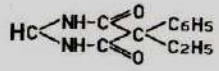
პრეპარატებს ინახავენ კარგად თავდახურულ ჭურჭელში, ფენობარბიტალსა და ბენზონალს – მუქი ფერის ქილებში, ბნელ ადგილას. ჰექსენალს – მშრალ, გრილ ადგილას მინის ფლაკონებში, რომლებსაც ჰერმეტულად აქვთ მორგებული ალუმინისჩაჩიანი რეზინის საცობი. შენახვის ასეთი პირობები აუცილებელია, რადგან პრეპარატს ხმარობენ ვენაში ინიექციისთვის. სინათლის, ნახშირორჟანგის და ჰაერის ჟანგბადის მოქმედებით კი იგი თანდათან იშლება. ბარბიტურატების ნატრიუმის მარილების წყალხსნარები ადვილად ჰიდროლიზდება.

პრეპარატებს ინახავენ ბ სიის მიხედვით.

ჰექსაჰიდროპირიმიდინ-4,6 დიონის ნაწარმი – **Primidonum** –

პრიმიდონი Hexamidinum – ჰ ე ქ ს ა მ ი დ ი ნ ი

5-ეთილ-5-ფენილჰექსაჰიდროპირიმიდინდიონ – 4,6

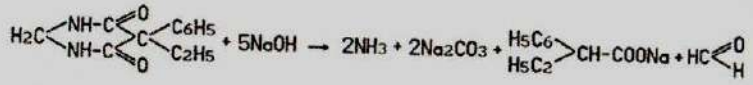


ჰექსამიდინი ქიმიური სტრუქტურით ფენობარბიტალის მსგავსია და განსხვავდება მისგან იმით, რომ კარბონილის / >C=O / ჯგუფის ნაცვლად მე-2 მდგომარეობაში ჩანაცვლებულია მეთილენის ჯგუფი / >CH2 /.

ჰექსამიდინი თეთრი ფერის კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, არ იხსნება წყალში, ეთერში, ბენზოლში, მცირედ იხსნება ეთილის სპირტში და აცეტონში. ლღობის ტემპერატურაა 280-284°.

იდენტიფიკაციისთვის სახელმწიფო ფარმაკოპეა ითვალისწინებს შემდეგ რეაქციებს:

1. პრეპარატის შელღობით კრისტალური ნატრიუმის ჰიდროქსიდთან გამოიყოფა ამიაკი, რომელსაც დაადგენენ ლაკმუსის წითელი ქაღალდის გალურჯებით.



2. პრეპარატის გახურებით ქრომოტროპმჟავადინატრიუმის მარილთან, კონცენტრირებული გოგირდმჟავას თანაობისას წარმოიქმნება იასამნისფერი შეფერილობა (ქრომატრომჟავას კონდენსაციის პროდუქტი გამოყოფილ ფორმალდეჰიდთან).

ჰექსამიდინს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ კიელდალის მეთოდით აზოტის მიხედვით.

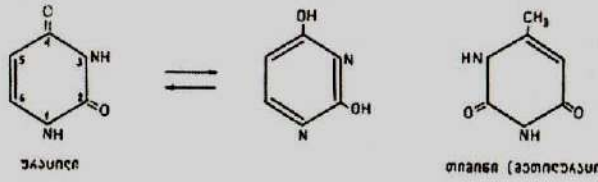
პრეპარატს, ბენზონალის მსგავსად, ახასიათებს ეპილეფსიის საწინააღმდეგო მოქმედება.

ინახავენ კარგად თავდახურულ ჭურჭელში, ბ კარადაში.

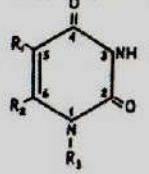
პირიმიდინ – 2,4 – დიონის ნაწარმები

პირიმიდინ-2,4-დიონი, ანუ ურაცილი და მისი მსგავსი თიმინი (მეთილურაცილი) ნუკლეინმჟავების გახლეჩვის პროდუქტებია. ცხოველთა და ადამიანთა ორგანიზმში ურაცილი არსებობს ნუკლეოზიდების – რიბოზისა და დეზოქსირიბოზის N-გლიკოზიდების სახით, რომლებიც ფოსფორმჟავებთან ეთერიფიკაციის შემდეგ (ნუკლეოზიდფოსფატები) მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ცილების, ნახშირწყლების, ცხიმებისა და სიცოცხლისათვის აუცილებელი სხვა ნივთიერებების სინთეზში.

ურაცილი არსებობს ორი ტაუტომერული ფორმით:



ურაცილის ნაწარმების ზოგადი ფორმულაა:



1, მე-5 და მე-6 მდგომარეობაში სხვადასხვა ატომისა და ფუნქციური ჯგუფების შეტანა განაპირობებს მათ განსხვავებულ ფარმაკოლოგიურ აქტივობას. 5-ფთორურაცილის ნაწარმებს (ფთორურაცილს, ფთორაფურს) ახასიათებს სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედება; 6-მეთილურაცილის ნაწარმები (მეთილურაცილი, პენტოქსიდი) ასტიმულირებს ლეიკოპოეზს.

ურაცილის ნაწარმებიდან პრაქტიკაში ფართოდაა გამოყენებული: მეთილურაცილი, ფთორურაცილი და ფთორაფური.



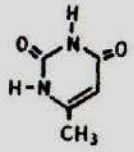
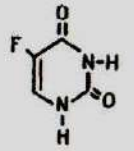
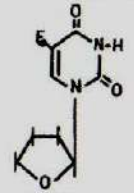
5-ფთორურაცილი, რომელიც ქლორწყალბადმჟავის ხსნართან ჰიდროლიზის შედეგად გარდაიქმნება 5-ფთორურაცილად.

ფთორურაცილის საფუძველზე შექმნეს გლიკოზიდების თავისებური ანალოგები. ერთ-ერთი მათგანი, ფთორაფური აღმოჩნდა სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტიური საშუალება (ს. გილერი, რ. ჟუკი, მ. ლიდაკი, ა. ზიდერმანი).

ფთორურაცილის და ფთორაფურის იდენტიფიკაცია შესაძლებელია ფთორიდიონის მიხედვით; ამისათვის ახდენენ მათ მინერალიზაციას მალღობ ნარევთან.

ცხრილი 93

ურაცილის ნაწარმების აღნაგობა და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Methyluracilum- მეთილურაცილი (6-მეთილურაცილი), 2,4-დიოქსო-6-მეთილ 1,2,3,4-ტეტრაჰიდროპირიმიდინი		ძნელად იხსნება წყალსა და ორგანულ გამხსნელებში, წყალხსნარს ნეიტრალური რეაქცია აქვს	თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო კრის-ტალური ფხვნი-ლია, მწარე გემო-სი, λmax-260 ნმ
Phthoruracilum- ფთორუაცილი (5-ფთორურაცილი), 2,4-დიოქსო-5-ფთორპირიმიდინი		მცირედ იხსნება წყალში, არ იხსნება ეთანოლში	თეთრი ან ოდნავ მოყვი-თალო კრის-ტალური ფხვ-ნილია, ლღ. ტემპ. 282-284°, λmax-285 ნმ
Tegafurum- ტეგაფური Phthorafurum-ფთორაფური, N'-(2'-ფურანიდილ)-5-ფთორურაცილი		ძნელად იხსნება წყალში, სპირტსა და ქლოროფორმში, მცირედ იხსნება ეთერში	თეთრი კრის-ტალური ფხვ-ნილია, უსუ-ნო, ლღ. ტემპ. 165-168°, λmax-270±2 ნმ

მიღებულ ნაშთს გახსნიან, ხსნარს უმატებენ განზავებულ ქლორწყალბადმჟავას pH – 4,0-4,5-მდე და შემდეგ მოქმედებენ მასზე კალციუმის ქლორიდის ხსნარით, წარმოიქმნება თეთრი ოპალესცენცია.

$$2F^- + Ca^{2+} \rightarrow CaF_2$$

ფთორიდ-იონის დადგენა შესაძლებელია აგრეთვე პრეპარატის დაწვით ჟანგბადიან კოლბში, წყალბადის ზეჟანგის თანაობისას. მიღებული ხსნარის ფილტრატზე რკინის როდანიდის ხსნარის დამატებისას წარმოიქმნება შეფერილი პროდუქტი.

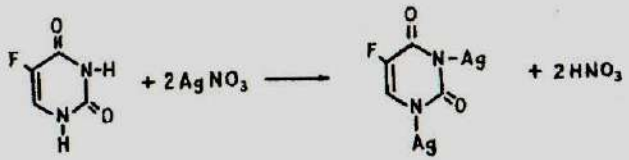
ურაცილი შეიძლება დავადგინოთ სხვადასხვა რეაქციით: ბრომიანი წყლის გაუფერულებით (ფთორურაცილი); ამიაკის გამოყოფით პრეპარატის გახურებისას ნატრიუმის ჰიდროქსიდის 30%-იან ხსნართან, თუთიის ფხვნილის თანაობისას (ფთორაფური).

ურაცილის ნაწარმები, ბარბიტურატების მსგავსად წარმოქმნის: იისფერ კომპლექსნაერთებს კობალტის მარილებთან, თეთრი ფერის ნალექს ვერცხლის ნიტრატის და ვერცხლისწყლის დიქლორიდის ხსნარებთან. აღნიშნული რეაქციები დაფუძნებულია ურაცილის ნაწარმების მჟავურ თვისებებზე.

პრეპარატების იდენტიფიკაცია შესაძლებელია კონცენტრირებულ გოგირდმჟავაში მათი ხსნარების ულტრაიისფერი სპექტრით.

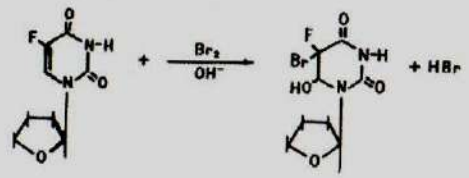
ურაცილის ნაწარმი პრეპარატების კეთილხარისხოვნებას ამოწმებენ ქრომატოგრაფიული მეთოდით სორბენტის თხელ ფენაზე (სილუფოლის ფირფიტა UV-254). ფთორურაცილი არ უნდა შეიცავდეს სინთეზის შუალედურ პროდუქტებს: მეთილთიოფთორურაცილს და თიოფთორურაცილს. ფთორაფურში კი არ უნდა იყოს 5-ფთორურაცილის მინარევი.

ფთორურაცილს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ შემდეგნაირად: პრეპარატს ხსნიან ვერცხლის ნიტრატის 0,1 მოლ ხსნარში და ეკვივალენტური რაოდენობით გამოყოფილ აზოტმჟავას ტიტრავენ ნატრიუმის ჰიდროქსიდის 0,1 მოლ ხსნარით (ინდიკატორი ფენოლწითელი).



ფთორაფურს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ ბრომატომეტრიული მეთოდით, რომელიც დაფუძნებულია ურაცილის ნაწარმების თვისებაზე – შეუდინენ ჰალოგენირების რეაქციებში:

$$KBrO_3 + 5KBr + 6HCl \rightarrow 3Br_2 + 6KCl + 3H_2O$$



ტიტრანტის ჭარბ რაოდენობას საზღვრავენ იოდომეტრიულად:

$$2KI + Br_2 \rightarrow I_2 + 2KBr$$
$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

ფთორურაცილს საინიექციო ხსნარებში რაოდენობრივად განსაზღვრავენ სპექტროფოტომეტრიული მეთოდით.

მეთილურაცილი მედიცინაში გამოიყენება, როგორც ლეიკოპოეზის სტიმულატორი ლეიკოპენიის მსუბუქი ფორმის დროს. იგი აჩქარებს უჯრედის რეგენერაციას, აქვს აგრეთვე ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება.

ფთორურაცილი და ფთორაფური სიმსივნის საწინააღმდეგო საშუალებებია. მათ იყენებენ კუჭის, მსხვილი და წვრილი ნაწლავების, სარძევე ჯირკვლების, საკვერცხეების სიმსივნის დროს.

ფთორურაცილი გამოდის მისი ნატრიუმის მარილის 5%-იანი ხსნარის სახით 5 მლ-იან ამპულებში. ინექციას აკეთებენ ვენაში.

პრეპარატებს ინახავენ მშრალ, სინათლისგან დაცულ ადგილას.

ფთორურაცილი ძლიერ ტოქსიკურია, ამიტომ მასთან მუშაობისას საჭიროა რეზინის ხელთათმანების და ნაჭის ხმარება. აუცილებლობის შემთხვევაში ხმარობენ აირწინაღს ან რესპირატორს.

მეთილურაცილს ინახავენ ბ სიის შესაბამისად. ფთორურაცილი და ფთორაფური კი ა სიის პრეპარატებია.

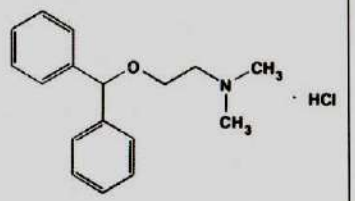
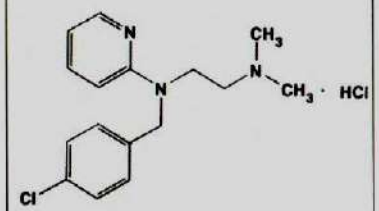
ეთილენდიამინის და დიმეთილამინოეთანოლის ნაწარმები

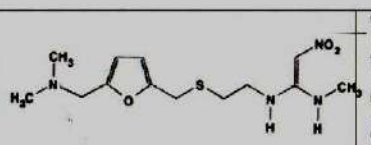
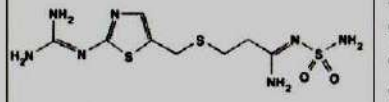
ამ ორი ჯგუფის ნაერთები ხასიათდებიან ანტიჰისტამინური მოქმედებით. ქვემოთ განხილული იქნება: **დიფენჰიდრამინის ჰიდროქლორიდი (დიმედროლი), ქლოროპირამინის ჰიდროქლორიდი (სუპრასტინი), რანიტიდინის ჰიდროქლორიდი და ფამოტიდინი.**

აღნიშნული ნაერთები სინთეზის პროდუქტებია. მიიღება შესაბამისი სპირტების, ალდეჰიდებისა და ალკილამინების ურთიერთქმედებით.

ცხრილი 93ა

ეთილენდიამინის და დიმეთილამინოეთანოლის ნაწარმების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	თვისებები, კონსტანტები
Diphenhydramini hydrochloridum- დიფენჰიდრამინის ჰიდროქლორიდი (დიმედროლი) N, N-დიმეთილ-2-(დიფენილმეტოქსი) ეთილამინის ჰიდროქლორიდი		თეთრი წვრილკრისტალური ფხვნილია, უსუნო. ლღ. ტემპ. 167-172°, კარგად იხსნება წყალში, ეთანოლში და ქლოროფორმში, λmax-253, 264 ნმ
Chloropyramini hydrochloridum- ქლოროპირამინის ჰიდროქლორიდი (სუპრასტინი) N (2-პირიდილ)-N-(პ-ქლორბენზილ)-N'-N'-დიმეთილეთილენდიამინის ჰიდროქლორიდი		თეთრი კრისტალური ფხვნილია, იხსნება წყალში და ეთანოლში. λmax-222, 243 და 305 ნმ

Ranitidini hydrochloridum- რანიტიდინის ჰიდრო-ქლორიდი N-[2-(5-(დიმეთილამინო)-მე-თილ] ფურფურილ]-თიო]ეთილ]-N'-მეთილ-2-ნიტრო] 1,1 ეთილენ-დიამინი		წვრილი, თეთრი ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 140°, წყალში ეთანოლში ხსნადია
Famotidin- ფამოტიდინი [1-ამინო-3-[[[2-(დიამინო-მეთილენ) ამინო]-4-თიაზოლილ]მეთილ]-თიო]პროპილიდენ] სულფამიდი		თეთრი ან მოყვითა-ლო კრისტალური ფხვნილია, მცირედ იხსნება წყალში, უხსნადია ეთანოლ-ში და ქლორო-ფორმში, λmax-265

ანალიზის მეთოდებიდან სათანადოდ ინფორმაციულია ულტრაი-ისფერი სპექტროფოტომეტრია და ინფრაწითელი სპექტროსკოპია, სტანდარტული ნიმუშების გამოყენებით.

ქიმიური მეთოდებიდან რეკომენდებულია რეაქცია მესამეულ ამინზე და ქლორ-იონზე.

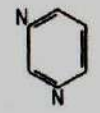
რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის გამოიყენება სპექტროფოტო-მეტრიული მეთოდი და უწყლო არეში ტიტვრის მეთოდი, ტიტრანტია ქლორმჟავა.

აშშ ფარმაკოპეა სიწმინდისა და რაოდენობითი განსაზღვრი-სათვის იყენებს მაღალეფექტურ სითხოვან ქრომატოგრაფიას.

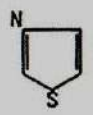
სიწმინდისათვის ინფორმაციულია თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფია. ინახება ბ სიის მიხედვით. იხმარება როგორც ანტიჰისტამინური საშუალება.

პირიმიდინ-თიაზოლის ნაწარმები

ამ ჯგუფის ნაერთებს საფუძვლად უდევს ორი ჰეტეროციკლური ბირთვი – პირიმიდინი და თიაზოლი:



პირიმიდინი



თიაზოლი

ისინი ერთმანეთს უკავშირდებიან მეთილის რადიკალით, ამიტომ თიამინს აკუთვნებენ პირიმიდინ-თიაზოლური, ანუ პირიმიდილ-მეთილთიაზოლური ვიტამინების ჯგუფს.

B_1 ვიტამინი აღმოაჩინეს 1911-12 წლებში. მისი აღმოჩენა დაკავშირებულია ძალიან საინტერესო დაკვირვებებთან. კერძოდ, იაპონიაში მეზღვაურებს შორის ფართოდ იყო გავრცელებული დაავადება ბერი-ბერი. ჰოლანდიელმა მეცნიერმა ეიკმანმა, რომელიც სწავლობდა ამ დაავადების გამომწვევ მიზეზებს, შეამჩნია, რომ თუ ქათმებს საკვებად მისცემდნენ კანგაცლილ ბრინჯს, ისინი ავად-დებოდნენ. ამ დაავადებას თავდაპირველად პოლინევრიტი უწოდეს. შემდგომ დადგინდა, რომ პოლინევრიტი იგივეა, რაც ადამიანთა შორის გავრცელებული ბერი-ბერი. შემდგომმა დაკვირვებებმა დაადასტურა, რომ ორივე ეს დაავადება სრულიად იკურნებოდა, თუ გამოიყენებდნენ კანგაუცლელ ბრინჯს.

ფუნკმა 1912 წელს საფუარიდან და ბრინჯიდან გამოჰყო აქტიური კონცენტრატები, რომლებიც კურნავდნენ დაავადება ბერი-ბერს. ხოლო ამ კონცენტრატებიდან თიხაზე ადსორბციის და შემდგომ ქინაქინის სულფატის გამოყენებით მიიღეს ნივთიერება, რომელსაც პირველად უწოდეს ანევრინი, ხოლო ემპირიული ფორმულის დადგენის შემდეგ – თიამინი, რადგანაც მის მოლეკულაში დადასტურდა გოგირდისა და ამინოჯგუფის შემცველობა.

თიამინის ბუნებრივი წყაროა ჭვავისა და ხორბლის მარცვლები, ბრინჯის ქერცლი, საფუარი. მაგრამ აღნიშნულ პროდუქტებში თიამინის შემცველობა ძალიან მცირეა, ამიტომ ბუნებრივი წყაროებიდან მისი მიღება არარენტაბელურია. ამგვარად წამოიჭრა თიამინის სინთეზური გზით მიღების საკითხი.

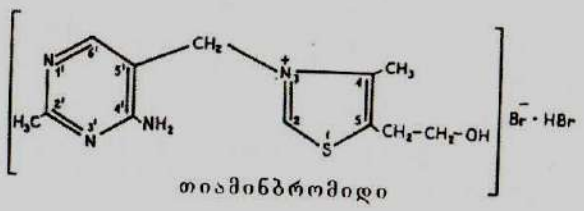
არსებობს თიამინის სინთეზის რამდენიმე ვარიანტი, რომელთა შორის უფრო პერსპექტიულია გ. ჩელინცევისა და ზ. ბენეეოლენსკაიას მიერ მოწოდებული სინთეზის სქემა. ეს მეთოდი დამყარებულია

კონდენსაციის რეაქციაზე აცეტამიდისა და α-ოქსიმეთილენ-β-ეტოქსიპროპიონიტრილის ძმარმჟავა ეთერს შორის.

აღნიშნული რეაქციის წარმართვა დამოკიდებულია pH-ის სიდიდეზე შემდგომში ამინოპირიმიდინზე მოქმედებენ HBr-ით, ღებულობენ მის ჰალოგენნაწარმს, რომელიც აუცილებელია B_1-ის შემდგომი სინთეზისთვის.

თიაზოლის ბირთვის სინთეზს ახდენენ თიოფორმამიდისა და ბრომაცეტოპროპილაცეტატის ურთიერთქმედებით.

მიღებული პირიმიდინისა და თიაზოლის ბირთვების კონდენსაციას ახორციელებენ მათი შელღობით 100-120°-ზე ან ორგანულ გამხსნელში (ბუთილის სპირტი) მათი გაცხელებით.



თიამინბრომიდი

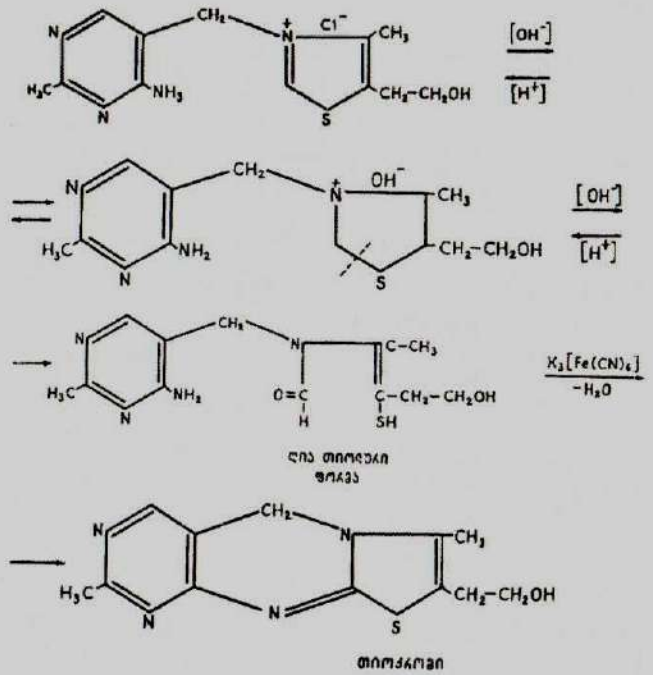
მედიცინაში გამოიყენება და ფარმაკოპეაში შეტანილია თიამინის ბრომიდი და ქლორიდი, ფოსფოთიამინი და კოკარბოქსილაზა.

ფიზიკური თვისებებით ისინი თეთრი კრისტალური ნივთიერებებია დამახასიათებელი სუნის, ჰიგროსკოპული. გარდა ბენფოთიამინისა, ყველა ადვილად იხსნება წყალში, შედარებით ძნელად – სხვა ორგანულ გამხსნელებში.

ქიმიური თვისებები განპირობებულია ძირითადად თიაზოლის ბირთვით (აქტიური ჯგუფით). კერძოდ, ქიმიურ რეაქციათა უმრავლესობა დამყარებულია თიაზოლის ბირთვის გახლეჩის შედეგად წარმოქმნილი უჯერი თიოლის ნაწარმების მიღებაზე.

ყველა ამ ჯგუფის ნაერთების დამახასიათებელი ზოგადი რეაქციაა თიოქრომის მიღების რეაქცია, რომელიც შემდეგში მდგომარეობს: ვინაიდან თიამინი წარმოადგენს მეოთხეული ფუძის მარილს, იგი არამდგრადია და გაცხელებისას იშლება წყლიან არეში. ასევე არამდგრადია იგი მჟავა და ტუტე არეშიც. ტუტე არეში თიამინის მეოთხეული ამინი გადადის ღია თიოლურ ფორმაში, თუ ამ

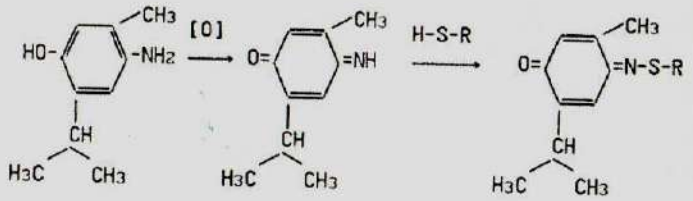
უკანასკნელს დავუანგავთ სისხლის წითელი მარილით, მაშინ თიამინის თიოლური ფორმა გადავა თიოქრომში, რომელსაც ტუტე არეში აქვს ინტენსიური ყვითელი შეფერადება, ხოლო ულტრაიისფერ შუქზე ცისფრად ფლუორესცირებს; შემჟავებით ფლუორესცენცია ქრება. მთელი ეს რეაქცია შეიძლება სქემატურად ასე წარმოვიდგინოთ:



თიოქრომი

გარდა აღნიშნული რეაქციისა, თიამინი იძლევა აგრეთვე მთელ რიგ ფერად რეაქციებს ამინების (ანილინი, ნაფთილამინი, პ-ამინობენზოემჟავა) ნაწარმებთან. ამ რეაქციების მექანიზმი ჯერ-ჯერობით ზუსტად დადგენილი არ არის.

თიამინი მოქმედებს 6-ამინოთიმოლთან ტუტე არეში და მიიღება ყვითელი შეფერადება.

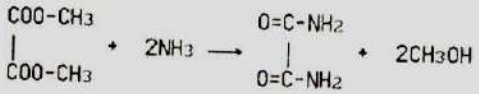


ამ ქიმიურ ტოლობაში თიამინის მოლეკულა აღნიშნულია R-ით.

თუ თიამინს გავაცხელებთ დიმეთილოქსალატთან თიობარბიტურმჟავის თანაობისას, მიიღება წითელი შეფერადება. რეაქციის არსი შემდეგში მდგომარეობს: B_1-ის პიროლიზისას ხდება კონდენსაცია და ამიაკი გამოიყოფა

$$2R-NH_2 \rightarrow R-NH-R + NH_3$$

ეს უკანასკნელი რეაგირებს დიმეთილოქსალატთან და მიიღება ოქსამიდი, თიობარბიტურმჟავასთან კი იგი იძლევა წითელ შეფერილობას:



ამ ჯგუფის პრეპარატების რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის გამოყენებულია ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები (კოლორიმეტრია, სპექტროფოტომეტრია, ფლუორომეტრია).

იდენტიფიკაცია და სიწმინდე შეიძლება დაადგინოთ ქრომატოგრაფიული და ინფრაწითელი სპექტროფოტომეტრიული მეთოდების გამოყენებით.

თიამინის ფარმაკოლოგიური აქტიურობა განისაზღვრება მისი მოლეკულის სტრუქტურით. მოლეკულის ცალკეული ფუნქციური ჯგუფის შეცვლა იწვევს ფარმაკოლოგიური ეფექტურობის შეცვლას. მაგალითად, თუ პირიმიდინის ციკლის მე-4 მდგომარეობაში მყოფ ამინოჯგუფს შევცვლით ჰიდროქსილით, მაშინ ვიტამინური აქტივობა იკარგება. თუ თიაზოლის ბირთვის მე-4 მდგომარეობაში არსებულ მეთილის რადიკალს შევცვლით ეთილის რადიკალით, ვიტამინური აქტივობა შემცირდება ორჯერ, ხოლო ერთდროულად ამ რადიკალის პირიმიდინის ციკლის მე-2 მდგომარეობაში შეცვანით – ექვსჯერ. ასევე ამინოჯგუფის გადანაცვლება მე-4 მდგომარეობაში, პირიმიდინის

ბირთვში ჩამნაცვლებლების შეყვანა იწვევს ბიოლოგიური აქტივობის ათჯერ და ასჯერ შემცირებას და ზოგჯერ სრულ დაკარგვასაც.

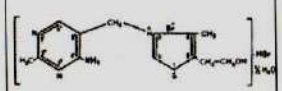
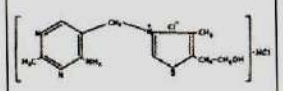
ვიტამინური აქტივობის გამომჟღავნებაში დიდ როლს ასრულებს თიაზოლის ბირთვიც. თუ მას შევცვლით სხვა ჰეტეროციკლური სისტემით, მიიღება ნაერთი, რომელიც თიამინის ვიტამინურ მოქმედებას აფერხებს.

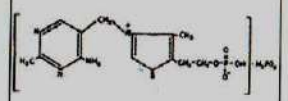
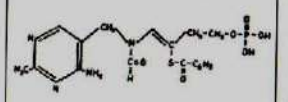
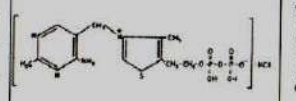
სახ. ფარმაკოპეაში შეტანილია თიამინის შემდეგი ნაერთები: თიამინის ქლორიდი, თიამინის ბრომიდი, ფოსფოთიამინი, ბენზოთიამინი და კოკარბოქსილაზა (იხ. ცხრილი 94).

თიამინის ბრომიდის იდენტიფიკაციისთვის მოწოდებულია თიოქრომის სინჯი (ულტრაიისფერ არეში ლურჯი ფლუოესცენცია). რეაქცია ტარდება ბრომიდებზეც.

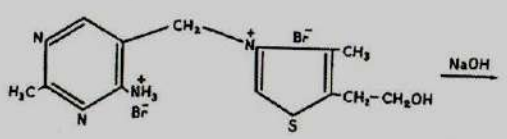
ცხრილი 94

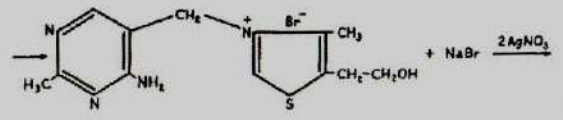
თიამინის ნაერთების აგებულება და თვისებები

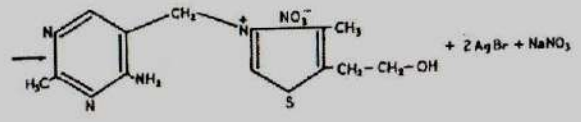
ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Thiamini bromidum- თიამინის ბრომიდი, 4-მეთილ-5β-ოქსიეთილ-N-(2′-მეთილ-4′-ამინო-5′-მეთილ-პირიმიდილ) თიაზოლის ბრომიდის ჰიდრობრომიდი		ადვილად იხსნება წყალსა და ეთანოლში, უხსნადია ეთერში. წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს	თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო და სუსტი სუნის ფხვნილია, pH-2,7-3,6
Thiamini Chloridum- თიამინის ქლორიდი, 4-მეთილ-5β-ოქსიეთილ-N-(2′-მეთილ-4′-ამინო-5′-მეთილპირიმიდილ) თიაზოლის ქლორიდის ჰიდრობრომიდი		ადვილად იხსნება წყალში, ძნელად ეთანოლში, უხსნადია ეთერში, აცეტონში. წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, დამახასიათებელი სუნით ჰიგროსკოპიულია. pH-2,7-3,6, λmax-268ნმ

Phosphothiaminum -ფოსფოთიამინი, 4-მეთილ-5β-ოქსიე-თილ-N-(2′-მეთილ-4′-ამინო-5′-მეთილ-პირიმიდილ) თიაზოლის ფოსფორმჟავა ეთერის მონოფოსფატი		ადვილად იხსნება წყალში, პრაქტიკულად უხსნადია ეთანოლსა და ქლოროფორმში	თეთრი ფხვნილია, მომლაშო გემოსი და სუსტი დამახასიათებელი სუნის, λmax-268 ნმ
Benphothiaminum- ბენფოთიამინი, 2-მეთილ-4-ამინო-5-(1′-ფოსფატ-3′-ბენზო-ილ-თიო-4′-მეთილ-ბუთ-3′-ენ-4′-ფორმამიდომეთილ)-პირიმიდინი		უხსნადია წყალში, მცირედ ეთანოლში. იხსნება ნატრიუმის ტუტის ხსნარში. წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, სუსტი სუნის, λmax-268 ნმ
Cocarboxylasum- კოკარბოქსილაზა თიამინის დიფოსფორმჟავა ეთერის ჰიდროქლორიდი		ადვილად იხსნება წყალში. წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს იხსნება ეთანოლში	თეთრი ფოროვანი მასაა, სპეციფიკური სუნის, ჰიგროსკოპულია. pH-1,2-1,9 λmax-268 ნმ

შეიძლება გამოვიყენოთ აგრეთვე არგენტომეტრიული მეთოდი, პრეპარატის ტუტით ნეიტრალიზაციის შემდეგ (ინდიკატორი ბრომთიმოლ-ლურჯა).

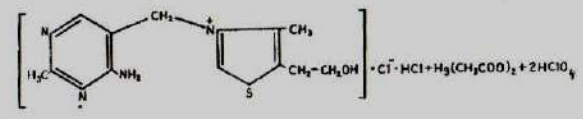


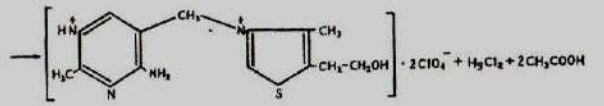




თიამინის ქლორიდის იდენტიფიკაციას ახდენენ თიოქრომის რეაქციათა და ქლორიდებზე რეაქციით.

პრეპარატს რაოდენობრივად ახლვრავენ მჟავურ-ფუძური ტიტრაციით უწყლო არეში:





აღნიშნულ მეთოდს ახასიათებს დიდი ცდომილება.

ტაბლეტებში თიამინქლორიდს ახლვრავენ ფლუორომეტრიულად.

ბენფოთიამინის, ფოსფოთიამინისა და კოკარბოქსილაზას იდენტიფიკაციაც ხორციელდება ზემოაღნიშნული რეაქციით. ასევე ტარდება რეაქცია ფოსფატებზე.

რაოდენობრივად მათ ახლვრავენ სპექტროფოტომეტრიულად 268 ნმ-ზე.

ყველა აღნიშნულ პრეპარატს ინახავენ კარგად თავდახურულ ჭურჭელში (ჰიგროსკოპულობის გამო) სინათლისგან დაცულ ადგილას. კოკარბოქსილაზა უნდა შეინახონ არაუმეტეს +5° ტემპერატურაზე.

თიამინის პრეპარატები გამოიყენებიან ჰიპო- და ავიტამინოზის დროს, ნევრიტის, რადიკულიტის, ნეურალგიის და პერიფერიული დამბლის შემთხვევებში.

ბენფოთიამინი და ფოსფოთიამინი პროლონგირებული მოქმედების პრეპარატებია ისინი უფრო მეტად დეპონირდებიან ორგანიზმის ქსოვილებში და ნაკლებად იშლებიან ფერმენტ თიამინაზას გავლენით; ადვილად გადადიან აქტიურ ფორმაში – კოკარბოქსილაზაში და ხასიათდებიან ნაკლები ტოქსიკურობით. მრეწველობა უშვებს ტაბლეტების სახით.

თიამინი ორგანიზმში შეყვანის შემდეგ ფოსფორილდება და გარდაიქმნება ეთერად – კოკარბოქსილაზად. ეს უკანასკნელი კოფერმენტის მზა ფორმაა და მონაწილეობს ნახშირწყლოვან ცვლაში (α-კეტომჟავების კარბოქსილირება და დეკარბოქსილირება). ამ უკანასკნელს ჰიპო- და ავიტამინოზის დროს არ იყენებენ, ხმარობენ დიაბეტური ხასიათის აციდოზის, თირკმელების უკმარისობის, პერიფერიული ნეურიტის, დიაბეტური კომის და სხვა შემთხვევებში.

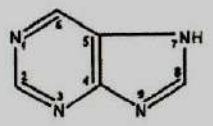
კოკარბოქსილაზა გამოდის ლიოფილიზებული ფორმით პიდროქლორიდის სახით. ხსნარს ამზადებენ ასეპტიკურად.

თიამინის პრეპარატები მჟავური ბუნებისაა, რის გამოც ფუძე ხასიათის ნაერთებთან შეუთავსებელია, ტუტე არეში იშლება თიაზოლის ბირთვი, რის შედეგად იგი კარგავს ვიტამინურ აქტივობას.

არ არის რეკომენდებული თიამინის, პირიდოქსინის და ციანკობალამინის პარენტერულად ერთდროულად მიღება, რადგანაც ციანკობალამინი აძლიერებს თიამინის ალერგიულ მოქმედებას, ხოლო პირიდოქსინი აფერხებს მის გადასვლას ბიოლოგიურად აქტიურ ფორმაში (ფოსფორილირება). დაუშვებელია აგრეთვე თიამინის, პენიცილინის და სტრეპტომიცინის ერთად შეყვანა (შლის ანტიბიოტიკებს), ნიკოტინმჟავასთან ერთად ხმარებისას ეს უკანასკნელი შლის B_1 ვიტამინს.

პურინის ნაწარმები

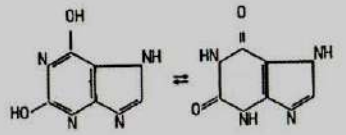
პურინი კონდენსირებული ჰეტეროციკლური სისტემაა, რომლის შემადგენლობაში შედის პირიმიდინი და იმიდაზოლი (1,3-დიაზოლი)



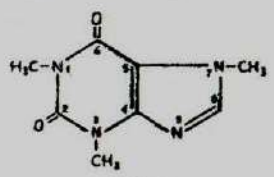
პურინი

პურინის ნაწარმებს აქვს განსაკუთრებული ბიოლოგიური მნიშვნელობა, კერძოდ მისი ოქსი- და ამინონაწარმები პირიმიდინულ ფუძეებთან ერთად შედიან ნუკლეინმჟავების სტრუქტურაში და ამდენად, მონაწილეობენ ორგანიზმში ცილების პროგრამირებულ სინთეზსა და მემკვიდრული თვისებების გადაცემაში. მისი ზოგიერთი ნაწარმი, მაგალითად ადენოზინტრიფოსფატი გვევლინება, მაფოსფორილებელ აგენტად და ენერგიის გადამტანია ბიოქიმიურ პროცესებში.

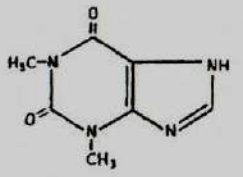
პურინის ნაწარმები ფართოდ არის გავრცელებული მცენარეულ სამყაროში. ჩაის ფოთლები, ყავის და კაკაოს მარცვლები დიდი რაოდენობით შეიცავს პურინის ნაწარმ ალკალოიდებს: კოფეინს, თეობრომინსა და თეოფილინს. ისინი განიხილებიან 2,6-დიოქსიპურინის (ქსანტინის) ნაწარმებად. თვითონ ქსანტინი არსებობს ორი ტაუტომერული – ენოლური (ლაქტიმური), კეტონური (ლაქტამური) ფორმით:



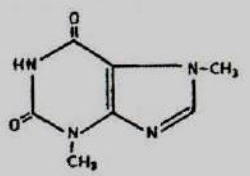
კოფეინი, თეოფილინი და თეობრომინი კეტონური ფორმის ქსანტინის მეთილნაწარმებია:



კოფეინი (1,3,7-ტრიმეთილ-ქსანთინი)



თეოფილინი (1,3-დიმეთილ-ქსანთინი)



თეობრომინი (3,7-დიმეთილ-ქსანთინი)

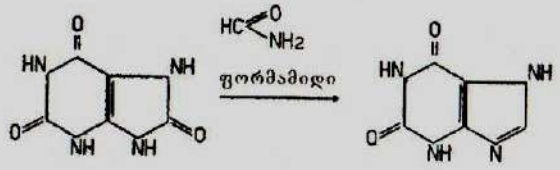
კოფეინი პირველად აღმოაჩინა რუნგემ 1819 წელს, თეოფილინი კოსელის მიერ გამოყოფილი იყო 1889 წელს, ხოლო თეობრომინი პირველად მიიღო და შეისწავლა ე. ვოსკრესენსკიმ 1842 წელს.

პურინის ალკალოიდების მიღების ბუნებრივი წყაროა ჩაის მრეწველობის ნარჩენები, რომელშიც 1 – 3% კოფეინია, იგი შეიცავს მცირე რაოდენობით თეოფილინსაც. თეობრომინს იღებენ კაკაოს ხის ნაყოფებიდან, რომელშიც ალკალოიდის შემცველობა არის 1,5 – 2%.

დაწვრილმანებული მცენარეული ნედლეულიდან ალკალოიდებს გამოყოფენ დინების საწინააღმდეგო ექსტრაქციით, ექსტრაქტს ასუფთავებენ ბალასტების დალექვის გზით, ფილტრატიდან მათ გადააკრისტალებენ. ბუნებრივი ნედლეულიდან ალკალოიდების გამოსავლიანობა მცირეა, ამიტომ უკანასკნელ ხანს იყენებენ ნახევრად სინთეზის ან სრული ქიმიური სინთეზის მეთოდებს.

ნახევრად სინთეზის მეთოდი იძლევა მაღალ ეკონომიურ ეფექტს. ნედლეულად იყენებენ ფრინველთა ექსკრემენტისგან გამოყოფილ შარდმჟავას.

თავდაპირველად შარდმჟავისგან ღებულობენ ქსანტინს:



შარდმჟავა ქსანტინი

ქსანტინის მეთილირებით პირობების მიხედვით მიიღებენ კოფეინს ან თეობრომინს.

პურინის ალკალოიდები თეთრი კრისტალური ნივთიერებებია, რომლებიც წყალში ძნელად იხსნებიან. თეოფილინი კარგად იხსნება ცხელ წყალში. სპირტში კოფეინი ძნელად იხსნება, თეოფილინი – ადვილად, თეობრომინი კი – ძალიან მცირედ.

ქსანტინის N-მეთილნაწარმები სუსტი ფუძე ბუნების ნაერთებია მე-9 მდგომარეობაში არსებული აზოტის გამო. ამასთან, თეოფილინში მე-7 მდგომარეობაში, ხოლო თეობრომინში – I მდგომარეობაში წყალბადები ანიჭებს მათ მჟავა თვისებას. ამდენად, თეობრომინი

ამფოტერული ბუნების ნაერთია, იხსნება როგორც ტუტეთა, ისე მჟავათა ხსნარებში. თეოფილინისა და თეობრომინისგან განსხვავებით, კოფეინი კარგად იხსნება ქლოროფორმში. ვინაიდან განხილული ალკალოიდები წყალში მცირედ იხსნება, ხსნადი ნაერთების მოსამზადებლად გამოიყენება მათი მარილები. კოფეინი სუსტი ფუძე ბუნების ნაერთია, ამიტომ მისი მინერალურ მჟავათა მარილები ადვილად ჰიდროლიზდება. უფრო მდგრადია ორგანულ მჟავათა მარილები. ოფიცინალური პრეპარატია კოფეინბენზოატ-ნატრიუმი.

თეოფილინი და თეობრომინი, როგორც მჟავე ბუნების ნაერთები, წარმოქმნის წყალში ხსნად მარილებს ლითონებთან (თემისალი) და ორგანულ ფუძეებთან (ეუფილინი). მიღებულია აგრეთვე ქსანტინოლის ნიკოტინატი და დიპროფილინი.

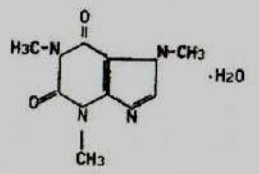
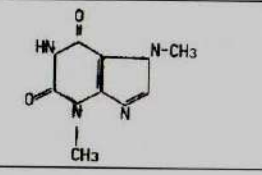
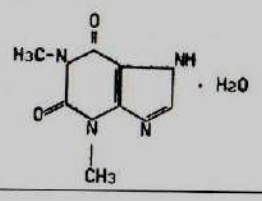
კოფეინ-ბენზოატ ნატრიუმის მისაღებად ერთმანეთში ურევენ კოფეინის და ბენზოატნატრიუმის ხსნარებს ეკვიმოლეკულური რაოდენობით და ამოაორთქლებენ მშრალ ნაშთამდე. ანალოგიურად ღებულობენ თემისალსა და ეუფილინს.

პურინის ალკალოიდების მარილები თეთრი ფხვნილებია. ეუფილინს აქვს ამიაკის სუნი, თემისალი და ეუფილინი ჰაერზე შთანთქავს ნახშირბადის (II) ოქსიდს, რის გამოც მათი ხსნადობა იცვლება. სამკურნალო პრეპარატები, ფუძე ალკალოიდებისგან განსხვავებით, წყალში კარგად იხსნება, წყალხსნარებს ტუტე რეაქცია აქვს.

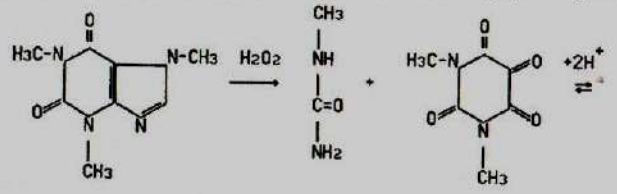
პურინის ნაწარმთა იდენტიფიკაციის საერთო რეაქციაა მურექსიდის წარმოქმნის რეაქცია, ე.წ. მურექსიდის სინჯი. რეაქციას საფუძვლად უდევს ქსანტინის ჟანგვის უნარი. მჟანგავებთან (ბრომიანი წყალი, პერჰიდროლი, აზოტმჟავა და სხვ.) გაცხელებით და ჟანგვის პროდუქტის დამუშავებით ამიაკის ხსნარით, მიიღება წითელი შეფერილობა.

ცხრილი 95

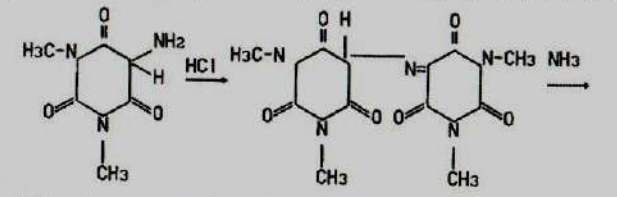
პურინის ალკალოიდების აგებულება და თვისებები

ალკალოიდის დასახელება	ქიმიური სტრუქტურა	აღწერა
Coffeinum-კოფეინი, 1, 3,7-ტრიმეთილ-ქსანტინი		თეთრი, ნემსისებრი კრისტალებია ან თეთრი კრისტალური, უსუნო, მწარე გემოს ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 234-237°, λmax-272 ნმ
Theobrominum- თეობრომინი, 3,7-დიმეთილქსანტინი		თეთრი, უსუნო, მწარე გემოს კრისტალური ფხვნილია, λmax-272 ნმ
Theophyllinum- თეოფილინი, 1,3-დიმეთილქსანტინი		თეთრი, უსუნო, კრისტალური ფხვნილია,ლღ. ტემპ. 271-274°, λmax-270 ნმ

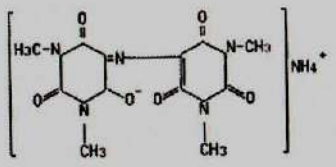
ფარმაკოპეა მუანგაგად იყენებს პერჰიდროლს მჟავა არეში.



კოფეინი მეთილშარდოვანა 1,3-დიმეთილ ალოქსანი



1,3-დიმეთილდიალურ-მჟავა ტეტრამეთილალოქსანტინი



მურექსიდი

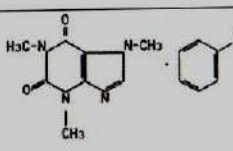
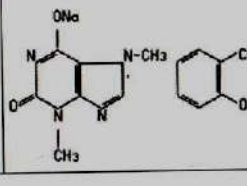
ანალოგიურ რეაქციას იძლევა ქსანტინის სხვა ნაწარმებიც. მიღებული მურექსიდი საინტერესოა იმითაც, რომ როგორც მეტალოინდიკატორი, იგი გამოყენებულია კომპლექსონომეტრიული მეთოდით ორ- და სამვალენტოვანი ლითონების შემცველი პრეპარატების რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის.

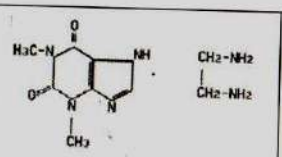
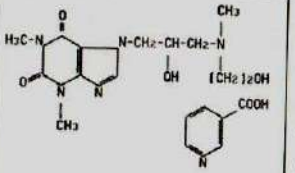
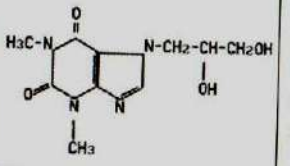
პრეპარატების იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია აგრეთვე მძიმე ლითონებთან შეფერადებული მარილების წარმოქმნის უნარი 1 და 7 მდგომარეობაში წყალბადების ჩანაცვლების ხარჯზე.

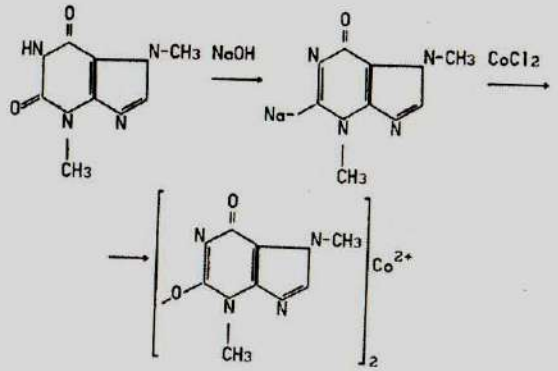
პრეპარატებს წინასწარ გარდაქმნიან ნატრიუმის მარილად ტუტით დამუშავებით. ნაწარმების ერთმანეთისგან განსასხვავებლად ფარმაკოპეა რეაქტივად ითვალისწინებს კობალტის ქლორიდს ან ვერცხლის ნიტრატს.

ცხრილი 96

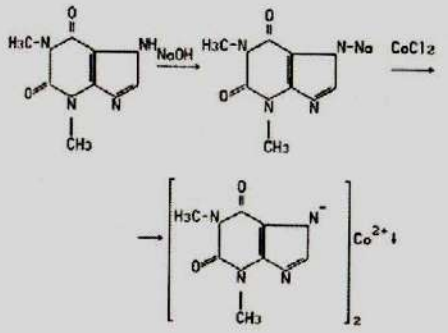
პურინის ნაწარმთა აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Coffeinun natrii benzoas-კოფეინ-ბენზოატნატრიუმი		წყალში კარგად იხსნება, წყალხსნარს აქვს სუსტი ტუტე რეაქცია	თეთრი მწარე გემოს ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 234-237°
Themisalum- თემისალი, დიურეტინი, თეობრომინატრიუმი ნატრიუმის სალიცილატთან		წყალში კარგად იხსნება, წყალხსნარს აქვს სუსტი ტუტე რეაქცია	თეთრი, ჰიგროსკოპიული, მწარე გემოს უსუნო ფხვნილია

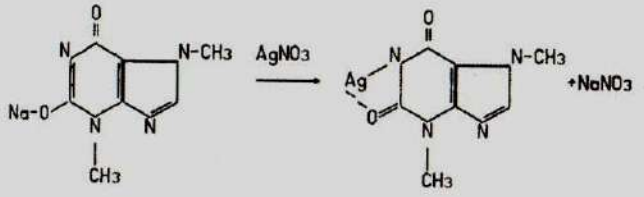
Euphyllinum- ეუფილინი, თეოფილინი 1,2-ეთილენდიამინთან		იხსნება წყალში, წყალხსნარს აქვს სუსტი რეაქცია	თეთრი ან თეთრი მოყვითალო კრისტალური, ამიაკის სუნიანი ფხვნილია
Xantinoli nicotinas- ქსანტინოლ ნიკოტინატი, 7-[2-ოქსი-3-(N-მეთილ-β-ოქსიეთილამინო)-პროპილ]-თეოფილინის ნიკოტინატი		ადვილად იხსნება წყალში, მცირედ სპირტში, პრაქტიკულად უხსნადია ქლოროფორმსა და ეთერში	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 180-182°, λmax-267 ნმ
Diprophyllinum- დიპროფილინი, 7-(2,3-დიოქსი-პრო-პილ)-თეოფილინი		ნელა იხსნება წყალში, წყალხსნარს აქვს ნეიტრალური რეაქცია	თეთრი, წვრილკრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 158-163°, pH-5,5-6,5



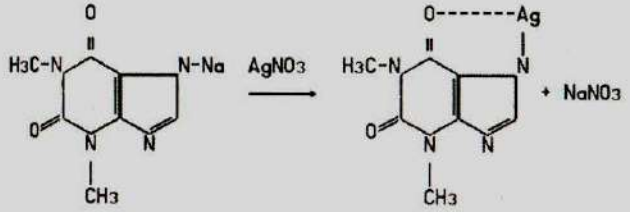
თეობრომინი მონაცრისფრო-ცისფერ ნალექს იძლევა



თეოფილინი კობალტის ქლორიდთან თეთრი-მოვარდისფრო ელფერის ნალექს იძლევა. დამახასიათებელია აგრეთვე ამ ალკალოიდთა ვერცხლის მარილების წარმოქმნის რეაქცია.



ამ დროსაც გამოიყოფა თეობრომინის ვერცხლის მარილის თეთრი კრისტალური ნალექი.



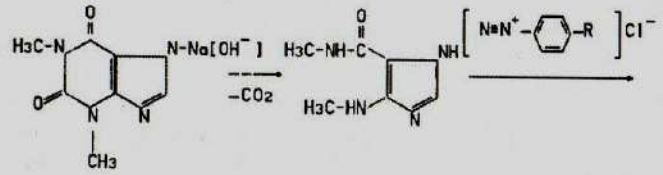
თეოფილინის ვერცხლის მარილი ჟელესმაგვარი ნალექის სახით გამოიყოფა მხოლოდ გაცხელებისას.

კოფეინი, ქსანტინოლნიკოტინატი და დიპროფილინი აღნიშნულ რეაქციებს არ იძლევა, ვინაიდან მათში 1, 3, 7 მდგომარეობის წყალბადები ალკილირებულია.

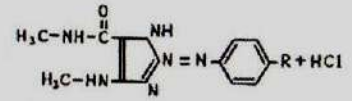
ფარმაკოპეა კოფეინის იდენტიფიკაციისთვის იყენებს დამლექ რეაქტივებად ტანინის ხსნარს და იოდის 0,1 მოლ ხსნარს. ტანინის ხსნართან მიიღება თეთრი ნალექი, ხოლო იოდის ხსნართან

ქლორწყალბადიან არეში წარმოიქმნება მუქი ნალექი – კოფეინის პერიოდიდი – $C_8H_{10}N_4O_2 \cdot HI \cdot I_2$.

თეოფილინი პურინის სხვა ალკალოიდებისგან განსხვავებით, ტუტე არეში ნატრიუმის ნიტროპრუსიდთან იძლევა დამახასიათებელ მწვანე შეფერილობას. თეოფილინის იმიდაზოლის ბირთვი ტუტე არეში დიაზონიუმის მარილთან იისფერ აზოსაღებავს წარმოქმნის.



თეოფილინ-ნატრიუმი თეოფილიდინი



აზოსაღებავი

დიპროფილინი ტუტე არეში დულილით გამოყოფს ამიაკს. ხოლო სინჯარაში პრეპარატის კალიუმის ბისულფატთან გახურების შემდეგ გამოყოფილი ორთქლი ნიტროპრუსიდითა და პიპერიდინით დასველებულ ფილტრის ქაღალდს ლურჯად ფერავს.

ქსანტინოლ ნიკოტინატის იდენტიფიკაციისთვის ფარმაკოპეა ითვალისწინებს ულტრაიისფერ სპექტროფოტომეტრიას. პრეპარატს აქვს სინათლის შთანთქმის მაქსიმუმი 267 ნმ ტალღაზე. გამოყენებულია აგრეთვე თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფიული მეთოდი; პრეპარატის იდენტიფიკაცია ხორციელდება სისტემაში: ნ ბუთანოლი – მეთანოლი – 25%-იანი ამიაკის ხსნარი – ქლოროფორმი (8:9:6:14). სილუფოლის ფირფიტაზე, ლაქა მქრალნდება ულტრაიისფერ შუქზე.

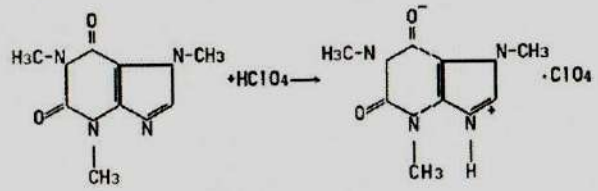
პურინის ნაწარმი პრეპარატების იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია აგრეთვე რეაქციები ნატრიუმ-იონზე, ბენზოატებსა და სალიცილატებზე, ეთილენდიამინზე – სპილენძის სულფატთან მიიღება იისფერი შეფერილობა, გაცხელებით პირიდინის სუნი ვრცელდება.

პრეპარატების კეთილხარისხოვნების დასადგენად ფარმაკოპეით განსაზღვრულია სხვა ალკალოიდების, ჰიგროსკოპიული და კრისტალი-

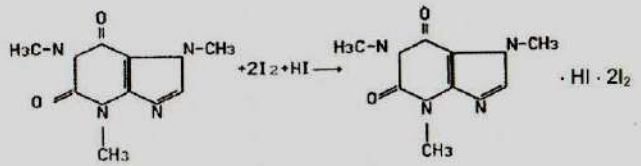
საციური წყლის, ქლორიდების, სუფლატების, მძიმე ლითონებისა და სხვა მინარევების შემცველობის ზღვრული ნორმები.

ამ ჯგუფის პრეპარატების რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდები ემყარება მოლეკულის სტრუქტურულ აგებულებასა და ქიმიურ თვისებებს.

კოფეინს, როგორც სუსტი ფუძე ბუნების ნაერთს, რაოდენობრივად განსაზღვრავენ უწყლო არეში ტიტრის მეთოდით:

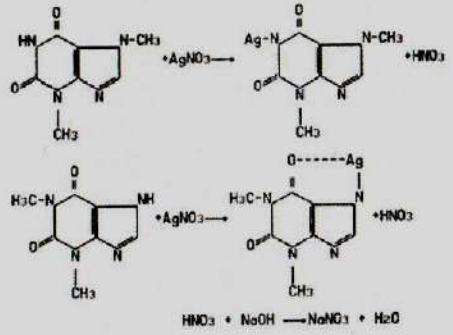


კოფეინის რაოდენობრივი განსაზღვრა დამყარებულია აგრეთვე პერიოდიდის წარმოქმნის რეაქციაზე. ჭარბ 0,1 მოლ იოდს გატიტრავენ თიოსულფატით.



ანალოგიურად განსაზღვრავენ თეობრომინსაც.

თეობრომინისა და თეოფილინის რაოდენობრივი განსაზღვრა დაფუძნებულია მათ რეაქციაზე ვერცხლის ნიტრატთან გამოყოფილი აზოტმჟავის რაოდენობის ნატრიუმის ჰიდროქსიდის 0,1 მოლ ხსნარით განსაზღვრაზე.



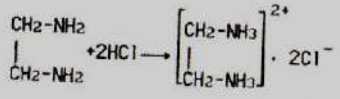
ქსანტინოლნიკოტინატს რაოდენობრივად საზღვრაავენ უწყლო არეში პოტენციომეტრიული ტიტვრის მეთოდით, ინდიკატორული ელექტროდის გამოყენებით.

დიპროფილინის განსაზღვრას ფარმაკოპეა ითვალისწინებს აზოტის მიხედვით კიელდალის მეთოდით.

პურინის ალკალოიდების რაოდენობრივი განსაზღვრა შესაძლებელია ექსტრაქციულ-გრავიმეტრიული, სპექტროფოტომეტრიული, ფოტოელექტროკოლორიმეტრიული და ფოტოელექტროტურბიდიმეტრიული მეთოდებით.

ალკალოიდთა მარილებისთვის კოფეინ-ბენზოატ-ნატრიუმში ბენზოატ-ნატრიუმის, ხოლო თემისალში ნატრიუმის სალიცილატის განსაზღვრისათვის გამოყენებულია ნეიტრალიზაციის მეთოდი. პირველში ბენზოატნატრიუმის რეგლამენტებული შემცველობაა 58-62%, ხოლო მეორეში სალიცილანატრიუმის შემცველობა – არანაკლებ 41%.

ეუფილინში ეთილენდიამინის საზღვრაავენ ნეიტრალიზაციის მეთოდით; ის უნდა იყოს 14-18%-ის ოდენობით.



თემისალის გარდა, პურინის ნაწარმი პრეპარატები ბ სიას მიეკუთვნება, მათ ინახავენ კარგად თავდახურულ ქილებში. თეოფილინს სინათლისგან დაცულად, ხოლო თემისალსა და ეუფილინს – ჰერმეტულ პირობებში ჰაერის ნახშირორჟანგის მოქმედებისგან დაცულად. მარილების ჰიდროლიზის ასაცილებლად პრეპარატებს ინახავენ მშრალ ადგილას.

კოფეინი და მისი ბენზოატ-ნატრიუმის მარილი ცენტრალური ნერვული სისტემის აღმგზნები საშუალებებია, ზრდის ფიზიკურ და გონებრივ შრომისუნარიანობას, აღაგზნებს სუნთქვის ცენტრს, აძლიერებს გულის კუნთის კუმშვის ინტენსიობას და სიხშირეს, აფართოებს სისხლძარღვებს. კოფეინის მოქმედებით კუჭის სეკრეციული ფუნქცია სტიმულირდება.

თეობრომინი გულის კუნთის მასტიმულირებელი მოქმედებისაა, აფართოებს ვენურ სისხლძარღვებს, აძლიერებს დიურეზს, ნაკლებად

აქვს გამოხატული ცენტრალური ნერვული სისტემის მასტიმულირებელი მოქმედება.

თემისალს იყენებენ იმავე დანიშნულებით. შეუთავსებელია მჟავებთან და ნახშირმჟავა მარილებთან.

თეოფილინი ფარმაკოლოგიური მოქმედებით პურინის რიგის ალკალოიდების, განსაკუთრებით კი თეობრომინის მსგავსია, უპირატესად აქვს გამოხატული შარდმდენი მოქმედება, ასტიმულირებს გულის კუნთის კუმშვადობას, აფართოებს ბრონქებს, აღაგზნებს ცენტრალურ ნერვულ სისტემას.

დიპროფილინი თეოფილინის და ეუფილინის ფარმაკოლოგიური ანალოგია, ბრონქებისა და სისხლძარღვების გამაფართოებელი მოქმედება ახასიათებს, ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე ამგზნებად არ მოქმედებას, მაგრამ აუმჯობესებს ტვინის მომარაგებას სისხლით, რამდენადმე აძლიერებს დიურეზს. ეუფილინთან შედარებით მისი მოქმედების ძალა ნაკლებია, მაგრამ ნაკლებად ტოქსიკურიცაა.

ქსანტინოლნიკოტინატში თეოფილინისა და ნიკოტინმჟავის ეფექტურობაა შერწყმული. იგი აფართოებს პერიფერიულ სისხლძარღვებს, აძლიერებს გულის კუმშვადობას, ტვინში სისხლის მიმოქცევას და მეტაბოლიზმს.

კოფეინ-ნატრიუმ ბენზოატი და თემისალი საკმაოდ ხშირად გამოიწერება რთული შედგენილობის სითხეთან წამლის ფორმებში. როგორც აღვნიშნეთ (იხ. ცხრილი 96) ამ ნაერთების წყალხსნარებს ტუტე რეაქცია აქვთ და ადვილად რეაგირებენ ნივთიერებებთან, რომლებიც ხსნარში მჟავა რეაქციას ქმნიან (მაგალითად ჰიდროქლორიდებთან, ჰიდრობრომიდებთან, სულფატებთან და სხვ.), რეაქციის შედეგად გარდაქმნის პროდუქტები გამოილექება ხსნარიდან.

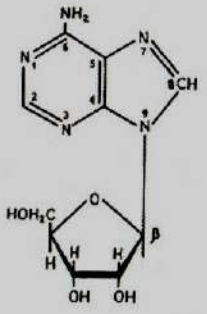
კოფეინ-ნატრიუმ ბენზოატი და თემისალი შეუთავსებელია გლიკოზიდებთან (იწვევს დაშლას, ინაქტივაციას), ზოგ ვიტამინთან (ასკობრინმჟავა, ნიკოტინმჟავა, თიამინ-ბრომიდი, პირიდოქსინი, რუტინი და სხვ.). მძიმე ლითონებთან წარმოქმნის უხსნად ნალექს და სხვ. აღნიშნულიდან გამომდინარე ცხადია, რომ კოფეინ-ნატრიუმ ბენზოატის და თემისალის ქიმიური შეუთავსებლობა რთული წამლის ფორმებში განსაკუთრებულ ყურადღებას საჭიროებს.

პურინის ნუკლეოზიდები

ნუკლეოტიდები ნუკლეოზიდების ფოსფორმჟავის ეთერებია. ისინი უჯრედში წარმოიქმნებიან სინთეზის ან ნუკლეინმჟავების ნაწილობრივი დაშლის გზით და მნიშვნელოვან მონაწილეობას ღებულობენ ბიოქიმიურ მოლეკულურ მექანიზმებში, კერძოდ, მათი მონაწილეობით გადაიცემა მემკვიდრული თვისებები, არეგულირებენ ენერგეტიკულ ცვლას ორგანიზმში.

ნუკლეოტიდების აღნაგობაში მონაწილეობს სამი ძირითადი კომპონენტი: ა) აზოტოვანი ფუძე – პირიმიდინისა ან პურინის ნაწარმები, ბ) შაქარი პენტოზა და გ) ფოსფორმჟავა.

ნუკლეოტიდების ნაწილობრივი ჰიდროლიზით – ფოსფორმჟავის ეთერის გასაპნით მიღებული ნაშთი ნუკლეოზიდების სახელწოდებითაა ცნობილი. ნუკლეოზიდები N-გლიკოზიდებია პირიმიდინის ან პურინის ფუძესთან, რომელშიც პენტოზის პირველი ნახშირბადის ატომი გლიკოზიდური ბმით უკავშირდება N-1 პირიმიდინს ან N-9 პურინს:



ნუკლეოზიდი – ადენოზიდი

ბუნებრივ ნუკლეოზიდებში გლიკოზიდური ბმა ყოველთვის β მდგომარეობაშია, ხოლო პენტოზა-ფურანოზის და რიბოზის D ფორმაა.

ვინაიდან ნუკლეოზიდებში ორი ან მეტი თავისუფალი ჰიდროქსილის ჯგუფია, წარმოიქმნება რთული ეთერები ფოსფორმჟავასთან: ადენოზინ-5′-ფოსფორმჟავა, ნუკლეოზიდ-5-დიფოსფატი და ნუკლეოზიდ-5-ტრიფოსფატი.

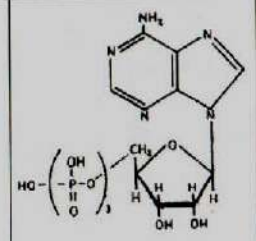
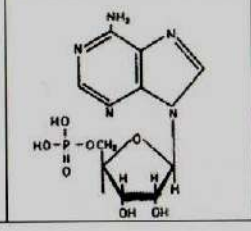
ადენოზინის და ჰიპოქსანტინის ნაწარმებიდან მედიცინაში გამოყენებულია ადენოზინტრიფოსფორმჟავა, ფოსფადენი და რიბოქსინი.

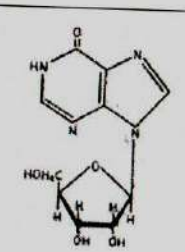
ნუკლეოზიდების სამკურნალო პრეპარატები ძირითადად ფოსფორმჟავასთან ეთერების სახითაა გამოყენებული (რიბოქსინის გარდა), რის გამოც, როგორც ეთერები, წყალში მცირედ იხსნებიან, სამაგიეროდ, კარგად იხსნებიან 2%-იან ნატრიუმის ჰიდროკარბონატის ხსნარში.

სხვა გლიკოზიდების მსგავსად ნუკლეოზიდები შედარებით მდგრადია ტუტეთა ხსნარების მიმართ, მაგრამ ადვილად განიცდის ჰიდროლიზს მჟავასთან გაცხელებისას. ამ დროს გამოიყოფა თავისუფალი პურინული ფუძე და D – რიბოზა. თავისუფალი პურინული ფუძის იდენტიფიკაციას ახორციელებენ ქაღალდსა ან სორბენტის თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფიული მეთოდებით. ამასთან, პურინული ფუძის დამახასიათებელია შთანთქმა სპექტრის ულტრაიისფერ უბანში 260-280 ნმ სიგრძის ტალღათა ინტერვალში.

ცხრილი 97

პურინის ნუკლეოზიდების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალ-ხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Acidum adenosintriphosphoricum-ადენოზინ-ტრიფოსფორმჟავა, ადენოზინ-5′-ტრიფოსფორმჟავა		წყალში მცირედ იხსნება, იხსნება ნატრიუმის ჰიდროკარბონატის 1% ხსნარში, წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს	თეთრი, კრისტალური, ჰიგროსკოპული ფხვნილია
Phosphadenum-ფოსფადენი, ადენოზინ-5′-მონოფოსფორმჟავა		მცირედ იხსნება წყალში იხსნება ნატრიუმის ჰიდროკარბონატის 1% ხსნარში, წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს	თეთრი, უსუნო, კრისტალური ფხვნილია

Riboxinum- რიბოქსინი, 9-β-D-რიბოფურანოზილ-ჰიპოქსანტინი, ინოზიე-F, ინოზინი		ნელა და ძნელად იხსნება წყალში ძალიან მცირედ იხსნება ეთანოლში	თეთრი, მოყვითალო მწარე გემოს, უსუნო კრისტალური ფხვნილია α^{20}-47^{D} -54° pH-5,0-6,0

ეს თვისება ფართოდ არის გამოყენებული არამარტო თავისუფალი პურინის თვისებრივი და რაოდენობრივი შესწავლისთვის, აგრეთვე მისი განსაზღვრისთვის ნუკლეოზიდებსა და ნუკლეინმჟავებში.

ფოსფორმჟავის ნაშთის ბმა მონონუკლეოტიდებში მჟავა ჰიდროლიზის დროს შედარებით მდგრადია, მაგრამ ფერმენტ 5-ნუკლეოტიდაზის გაელენით ხდება მე-5 მდგომარეობაში ფოსფატური ჯგუფის ჰიდროლიზური მოხლეჩა. ასე რომ, N-გლიკოზიდური ბმა არ წყდება. აღნიშნული ფოსფატ-იონის დადგენის საშუალებას იძლევა.

მჟავა ჰიდროლიზის დროს გამოყოფილი D-რიბოზის იდენტიფიკაციისთვის ჰიდროლიზატს ამუშავებენ 0,1%-იანი რკინის (III) ქლორიდის ხსნარით კონცენტრირებულ ქლორწყალბადმჟავაში და 10%-იანი რეზორცინით ეთანოლში. წყლის აბაზანაზე 20 წუთის განმავლობაში გაცხელებით მიიღება მწვანე შეფერილობა.

განხილული პრეპარატების იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია ინფრაწითელი სპექტროსკოპია 600-დან 4000-მდე $სმ^{-1}$ უბანში.

სიწმინდისა და იდენტიფიკაციისთვის ფარმაკოპეა იყენებს პოლარიმეტრიას, პოტენციომეტრიას. პურინულ ფუძეთა მინარევების შესწავლა ხორციელდება თხელ ფენაზე ქრომატოგრაფიული მეთოდით; განსაზღვრავენ წონაში დანაკარგს გამოშრობისას, სულფატურ ნაცარს, რკინისა და სპილენძის მინარევებს.

რაოდენობრივად პრეპარატებს საზღვრავენ სპექტროფოტომეტრიულად. სპექტრის ულტრაიისფერ უბანში. რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის გამოყენებულია აგრეთვე ქაღალდზე ელექტროფორეზის მეთოდები და იონცვლითი ქრომატოგრაფია. მეთოდები ემყარება ნუკლეოზიდ-5-მონო და ტრიფოსფორმჟავათა დისოციაციის უნარს განსაზღვრული pk-ის მნიშვნელობით.

ადენოზინტრიფოსფორმჟავა (ატფ) ადამიანისა და ცხოველთა ორგანიზმების ბუნებრივი შემადგენელი ნაწილია, იგი მონაწილეობს ნივთიერებათა ცვლის პროცესებში, იშლება და ადენოზინდიფოსფატი და ფოსფორმჟავა წარმოიქმნება, რასაც თან სდევს ენერგიის გამოთავისუფლება, რომლის დიდი ნაწილი კუნთების მიერ გამოყენებულია მექანიკური მუშაობის შესასრულებლად, ატფ განხილულია, როგორც ნერვული აგზნებადობის მედიატორი, იგი აძლიერებს ტვინისა და კორონარულ სისხლძარღვებში სისხლის მიმოქცევას.

სამედიცინო დანიშნულებისთვის ატფ-ს ღებულობენ ცხოველების კუნთოვანი ქსოვილებისგან, ამზადებენ ნატრიუმის ადენოზინტრიფოსფატის 1%-იანი საინიექციო ხსნარის სახით (Solutio natrii adenosintriphospatis 1% pro injectionibus). აღნიშნული წამლის ფორმა უფერო ან მოყვითალო სითხეა pH-7,0-7,3.

ნატრიუმის ადენოზინტრიფოსფატი გამოყენებულია კუნთოვანი დისტროფიისა და ატროფიის დროს. პერიფერიული სისხლძარღვების სპაზმის, ქრონიკული კორონარული უკმარისობისა და მიოკარდიოდისტროფიის შემთხვევაში.

პრეპარატს ინახავენ სინათლისგან დაცულ ადგილას +3°+5° ტემპერატურაზე.

ადენოზინტრიფოსფატის ფრაგმენტია ფოსფადენი – ადენოზინმონო-ფოსფატი (ამფ), რომელსაც შეიცავს მრავალი კოფერმენტი. იგი მონაწილეობს ჟანგვა-აღდგენითი პროცესების რეგულაციაში.

ფოსფადენს იყენებენ შიგნით მისაღებად ტაბლეტების სახით და 2%-იანი დინატრიუმის მარილის საინიექციო ხსნარის სახით.

pH-6,7-7,5 პრეპარატი გამოყენებულია თრომბოფლებიტის, ვენების თრომბოზის, გულის იშემიური დაავადების, პოლინევრიტისა და სხვა შემთხვევებში. ინახავენ მშრალ, სინათლისგან დაცულ ადგილას.

რიბოქსინი ატფ-ს წყაროა. გამოკვლევებით დადგენილია, რომ იგი ზრდის მიოკარდიუმის ენერგეტიკულ ბალანსს. გამოყენებულია გულის იშემიური დაავადების, მიკროდიოდისტროფიის, ღვიძლისა და სხვა დაავადებების დროს.

პრეპარატი მიეკუთვნება ბ სიას, ინახავენ მშრალ, სინათლისგან დაცულ ადგილას ოთახის ტემპერატურაზე.

პურინის ანტიმეტაბოლიტები

პურინის ფუძეებს მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ნუკლეინ- და დეზოქსინუკლეინჟავების სტრუქტურაში, ეს უკანასკნელნი მონაწილეობენ ორგანიზმში პროგრამირებულ სინთეზსა და მემკვიდრეობითი ნიშან-თვისებების (გენეტიკური ინფორმაციის) გადაცემაში.

ნუკლეინმჟავები (პოლინუკლეოტიდები) მაღალმოლეკულური ნივთიერებებია, რომელთა ჰიდროლიზის შედეგად ჯერ წარმოიქმნება მონონუკლოტიდები, ხოლო მათგან პურინული ან პირიმიდინული ფუძეები, რიბოზა ან დეზოქსირიბოზა და ფოსფორმჟავა.

ნუკლეინმჟავებს, რომელთა მოლეკულაში რიბოზას ნაშთია, რიბონუკლეინმჟავები (რნმ) ეწოდება, ისინი მონაწილეობენ ცილების სინთეზში. ნუკლეინმჟავებს, რომელთა მოლეკულების სტრუქტურაში შედის დეზოქსირიბოზა, დეზოქსირიბონუკლეინმჟავები (დრნმ) ეწოდება; მათ ფუნქციას შეადგენს მემკვიდროებითი ნიშან-თვისებების გადაცემა.

ნუკლეოზიდები N – გლიკოზიდებია, რომლებიც შედგებიან ნუკლეინური ფუძისა და რიბოზასგან ან დეზოქსირიბოზასგან.

ბოლო წლებში სინთეზით მიიღეს და მედიცინაში დანერგეს ანტიმეტაბოლიტები, რომელთაგან ამ თავში განხილული იქნება პურინის ანტიმეტაბოლიტები: მერკაპტოპურინი, ალოპურინოლი, აზათიოპრინი და ფოპურინი.

ქიმიური აგებულებით ეს ნაერთები ადენინისა (6-ამინოპურინის) და ჰიპოქსანტინის (6-ოქსიპურინის) მსგავსია. ამ ნაერთების სტრუქტურული ანალოგები: მერკაპტოპურინი, ფოპურინი და სხვ. აქტიურად ერთვებიან პურინულ ცვლაში და ამუხრუჭებენ ნუკლეინმჟავათა სინთეზს, ამიტომ გამოყენებული არიან ავთვისებიანი დაავადებების დროს, როგორც ციტოსტატიკური საშუალებანი. ამავე თავში განხილულია ეთიმიზოლი, რომელსაც ანალეპტიკური მოქმედება ახასიათებს და ხელს უწყობს ქსოვილებში ადენოზინმონოფოსფატის დაგროვებას.

იდენტიფიკაციისთვის ამ ჯგუფის პრეპარატებზე გამოყენებულია მესამეული აზოტის დამახასიათებელი უნარი – კომპლექსნაერთები წარმოქმნას მძიმე მეტალთა მარილებთან.

მერკაპტოპურინსა და აზათიოპრინში ორგანულად შეკავშირებული გოგირდის დასადგენად ახდენენ მათ პიროლიზს კონცენტრირებული გოგირდმჟავის და აზოტმჟავის ნარევით. წარმოქმნილ სულფატ-იონს დაადგენენ ბარიუმის სულფატის წარმოქმნის რეაქციით.

ფიზიკური მეთოდებიდან იდენტურობას ადგენენ ლღობის ტემპერატურით.

პურინის ნაწარმების მსგავსად განხილულ პრეპარატებს ახასიათებს შთანთქმის უნარი სპექტრის ინფრაწითელ უბანში 4000-დან 500 სმ$^{-1}$ სიგრძის ტალღათა ინტერვალში. მახასიათებელი ზოლების მიხედვით ხდება თითოეულის იდენტიფიკაცია.

მოლეკულაში ქრომოფორული ჯგუფების შემცველობა განაპირობებს მათი შთანთქმის უნარს სპექტრის ულტრაიისფერ უბანში 260-350 ნმ სიგრძის ტალღის ინტერვალში.

მერკაპტოპურინის იდენტიფიკაციისთვის ფარმაკოპეა ითვალისწინებს მის ტუტე არეში ნატრიუმის ნიტროპრუსიდთან რეაქციას, მიიღება მოყვითალო-მწვანე შეფერილობა, რომელიც ქლორწყალბადმჟავით შემჟავებისას მუქი მწვანე ხდება.

პრეპარატის შეტუტიანებული ხსნარი სპილენძის ქლორიდისა და ჰიდროქსილამინის ჰიდროქლორიდის თანაბარი რაოდენობით ნარევთან იძლევა ნარინჯისფერ-ყვითელ ნალექს.

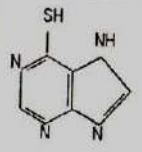
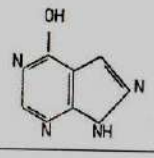
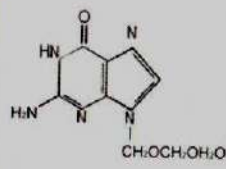
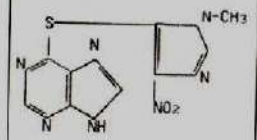
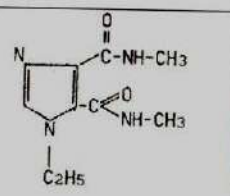
ალოპურინოლის იდენტიფიკაციისთვის ფარმაკოპეა იყენებს პრეპარატის შეტუტიანებული ხსნარის ნესლერის რეაქტივთან რეაქციას. გაცხელებისას მიიღება ყვითელი ნალექი.

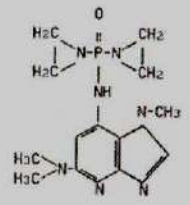
აზათიპორინის იდენტიფიკაციისთვის ფარმაკოპეა ნიტრო-ჯგუფზე უთითებს შემდეგ რეაქციას: პრეპარატის მარილმჟავით შემჟავებულ წყალხსნარს ამუშავებენ თუთიის ფხვნილით, დაყოვნების შემდეგ ხსნარი ყვითლდება. ფილტრავენ, ფილტრატს აცივებენ, უმატებენ ნატრიუმის ნიტრიტსა და შარდოვანას, ანჯღრევენ ბუშტუკების გამოყოფის შეწყვეტამდე, მიღებულ ხსნარზე β-ნაფთოლის დამატებით გამოიყოფა ვარდისფერი ნალექი.

ფოპურინის იდენტიფიკაციისთვის ქიმიური რეაქციებიდან ფარმაკოპეა იყენებს მესამეულ აზოტზე დრაგენდორფის რეაქტივს, მიიღება ნარინჯისფერი ნალექი. ამასთან, განზავებული აზოტმჟავით პრეპარატის დამუშავებისას წარმოქმნილი ფოსფატ-იონის იდენტიფიკაცია ხდება მაგნიუმ-ამონიუმის ფოსფატის წარმოქმნის მიხედვით.

ცხრილი 98

პურინის ანტიმეტაბოლიტების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალ-ხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Mercaptopurinum- მერკაპტოპურინი, 6-მერკაპტოპურინი		უხსნადია წყალში, ეთანოლში, ქლოროფორმსა და აცეტონში. იხსნება ცხელ წყალში, ტუტეთა ხსნარებში	ყვითელი, უსუნო კრისტალური ფხვნილია, λmax-325 ნმ
Allopurinolum- ალოპურინოლი, 4-ოქსი-პირაზოლო [3,4-d]-პირიმიდინი		უხსნადია წყალსა და ეთანოლში, ადვილად – ტუტეთა ხსნარებში	თეთრი ან ნაცრისფერი ელფერის კრისტალური ფხვნილია, λmax-224ნმ
Aciclovir- აციკლოვირი-2-ამინო-1,9-დიჰიდრო-9-(2-ჰიდროქსი)-ეტოქსიმეთილ-6H-პურინ-6-ონ		წყალში მცირედ ხსნადია, იხსნება ეთანოლში, ხსნარს ნეიტრალური რეაქცია აქვს	თეთრი ფხვნილია, უსუნო λmax-225ნმ
Imuran- იმურანი Azathioprinum- აზათიოპრინი, 6-(1-მეთილ-4-ნიტროიმიდაზოლილ-5)-მერკაპტოპურინი		უხსნადია წყალში, ძნელად იხსნება მჟავეებში, ადვილად – ტუტეთა ხსნარებში, მცირედ იხსნება ეთანოლში	ღია ყვითელი მომწვანო ელფერის კრისტალური ფხვნილია, λmax-280 ნმ, ლღ. ტემპ. 241-280°
Aethimizolum- ეთიმიზოლი, ბის-(მეთილამიდ)-(1-ეთილიმიდაზოლ-4,5-დიკარბონ-მჟავა		ადვილად იხსნება ქლოროფორმში, იხსნება ეთანოლსა და აცეტონში, მცირედ წყალში	თეთრი ან მოყვითალო უსუნო კრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 142-145°

Pumitera- პუმიტერა, **Phopurinum-**ფოპურინი, 6-დიეთილენიმიდო-ფოსფამიდო-2-დიმეთილამინო-7-მეთილპურინი		იხსნება წყალში, ეთანოლში, ქლოროფორმში pH-6,0-7,5 (2% ხსნარი)	თეთრი ან მოყვითალო უსუნო კრისტალური ფხვნილია, λmax-324 ნმ

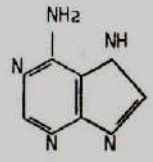
ეთიმიზოლის იდენტიფიკაციისთვის პრეპარატს ადუღებენ კონცენტრირებულ ტუტეთა ხსნართან, გამოიყოფა მეთილამინი, რომელიც დადგინდება დამახასიათებელი ამიაკის სუნით ან წყალში დასველებული წითელი ლაკმუსის ქაღალდის გალურჯებით.

აციკლოვირის იდენტიფიკაციასა და სტანდარტიზაციას ახდენენ სპექტროფოტომეტრული და ქრომატოგრაფიული მეთოდებით სტანდარტული ნიმუშის თანაობისას.

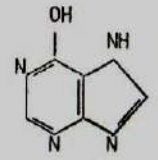
ფარმაკოპეის მიხედვით აღნიშნული პრეპარატების სტანდარტებში გათვალისწინებულია სინჯები მინარევების შემცველობაზე და მოცემულია მათი შემცველობის ზღვრული ნორმები.

რაოდენობრივად მერკაპტოპურინს ახდენენ არგენტომეტრიულად, ალოპურინოლს – ნეიტრალიზაციის მეთოდით, ფოპურინს – უწყლო არეში ტიტრით, აზათიოპრინს – სპექტროფოტომეტრიულად, ეთიმიზოლს – აზოტის მიხედვით კიელდალის მეთოდით. სპექტროფოტომეტრიით ულტრაიისფერ უბანში ან კიელდალის მეთოდით. აზოტის განსაზღვრა უნიფიცირებული მეთოდია ამ ჯგუფის პრეპარატების რაოდენობრივ ანალიზში.

მერკაპტოპურინი პურინების ანტიმეტაბოლიტია, აღნაგობით 6-მერკაპტოპურინი მსგავსია ადენინის (6-ამინოპურინი) და ჰიპოქსანტინის (6-ოქსიპურინის).



ადენინი



ჰიპოქსანიტნი

იგი ამ პრეპარატებს სტრუქტურული ანალოგია, აქტიურად მონაწილეობს პურინულ ცვლაში და ნუკლეინმჟავების სინთეზის დარღვევას იწვევს.

მერკაპტოპურინი გამოიყენება მწვავე ლეიკოზის, რეემატული ართრიტის დროს. როგორც სხვა ციტოსტატიკურ პრეპარატებს, მასაც იმუნოდეპრესიული აქტიურობა ახასიათებს. განეკუთვნება ა სიას. ინახავენ კარგად თავდახურულ ქილებში.

ალოპურინოლს აქვს ფერმენტ ქსანტინოქსიდაზას ინჰიბირების უნარი, რითაც ხელს უშლის ჰიპოქსანტინის ქსანტინად და შემდგომ შარდმჟავად გარდაქმნას. ამასთან დაკავშირებით ქვეითდება ურატების წარმოქმნა და მათი დალექვა ქსოვილებსა და თირკმელში. ამ დროს მცირდება შარდმჟავის გამოყოფა, შარდით გამოიყოფა ჰიპოქსანტინი და ქსანტინი.

გამოყენებულია ჰიპერურიკემიის თანმხლები დაავადებების პროფილაქტიკისა და მკურნალობისთვის, ნიკრისის ქარის, თირკმელში კენჭების წარმოქმნის შემთხვევაში. ხმარობენ სიმსივნეების და სხივური თერაპიის დროს, მიეკუთვნება ბ სიას. ინახაენ სინათლისგან დაცულ ადგილას.

აზათიოპრინი აგებულებითა და ბიოლოგიური აქტივობით მერკაპტოპურინის მსგავსია, ციტოსტატიკური აქტივობა და იმუნოდეპრესიული ეფექტი ახასიათებს.

იგი გამოყენებულია ქსოვილთა შეუთავსებლობის დასაქვეითებლად ორგანოთა გადანერგვის დროს, აგრეთვე ქრონიკული ჰეპატიტის, წითელი მგლურას და სხვა დაავადებების შემთხვევაში.

აციკლოვირი ანტივირუსული სამკურნალო საშუალებაა. მიეკუთვნება ა სიას. ინახავენ სინათლისგან დაცულ ადგილას.

ეთიმიზოლს სუნთქვის მასტიმულირებელი მოქმედება ახასიათებს, მიეკუთვნება სუნთქვის ანალეპტიკების ჯგუფს. გამოიყენება ანალგეტიკებითა და ნარკოტიკებით მოწამვლის დროს. აგრეთვე ანთების საწინააღმდეგო და ანტიალერგიულ საშუალებად ართრიტის, ჰოლიართრიტის, ბრონქული ასთმის შემთხვევაში.

ეთიმიზოლის მოქმედებაში განსაზღვრულ როლს ასრულებს ფოსფო-დიესთერაზაზე ინჰიბიტორული მოქმედება, რითაც ხელს უწყობს ქსოვილებში ადენოზინმონოფოსფატის დაგროვებას.

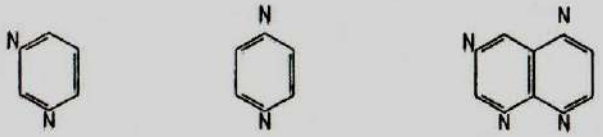
მიეკუთვნება ბ სიას. ინახავენ სინათლისგან დაცულ ადგილას.

ფოპურინს ახასიათებს სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტივობა, განსაკუთრებით ლეიკოზის დროს.

ფოპურინი გამოდის ლიოფილურად გამშრალი ინექციისთვის 0,04 გ-იან ამპულებში. მიეკუთვნება ა სიას, ინახავენ სინათლისგან დაცულ ადგილას არა უმეტეს +10° ტემპერატურაზე.

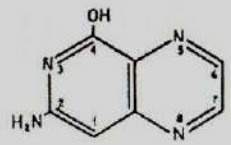
პტერიდინის ნაწარმები

პტერიდინი წარმოადგენს ჰეტეროციკლურ სისტემას, რომელიც შედგება პირიმიდინის და პირაზინის კონდენსირებული ჰეტეროციკლებისგან:



პირიმიდინი პირაზინი პტერიდინი

ბუნებრივი პტერიდინული ნაერთების უმრავლესობა 2-ამინო-4-ოქსიპტერიდინის, ანუ პტერინის ნაწარმებია, ისინი საფუძვლად უდევს ფოლმჟავას ჯგუფის ვიტამინების ქიმიურ სტრუქტურას. ამიტომ ვიტამინების ამ ჯგუფს უწოდეს პტერინული ვიტამინები.



პტერინი

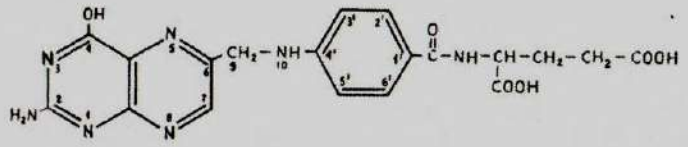
სახელწოდებით „ფოლმჟავა“ აერთიანებენ პტერინული ვიტამინების ჯგუფს, რომელთაც აქვთ მსგავსი ბიოლოგიური აქტივობა და ქიმიური სტრუქტურა. სახელწოდება წარმოდგება ლათინური სიტყვისგან Folium – ფოთოლი, რაც აღნიშნავს ამ ვიტამინების ძირითადი ლოკალიზაციის ადგილს.

ფოლმჟავა ფართოდაა გავრცელებული მცენარეულ სამყაროში, განსაკუთრებით ბევრია იგი ისპანახის ფოთლებში, ახალ ბოსტნეულში

(ოხრახუში, ფერადი კომბოსტო, სალათა), პარკოსან კულტურებში. ფოლმჟავა დიდი რაოდენობითაა ლუდის საფუარში.

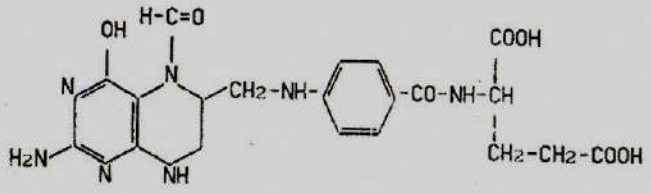
ფოლის მჟავა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ორგანიზმის სასიცოცხლო პროცესებში. მისი ნაკლებობისას ირღვევა სისხლის წარმოქმნის პროცესები, ამიტომ ფოლმჟავას შეიძლება ვუწოდოთ ანტიანემიური ვიტამინი. იგი კოფერმენტის სახით მონაწილეობს ქოლინესთერაზას სისტემაში; აქტიურად მონაწილეობას α-ამინომჟავების – მეთიონინისა და სერინის სინთეზში, აგრეთვე ნუკლეინმჟავების, პურინების, პირიმიდინებისა და ქოლინის სინთეზში.

ფოლმჟავას მოლეკულაში, პტერინის გარდა, შედის პ – ამინობენზოემჟავის და გლუტამინმჟავის ერთი ან რამდენიმე ნაშთი. BC ჯგუფის ვიტამინების ძირითადი წარმომადგენელია ფოლმჟავა (პტეროილგლუტამინმჟავა), რომელიც შეიცავს გლუტამინმჟავის ერთ ნაშთს:



ვიტამინური აქტივობის სხვა ნივთიერებები ფოლმჟავის პოლიპეპტიდებია და შეიცავს გლუტამინმჟავის ნაშთს სხვადასხვა რაოდენობით (3-დან 7-მდე). მაგალითად, პტეროლგლუტამინმჟავა შეიცავს გლუტამინმჟავის 3 ნაშთს; იგი გამოყვეს საფუარიდან 1948 წელს.

ფოლმჟავის ყველაზე გავრცელებული ბუნებრივი ფორმაა ფოლინმჟავა, რომელიც 5-ფორმილ-5, 6, 7, 8 ტეტრაჰიდროფოლმჟავაა:



ტეტრაჰიდროფოლის მჟავა

იგი გამოყვეს ღვიძლიდან, ბრინჯის ქერქიდან, საფუარის ექსტრაქტებიდან.

დადგინდა, რომ ფორმილის ჯგუფის შეყვანა პირაზინის რგოლში იწვევს ფოლმჟავის ტეტრაჰიდროფორმის მდგრადობის გაძლიერებას დაჟანგვისადმი. ვიტამინის ეს ფორმა კოფერმენტია, რომელიც მონაწილეობს ნუკლეინმჟავების სინთეზში.

1959 წელს ღვიძლის ექსტრაქტიდან გამოყვეს პრეფოლის მჟავა, მას ფორმილის ჯგუფის ნაცვლად მოლეკულაში აქვს მეთილის ჯგუფი და, ამგვარად, ტეტრაჰიდრო-ფორმასთან შედარებით, უფრო მეტად აღდგენილი ფორმაა.

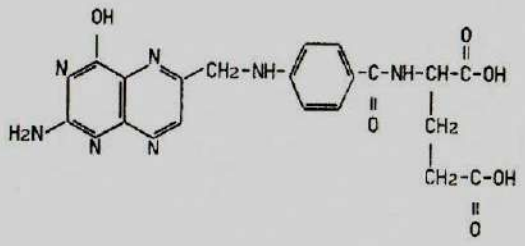
უკანასკნელ წლებში გამოყოფილი და იდენტიფიცირებულია ფოლის მჟავის სხვა აქტიური ფორმები, რომელთაც აქვთ აღდგენილი პირაზინის ციკლი და მე-5 ან მე-10 მდგომარეობაში აზოტთან მიერთებულია მეთენილის, ფორმილის, ოქსიმეთილის ან ფორმიმინის ჯგუფები.

ფოლმჟავის ყველა ანალოგი ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებია და მონაწილეობენ ორგანიზმის სასიცოცხლო პროცესებში.

სამედიცინო პრაქტიკაში გამოიყენება სინთეზური ფოლმჟავა (პტეროილგლუტამინმჟავა) და მისი ანტიმეტაბოლიტი – მეთოტრექსატი.

ფოლმჟავა – Acidum folicum

N-[4′[(2-ამინო-4-ოქსი-6-პტერიდილ)-მეთილ]ამინო] – ბენზოილ-L(+)-გლუ-ტამინმჟავა



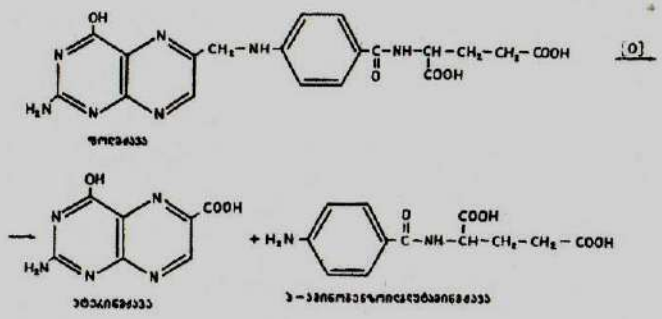
ფოლმჟავა პირველად გამოყოფილი იქნა უილიამსის მიერ 1941 წელს ისპანახის მწვანე ფოთლებიდან. ამჟამად მას იღებენ სინთეზურად 2,5,6-ტრიამინო-4-ოქსიპირიმიდინის, α-, β- დიბრომპროპიონ ალდეჰიდის და პ-ამინობენზოილ-L(+) გლუტამინმჟავის ეკვიმოლეკულური რაოდენობის კონდენსაციით.

ფოლმჟავა ყვითელი ან მოყვითალო-ნარინჯისფერი კრისტალური ფხვნილია, უსუნო, უგემო, სინათლეზე იშლება, ჰიგროსკოპიულია, პრაქტიკულად უხსნადია წყალსა და სპირტში.

მოლეკულაში ამინოჯგუფების და კარბოქსილის ჯგუფების შემცველობა განაპირობებს ამ ნაერთის ამფოტერულ ბუნებას. ამიტომ პრეპარატი თუმცა ძნელად, მაგრამ მაინც იხსნება განზავებულ მინერალურ მჟავებში და ადვილად იხსნება მწვავე ტუტეთა ხსნარებში.

მედიცინაში გამოყენებული ფოლმჟავა ოპტიკურად აქტიურია $\alpha_D^{20^\circ} = +16^\circ$; ახასიათებს შთანთქმის სამი მაქსიმუმი ულტრაიისფერ უბანში: λmax – 256; 283; 365 ნმ-ზე; ლღვება დაშლით 360°-ზე.

ფოლმჟავის იდენტიფიკაციისთვის გამოყენებულია მისი თვისება – დაიუანგოს ადვილად კალიუმის პერმანგანატით. ჭარბ რეაქტივს აშორებენ წყალბადის ზეჟანგის ხსნარით. ნარევს ფილტრავენ. ულტრაიისფერ შუქზე ფილტრატი ფლუორესცირებს ცისფრად. აღწერილი ცდის შედეგად ფოლმჟავა იჟანგება და პ-ამინობენზოილგლუტამინმჟავა და პტერინმჟავა წარმოიქმნება. ეს უკანასკნელი კი განაპირობებს ფლუორესცენციას:



აღნიშნული რეაქცია გამოიყენება არამარტო იდენტიფიკაციისთვის აგრეთვე ბიოლოგიურ მასალაში ფოლმჟავის ფლუორომეტრიული განსაზღვრისთვისაც.

ფოლმჟავას მოლეკულის პტერინულ ნაწილში ჰიდროქსილის ჯგუფების და მესამეული აზოტის ატომების არსებობა განაპირობებს სპილენძის (II), კობალტის, რკინის (II) კათიონებთან შეფერილი, წყალში უხსნადი შიგაკომპლექსური მარილების წარმოქმნას.

პრეპარატის თვისებრივი და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის გამოიყენება აგრეთვე ულტრაიისფერი და ინფრაწითელი სპექტრომეტრია.

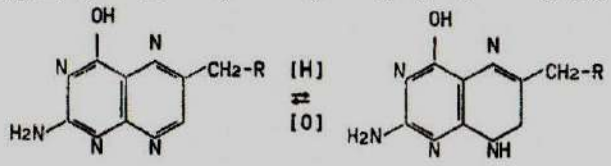
ფოლმჟავაში ორგანული მინარევების არსებობას დაადგენენ ქრომატოგრაფიული მეთოდით, თავისუფალი ამინების და წყლის არსებობას კი – კ. ფიშერის მეთოდით.

რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის სახელმწიფო ფარმაკოპეაში მოწოდებულია ფოტოკოლორიმეტრიული და პოლაროგრაფიული მეთოდები.

ფოტოკოლორიმეტრიული განსაზღვრა დაფუძნებულია პრეპარატის დაუანგვაზე კალიუმის პერმანგანატით. შემდეგ ახდენენ წარმოქმნილი პ-ამინობენზოილგლუტამინის მჟავის დიაზოტირებას ნატრიუმის ნიტრიტით და N-(1-ნაფთილ)-ეთილენდიამინით.

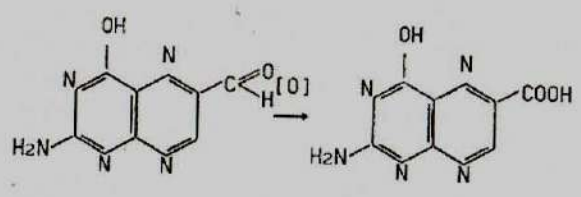
წარმოქმნილი აზოსაღებავების შეფერვის ინტენსივობას სახღვრავენ ფოტოელექტროკოლორიმეტრიულად.

პოლაროგრაფიული მეთოდით ფოლმჟავის განსაზღვრა დაფუძნებულია მის თვისებაზე – ადვილად აღდგეს ნატრიუმის კარბონატის არეში. 7,8 – დიჰიდროფოლის მჟავამდე. საპირისპირო პროცესი ადვილად მიმდინარეობს ჰაერის ჟანგბადის მოქმედებითაც კი:



ინახავენ კარგად თავდახურულ ჭურჭელში, მშრალ, ბნელ ადგილზე, რადგან იგი ჰიგროსკოპიულია და იშლება სინათლის მოქმედებით. დაშლის პროცესი განსაკუთრებით სწრაფად მიმდინარეობს ხსნარებში, მჟავე არეში, ულტრაიისფერი გამოსხივების

მოქმედებით. წარმოიქმნება პ-ამინობენზოილგლუტამინის მჟავა და 6-ფორმილპტერინი, რომელიც ჰაერის უანგბადის მოქმედებით იჟანგება ფტერინმჟავამდე:



აღნიშნული პროცესის შედეგად ფოლმჟავა ინაქტივირდება და წარმოიქმნება ფტერინმჟავის დამახასიათებელი ფლუორესცენცია. ხსნარები შედარებით სტაბილურია, pH – 5,0-10,0 პირობებში.

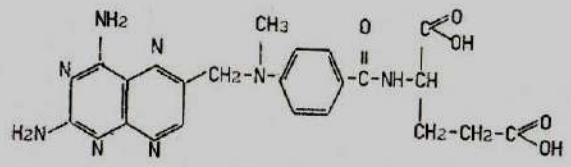
მედიცინაში ფოლმჟავას იყენებენ ერითროპოეზის სტიმულირებისთვის, ანემიის ზოგიერთი ფორმის სამკურნალოდ, აგრეთვე წამლისმიერი ან მაიონიზებელი რადიაციით გამოწვეული ანემიისა და ლეიკოპენიის დროს.

პრეპარატი გამოდის აგრეთვე ტაბლეტებში ასკორბინის მჟავასთან ან ციანკობალამინთან კომბინირებულად.

ფოლმჟავის სტრუქტურული ანალოგი და ანტაგონისტია მეთოტრექსატი. იგი ფოლმჟავის ანტიმეტაბოლიტია. მეთოტრექსატის მოქმედებით მცირდება ფოლატრედუქტაზას აქტივობა, რითაც ფერხდება ფოლმჟავის გარდაქმნა ტეტრაჰიდროფოლის მჟავად, რომელიც მონაწილეობს ნუკლეინმჟავების სინთეზში. ფოლმჟავის ანტაგონისტურ მოქმედებასთან დაკავშირებით მეთოტრექსატი თრგუნავს უჯრედულ მიტოზს და აფერხებს ავთვისებიანი წარმონაქმნების ზრდას.

მეთოტრექსატი – Methotrexatum

4-ამინო-N^{10}-მეთილპტეროილგლუტამინის მჟავა (დეზოქსი 4-ამინო-N^{10}-მეთილფოლმჟავა)



მეთოტრექსატი ყვითელი ან ნარინჯისფერ-ყვითელი წვრილკრისტალური ფხვნილია, პრაქტიკულად უხსნადია წყალსა და სპირტში, ადვილად იხსნება ტუტეებსა და ტუტე მეტალთა კაბრონატების ხსნარებში.

პრეპარატის იდენტიფიკაციას ახდენენ ულტრაიისფერი სპექტროფოტომეტრიით λmax – 258, 303, 370 ნმ-ზე, აგრეთვე ქრომატოგრაფიით ქაღალდზე, რომელსაც შემდგომ აშუქებენ ულტრაიისფერ შუქზე – λ – 253 ნმ-ზე.

მეთოტრექსატს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ სპექტროფოტომეტრიული მეთოდით λmax – 258 ნმ-ზე, ქაღალდზე ქრომატოგრაფირების შემდეგ.

პრეპარატი გამოიყენება მწვავე ლეიკოზის, სარძევე ჯირკვლისა და ფილტვის ავთვისებიანი სიმსივნეების სამკურნალოდ, მეთოტრექსატს უნიშნავენ აგრეთვე ფსორიაზის და ზოგიერთი დერმატოზის დროს. მკურნალობის პერიოდში აუცილებელია დოზების ზუსტი დაცვა და სისხლის მუდმივი კონტროლი.

პრეპარატი ფარმაკოლოგიურად შეუთავსებელია ანტიკოაგულანტებთან, სალიცილატებთან, სულფანილამიდებთან და ყველა იმ პრეპარატთან, რომლებიც თრგუნავენ სისხლის წარმოქმნის პროცესებს.

საინიექციო ხსნარებს ამზადებენ ხმარების წინ, პრეპარატი ინახება ბ კარადაში, მშრალ, სინათლისგან დაცულ ადგილას +5+10°-ზე.

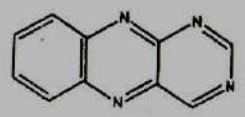
ᲘᲖᲝᲐᲚᲝᲫᲡᲐᲖᲘᲜᲘᲡ ᲜᲐᲬᲐᲠᲛᲔᲑᲘ

B კომპლექსის ვიტამინებს მიეკუთვნება ფლავინური ვიტამინები, რომლებიც დიდი რაოდენობითაა საფუარში, რძის შრატში, ხორცში, თევზში, ღვიძლში, თირკმელებში, კვერცხის გულში, ბარდაში, მარცვლოვნების გარსში, ბოსტნეულში.

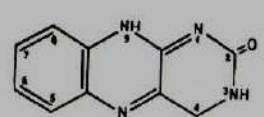
B_2 ვიტამინი ყვითელი პიგმენტის სახით პირველად გამოყვეს რძის შრატიდან და უწოდეს ლაქტოფლავინი, მსგავსი პიგმენტები (ფლავინები) შემდგომში გამოყვეს კვერცხის გულიდან (ოვოფლავინი), ლიმონიდან (ციტროფლავინი), ღვიძლიდან (ლიოქრომი), რძიდან (ლაქტოფლავინი) და სხვ. ყველა ამ ნივთიერებას, სუფთა სახით,

ახასიათებს B_2 ვიტამინური აქტივობა და იდენტური ქიმიური სტრუქტურა. ამიტომ ისინი გააერთიანეს სახელწოდებით – „რიბოფლავინი".

რიბოფლავინის ქიმიური სტრუქტურის საფუძველია იზოალოქსაზინის ჰეტეროციკლური სისტემა, რომელიც შედგება პირაზინის, პირიმიდინის და ბენზოლის კონდენსირებული ჰეტეროციკლებისგან, ე.ი. ბენზოპტერიდინია. იზოალოქსაზინში პირიმიდინის ბირთვი ლაქტამური ბუნებისაა, ვინაიდან შეიცავს ორ კეტოჯგუფს:



ქინოქსალინი



იზოალოქსაზინი

თავისუფალი სახით რიბოფლავინი გვხვდება მხოლოდ რძეში, შარდში და თვალის ბადურაში. სხვა ბუნებრივ წყაროებში იგი არის მონო- და დინუკლეოტიდების (კოფერმენტების) სახით. კოფერმენტების სახით რიბოფლავინს შეიცავს სხვადასხვა ფერმენტული სისტემა, რომლებიც არეგულირებენ უჯრედებში მიმდინარე ჟანგვით პროცესებს. რიბოფლავინი მონაწილეობს ცილებისა და ცხიმების ცვლაში, თვალის რქოვანას და ბადურაში მიმდინარე ცვლის პროცესებში.

სამედიცინო პრაქტიკაში იყენებენ პრეპარატებს: რიბოფლავინსა და რიბოფლავინის მონონუკლეოტიდს.

რიბოფლავინის მონონუკლეოტიდი რიბოფლავინის ფოსფორილირების პროდუქტია და გვეელინება მზა კოფერმენტად, რომელიც წარმოიქმნება ორგანიზმში რიბოფლავინის ბიოტრანსფორმაციის შედეგად. ცილებთან შენაერთის სახით რიბოფლავინის მონონუკლეოტიდს შეიცავს ის ფერმენტები, რომლებიც არეგულირებენ ჟანგვა-აღდგენით პროცესებს (ყვითელი მჟანგავი ფერმენტი და ციტოქრომრედუქტაზა). რიბოფლავინის მონონუკლეოტიდი მონაწილეობს ცილოვან და ცხიმოვან ცვლაში, დიდ როლს ასრულებს მხედველობის ფუნქციის შენარჩუნებაში.

რიბოფლავინის მიღება შეიძლება ბუნებრივი ნედლეულისგან, მაგრამ ეს პროცესი ძლიერ შრომატევადი და მცირეგამოსავლიანია. ამიტომ რიბოფლავინს სინთეზურად ღებულობენ. მისი პირველი სინთეზი განახორციელა კარერმა 1935 წელს. ამჟამად სამრეწველო

მასშტაბით რიბოფლავინს ღებულობენ ო-ქსილიდინის, D-რიბოზისა და ალოქსაზინისგან.

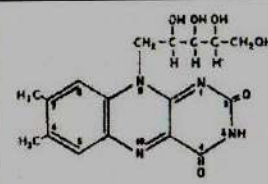
რიბოფლავინის მონონუკლეოტიდი მიიღება რიბოფლავინის ფოსფორილირების შედეგად.

რიბოფლავინის ქიმიური სტრუქტურა ძლიერ სპეციფიკურია, მისი უმნიშვნელო ცვლილებაც კი იწვევს ვიტამინური აქტივობის დაკარგვას ან ანტაგონისტების წარმოქმნას:

1) მეთილის ჯგუფების მოხლეჩვა 6 და 7 მდგომარეობაში ან მათი გადატანა 5 და 8 მდგომარეობაში იწვევს ვიტამინური აქტივობის დაკარგვას.

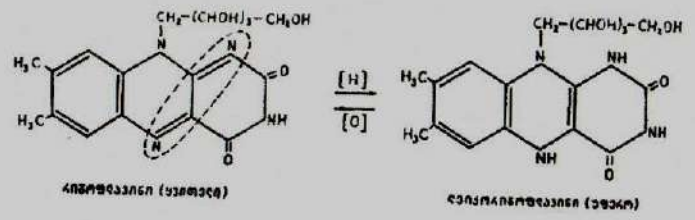
ცხრილი 99

რიბოფლავინის და მისი მონონუკლეოტიდის აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Riboflavinum- რიბოფლავინი, 6,7-დიმეთილ-9 (D-L-რიბიტილ) იზოალოქსაზინი		მცირედ იხსნება წყალში, იხსნება მჟავებსა და ტუტეებში, პრაქტიკულად უხსნადია ორგანულ გამხსნელებში	ნარინჯისფერი კრისტალური ფხვნილია, სუსტი სპეციფიკური სუნით, ხვ. ბრ. 110-130°
Riboflavinum mononucleontidum რიბოფლავინის მონონუკლეოტიდი, 6,7-დიმეთილ-9-(D-L-რიბიტილ)-იზოალოქსაზინ-5'-ფოსფატ ნატრიუმი		ძნელად იხსნება წყალში, უხსნადია ეთანოლში, წყალხსნარის pH-5,5-6,5	ნარინჯისფერი ფხვნილია, წყალხსნარი ნარინჯისფერია და ფლუორესცირებს UV შუქზე. λmax-445, 372, 269, 225 ნმ

2) ფლავინების ვიტამინური აქტივობის გამოვლინება განპირობებულია იზოალოქსაზინის ბირთვში ლაბილური აზომეთინური

დაჯგუფებით (შემოხაზულია პუნქტირით). იგივე დაჯგუფება განაპირობებს რიბოფლავინის ჟანგვა-აღდგენით თვისებებს. რიბოფლავინის აღდგენისას წარმოიქმნება უფერო ლეიკორიბოფლავინი, რომლის დაჟანგვით მიმდინარეობს საპირისპირო პროცესი:



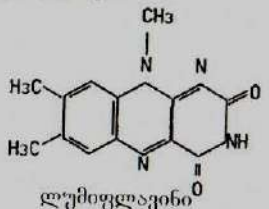
რიბოფლავინი (უფერული) ლეიკორიბოფლავინი (ფერადი)

3) B_2 ვიტამინური აქტივობის გამოვლენისთვის არსებითი მნიშვნელობა აქვს პირიმიდინის ციკლის 3 მდგომარეობაში თავისუფალი იმინოჯგუფის არსებობას. ამ ჯგუფის მეთილირება იწვევს ვიტამინური აქტივობის დაკარგვას. როგორც ვარაუდობენ, აღნიშნული შედეგი განპირობებულია იმით, რომ რიბოფლავინის ფოსფორმჟავა ეთერი პროტეინთან ფერმენტს წარმოქმნის მხოლოდ იმინური ჯგუფის საშუალებით. რიბოფლავინის მოლეკულაში აღნიშნული ჯგუფის არსებობა მნიშვნელოვანია იმიტომაც, რომ ვიტამინის ფიზიოლოგიური აქტივობა პირდაპირ კავშირშია იმინური ჯგუფით განპირობებულ ფლუორესცენციასთან.

რიბოფლავინის სტრუქტურის ცვლილება მიმდინარეობს სინათლის გაელენით. ეს პროცესი დამოკიდებულია გამოსხივების ინტენსივობასა და არის pH-ზე. ნეიტრალურ ან სუსტ მჟავა არეში რიბოფლავინის ხსნარის დასხივებისას რიბოზის ნაშთი ნაწილობრივ ან მთლიანად მოწყდება და წარმოიქმნება ყვითელი ლუმიქრომი, რომელიც არ ფლუორესცირებს. ტუტე არეში დასხივების დროს წარმოიქმნება ძირითადად ლუმიფლავინი (ნაწილობრივ ლუმიქრომი):



ლუმიქრომი
(6,7-დიმეთილალოქსაზინი)



ლუმიფლავინი
(6,7,9-ტრიმეთილიზოალოქსაზინი)

ლუმიფლავინს ხსნარებში აქვს რიბოფლავინის ანალოგიური შეფერვა და ფლუორესცენცია, მაგრამ განსხვავდება მისგან იმით, რომ ლუმიფლავინი იხსნება ქლოროფორმში. ეს თვისება გამოიყენება რიბოფლავინში ლუმიფლავინის მინარევის დასადგენად (ს. ფ.).

პრეპარატების იდენტიფიკაციას ახდენენ მათი წყალხსნარების კაშკაშა მომწვანო-ყვითელი შეფერვით და დამახასიათებელი ფლუორესცენციით ულტრაიისფერ შუქზე. ტუტის ან მჟავის ხსნარის დამატებით ფლუორესცენცია ქრება. რიბოფლავინის წყალხსნარზე ნატრიუმის ჰიდროსულფიტის (ძლიერი აღმდგენელი) დამატებით შეფერვა და ფლუორესცენცია ქრება ლეიკო-რიბოფლავინის წარმოქმნის გამო (სფ). რიბოფლავინის მონონუკლეოტიდის იდენტიფიკაცია შესაძლებელია აგრეთვე ნატრიუმის იონისა და ფოსფატ-იონის მიხედვით მინერალიზაციის შედეგად.

პრეპარატების რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის სახელმწიფო ფარმაკოპეა გვთავაზობს სპექტროფოტომეტრიულ მეთოდს. გამხსნელად გამოიყენება ყინულოვანი ძმარმჟავა და ნატრიუმის აცეტატი. რიბოფლავინის განსაზღვრა ხდება λ-267 ნმ-ზე, ხოლო რიბოფლავინის მონონუკლეოტიდისა – λ-445 ნმ-ზე.

წამლის ფორმებსა და ბიოლოგიურ მასალაში პრეპარატების რაოდენობრივი განსაზღვრა შესაძლებელია ფლუორომეტრიული მეთოდით.

რიბოფლავინი და მისი მონონუკლეიტიდი მედიცინაში გამოიყენება B_2 ვიტამინის ჰიპო- და ავიტამინოზის შემთხვევაში, დერმატიტის, ქრონიკული ეგზემის, კერატიტის, კონიუქტივიტის, სხივური დაავადებების, ინფექციური ჰეპატიტის დროს.

რიბოფლავინს უნიშნავენ შიგნით მისაღებად, იშვიათად თვალის წვეთებში.

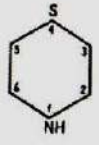
რიბოფლავინის მონონუკლეოტიდი შეჰყავთ კუნთებში ინიექციის სახით.

პრეპარატებს ინახავენ ბ კარადაში, სინათლისგან დაცულ ადგილას, რათა დაჟანგვის შედეგად არ წარმოიქმნას ბიოლოგიურად არააქტიური ლუმიქრომი და ლუმიფლავინი.

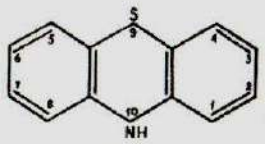
ფენოთიაზინის ნაწარმები

ფენოთიაზინი კონდენსირებული ჰეტეროციკლური სისტემაა, რომელიც შედგება ექვსწევრიანი ჰეტეროციკლის თიაზინისა და ორი ბენზოლის ბირთვისგან. თიაზინი, როგორც სახელწოდება გვიჩვენებს, ორი ჰეტეროატომის შემცველია – გოგირდისა და აზოტის.

ფენოთიაზინის უფრო ზუსტი სახელწოდებაა დიბენზთიაზინი. ეს სახელწოდება გვიჩვენებს, რომ ბირთვი ტრიციკლური სისტემაა ამ ციკლებიდან ორი ბენზოლია, ხოლო – მესამე თიაზინი:



თიაზინი



ფენოთიაზინი
(დიბენზთიაზინი)

სამედიცინო თვალსაზრისით დიდი მნიშვნელობა აქვთ ფენოთიაზინის მე-2 და მე-10 ნახშირბადებთან რადიკალებით ჩანაცვლების პროდუქტებს, უპირატესად როგორც ფსიქოტროპული მოქმედების ნაერთებს; ზოგიერთი მათგანი კი ხასიათდება სპაზმოლიზური, ანტიჰისტამინური ან ანტიარიტმიული მოქმედებით.

ფენოთიაზინის ნაწარმებს განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს ფსიქიკურად დაავადებულთა მკურნალობისთვის.

ფენოთიაზინების ფსიქოტროპული ეფექტი დადგენილ იქნა 1952 წელს, მანამდე მათ გამოიყენებდნენ, როგორც ანტისეფსისურ და ჭიების საწინააღმდეგო საშუალებებს. ფრანგმა მეცნიერმა ა. ლაბორიმ პირველმა დაადგინა ფენოთიაზინთა ერთ-ერთი წარმომადგენლის – ფენერგინის (იგი ცნობილია დინეზინის სახელწოდებით) დამამშვიდებელი მოქმედება. ამის შემდეგ გაცხოველდა მეცნიერული გამოკვლევები ამ მიმართულებით მალე მიიღეს ფენოთიაზინის რიგის ეფექტური ფსიქოტროპული (ნეიროლეფსური) საშუალებანი: ლარგაკტილი (საფრანგეთში), მეგაფენი (გერმანიაში), ქლორპრომაზინი (აშშ-ში), ამინაზინი (სსრ კავშირში) ამ საშუალებებს ფართოდ იყენებენ მედიცინაში, უპირატესად შიზოფრენიის სამკურნალოდ.

ფსიქიკურ დაავადებათა მკურნალობაში ამინაზინით დაიწყო ახალი ერა. ამ მიმართულებით გამოკვლევები სწრაფად განვითარდა და

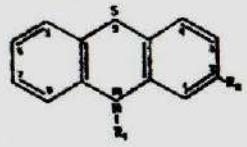
სამოციანი წლების დასაწყისში ახალი ფსიქოტროპული საშუალებების რიცხვმა რამდენიმე ათეულს მიაღწია. სედატიური მოქმედების საშუალებებთან ერთად სინთეზით მიღებულია აგრეთვე ფსიქოსტიმულატორები, სხვადასხვა ხასიათის ნეიტროლეპტიკები, რამაც შესაძლებელი გახადა მანამდე დაუძლეველი ფსიქიკური დაავადებებისგან ავადმყოფთა მკურნალობა.

ამჟამად მოწინავე ქვეყნებში ინტენსიური სამეცნიერო მუშაობა მიმდინარეობს სხვადასხვაგვარი მოქმედების ფსიქოტროპულ საშუალებათა მისაღებად.

ამინაზინი და ტრიფტაზინი სინთეზით მიიღეს და გამოიკვლიეს საკავშირო სამეცნიერო-კვლევით ქიმიურ-ფარმაცევტულ ინსტიტუტში მ. შუკინამ და სხვა თანამშრომლებმა. ქლორაციზინი, ეტმოზინი და ეტაციზინი სინთეზით მიიღეს და გამოიკვლიეს მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიის ფარმაკოლოგიის ინსტიტუტში ვ. ზაკუსოვმა, ნ. კაგერინამ, ა. სკოლდინოვმა, ს. ჟურავლოვმა და სხვ.

აღსანიშნავია, რომ კარდიოლოგიური საშუალებების: ეტმოზინის და ნონახლაზინის პატენტები შეისყიდა აშშ-მა და იაპონიამ.

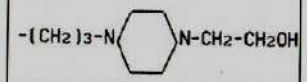
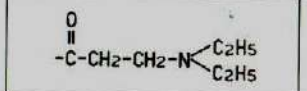
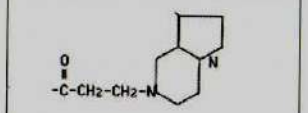
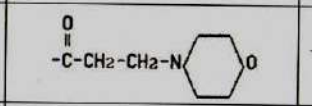
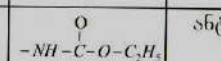
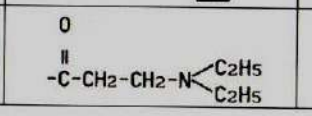
ფენოთიაზინის ნაწარმთა ზოგადი ფორმულა ასე გამოისახება:



ცხრილი 100

ფენოთიაზინის ნაწარმთა აგებულება და ფარმაკოლოგიური მოქმედება

დასახელება	რ ა დ ი კ ა ლ ი		ფარმაკოლოგიური მოქმედება
	R_1	R_2	
ამინაზინი	$-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	-Cl	ნეიროლეფსური
პროპაზინი	„----------“	–	- “ -
ტრიფტაზინი	$-CH_2-CH_2-CH_2-N$(პიპერაზინის რგოლი)$-N-CH_3$	$-CF_3$	- “ -

ეტაპერაზინი		-Cl	- " -
ქლორაციზინი		-Cl	სპაზმოლიზური (კორონარების გამაფართოებელი)
ნონახლაზინი		-Cl	- " -
ეტმოზინი			ანტიარიტმიული
ეტაციზინი		„----------"	- " -

მე-2 და მე-10 მდგომარეობაში რადიკალების ჩანაცვლების პროდუქტებს აღმოაჩნდათ რიგი დაავადებების დროს სამკურნალო მოქმედება. მე-10 მდგომარეობაში ალკილამინონაწარმები ხასიათდება ნეიროლეფსური, სპაზმოლიზური ან ანტიჰისტამინური მოქმედებით. მე-2 მდგომარეობაში ჰალოგენის ან ალკილჰალოგენის რადიკალი აძლიერებს ნეიროლეფსურ ეფექტს. მე-10 მდგომარეობაში აცილნაწარმები იჩენენ სპაზმოლიზურ, კორონარების გამფართოებელ მოქმედებას, ამასთან მე-2 მდგომარეობაში კარბეტოქსიამინო – $NHCOOC_2H_5$ ჯგუფის ჩანაცვლებით მიღებულია – ანტიარიტმიული საშუალებანი.

ცხრილიდან ნათლად ჩანს, რომ ქიმიური აგებულებისა და ფარმაკოლოგიური მოქმედების მიხედვით ფენოთიაზინის ნაწარმი სამკურნალო საშუალებები ორ ძირითად ჯგუფად იყოფა: ფენოთიაზინის 10 – ალკილამინო ნაწარმები (I) და ფენითიაზინის 10 – აცილნაწარმები (II):



I

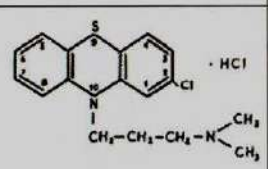
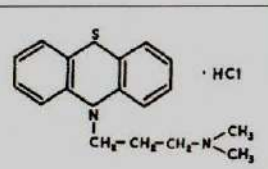
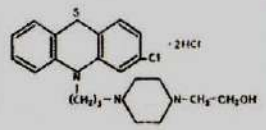


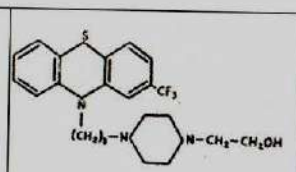
II

ფენოთიაზინის ნაწარმთა სინთეზი სამი სტადიისგან შედგება: ფენოთიაზინის ბირთვის სინთეზი, ალკილის ან აცილის რადიკალის სინთეზი, რადიკალის მიერთება ფენოთიაზინის ბირთვთან.

ცხრილი 101

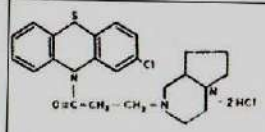
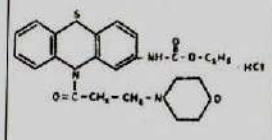
ფენოთიაზინის ალკილამინონაწარმების აგებულება და თვისებები

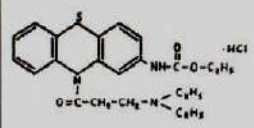
ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Chlorpromazinum- ქლორპრომაზინი, Aminazinum-ამინაზინი, 2-ქლორ-10-(3-დიმეთილამინოპროპილ)-ფენოთიაზინის ჰიდროქლორიდი		ადვილად იხსნება წყალში და ეთანოლში, წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს	თეთრი ფხვნილია ჰიგროსკოპული, ლღ.ტემპ. 194-198°, λmax-255,306 ნმ, pH-3,0-4,0
Promazinum- პრომაზინი, 10-(3-დიმეთილამინოპროპილ)-ფენოთიაზინის ჰიდროქლორიდი		- " -	თეთრი ან მოყვითალო კრისტალური ფხვნილია, ლღ.ტემპ. 176-181°, λmax-255 ნმ, pH-3,0-4,0
Perphenazinum- პერფენაზინი, Aethaperazinum ეტაპერაზინი 2-ქლორ-10[3'-(1-β-ოქსიეთილპიპერაზინილ-4)-პროპილ]-ფენოთიაზინის დიჰიდროქლორიდი		- " -	თეთრი ან მოწაცრისფრო ფხვნილია, ჰიგროსკოპული λmax-256, 309 ნმ

Triphthorphenazinum-ტრიფთორფენაზინი, მოდიტენი, 2-ტრიფტორმეთილ-10-[3'-(1-β-ოქსიეთილ-ჰიპერაზინილ-4)-პროპილ]-ფენოთიაზინის დიჰიდროქლორიდი		- " -	თეთრი ან მონაცრისფრო ჰიგროსკოპული კრისტალური ფხვნილია λmax-254, 305 ნმ

ცხრილი 102

ფენოთიაზინის აცილნაწარმების აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Azaclozini hydrochloridum-აზაქლოზინის ჰიდროქლორიდი, Nonachlazinum-ნონახლაზინი, 2-ქლორ-10[β-(1,4-დიაზაბიციკლონონანილ-4) პროპიონილ]-ფენოთიაზინის დიჰიდროქლორიდი		იხსნება წყალსა და ეთანოლში, წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს	მონაცრისფრო ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 219-228°, λmax-254, 306 ნმ, pH-3,0-4,0
Moracizini hydrochloridum-მორაციზინის ჰიდროქლორიდი, Aetmozinum-ეთმოზინი, 2-კარბეტოქსამინო-10(3'-მორფოლილ-პროპიონილ)-ფენოთიაზინის ჰიდროქლორიდი		იხსნება წყალსა და ეთანოლში, წყალხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, λmax-255 ნმ, pH-3,0-4,0

Aethacizinum-ეტაციზინი, 2-კარბეტოქსამინო-10-(3'-დიეთილამინო-პროპიონილ)-ფენოთიაზინის ჰიდროქლორიდი		- " -	თეთრი კრისტალური ფხვნილია, ლღ. ტემპ. 199-208°, λmax-254 ნმ

ფენოთიაზინის ნაწარმებიდან, ზემოთ მოყვანილი ნაერთების გარდა, თანამედროვე მედიცინაში გამოიყენება კიდევ რამდენიმე, რომელთაგან განსაკუთრებით აღსანიშნავია ფთორფენაზინის დეკანოატი, იგივე მოდიტენ-დეპო, რომელიც პროლონგირებული მოქმედებისაა და თვეში საკმარისია ერთი ინიექცია. ქიმიურად მოდიტენ-დეპო მოდიტენისაგან, ანუ იგივე ფთორფენაზინისგან განსხვავდება მხოლოდ იმით, რომ ოქსიეთილის ჰიდროქსილი ეთერიფიცირებულია მჟავასთან, ე.ი. დეკანოატია.

სამედიცინო პრაქტიკაში გამოყენებულია აგრეთვე ტრიფტაზინი, მეტერაზინი, ლევომეპრომაზინი, თიოპროპერაზინი და სხვ.

ცხრილებში მოყვანილი მონაცემებიდან ჩანს, რომ ქიმიურად ყველა მათგანი ორგანულ ფუძეთა ქლორწყალბადმჟავა მარილია, როგორც ამ კლასის სხვა ნაერთები, ისინი წყალსა და ეთანოლში ადვილად ხსნადია და იმის გამო, რომ ბმა მჟავასა და ფუძეს შორის მოლეკულურია, წყალხსნარში ადგილი აქვს იონიზაციას და წყალბად იონების წარმოქმნის შედეგად ხსნარს მჟავა რეაქცია აქვს.

ფენოთიაზინის აცილური ნაწარმები ნელა იხსნება წყალში და მღვრიე ხსნარებს წარმოქმნის.

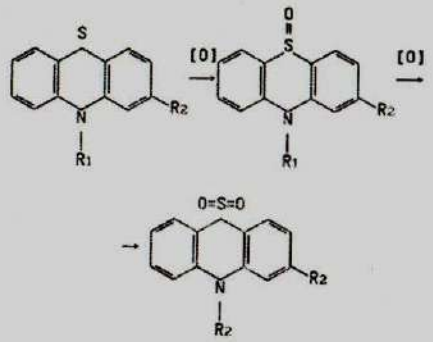
ფენოთიაზინის ნაწარმთა საერთო თვისებებიდან უნდა აღვნიშნოთ, რომ ისინი არ არიან მდგრადი გარემო ფაქტორების მიმართ, ადვილად იჟანგებიან ჰაერის ჟანგბადითაც კი. სინათლის ზეგავლენით შუქდება ამინაზინი, ტირფტაზინი, ეთმოზინი; ქლორაციზინი წითლდება, ხოლო პროპაზინი მოლურჯო-მწვანე შეფერილობას ღებულობს.

იგივეობის დასადგენად გამოყენებულია ფიზიკური, ქიმიური და ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები.

ფიზიკური კონსტანტებიდან გამოყენებულია ლღობის ტემპერატურა, მაგრამ მისი ნაკლი იმაშია, რომ ლღვებიან დაშლით და ინტერვალი დიდია საწყის და საბოლოო ტემპერატურებს შორის.

ქიმიური რეაქციებიდან გამოყენებულია დაჟანგვის რეაქციები, რადგან დაჟანგვის პროდუქტები შეფერილია. მჟანგავებად გამოყენებულია აზოტმჟავა, ქლორიანი წყალი, რკინის (III) ქლორიდი, წყალბადის ზეჟანგი და სხვ. ცხადია, ეს რეაქციები ზოგადია და არა სპეციფიკური, მაგრამ ფარმაკოპეაში მითითებულია ფენოთიაზინის ნაწარმთა იდენტიფიკაციისთვის.

მჟანგავებთან შეფერილი პროდუქტების წარმოქმნა დაკავშირებულია გოგირდის ატომის დაჟანგვასთან ან ფენოთიაზინის ბირთვის 3 და 6 მდგომარეობაში ოქსიდების წარმოქმნასთან:

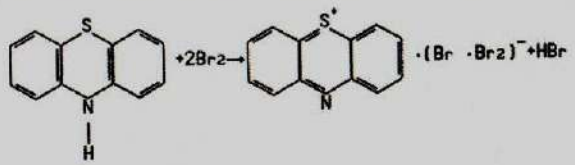


ჩამოთვლილი რეაქტივებიდან შედარებით სპეციფიკურად ითვლება ბრომიანი წყალი, რომელიც ფენოთიაზინის სხვადასხვა ნაწარმთან გაცხელებით განსხვავებულ შეფერადებას წარმოქმნის.

ფენოთიაზინის ფერადი რეაქციები ბრომიან წყალთან

დასახელება	შეფერადება რეაქციის შედეგად
ამინაზინი	ჟოლოსფერი
პროპაზინი	წითელი-მოყავისფრო
დიპრაზინი	ალუბლისფერი
ქლორაციზინი	ვარდისფერი
ტრიფტაზინი	დარიჩინისფერი, გარდამავალი ვარდისფერში
ნონაზლაზინი	იასამნისფერი
ეთმოზინი	იასამნისფერი გარდამავალი იისფერში
ეტაციზინი	დია იასამნისფერი გარდამავალი იისფერში

ბრომიან წყალთან ფერადი ნაერთების წარმოქმნა განპირობებულია ფენოთიაზინის პერბრომნაწარმთა წარმოქმნასთან:



ფენოთიაზინის ნაწარმები ნარინჯისფერ შეფერადებას წარმოქმნიან დრაგენდორფის რეაქტივთან; ეს რეაქტივი გამოყენებულია ქაღალდზე და სორბენტის თხელ ფენაზე ქრომატოგრამების გამოსამჟღავნებლად და, ცხადია, პრეპარატების იდენტიფიკაციისთვის და სიწმინდის განსასაზღვრავად.

ფენოთიაზინის ნაწარმი სამკურნალო ნივთიერებები-ქლორწყალბადმჟავა მარილებია და, რადგან ბმა ფუძესა და მჟავას შორის მოლეკულურია, წყალხსნარში იონიზაციას განიცდის და ქლორ-იონებს წარმოქმნის, რომლებიც ვერცხლის ნიტრატის მოქმედებით ვერცხლის ქლორიდის თეთრ ნალექს წარმოქმნიან; ბუნებრივია, ეს რეაქცია საერთოა ჰიდროქლორიდებისთვის.

ფენოთიაზინის ნაწარმი პრეპარატების წყალხსნარები შეტუტიანებისას გამოყოფენ თეთრ ნალექს – ფენოთიაზინ-ფუძეს, რომელსაც აშრობენ და საზღვრავენ ლღობის ტემპერატურას.

ეთმოზინი და ეტაციზინი, რომლებიც კარბეტოქსიჯგუფს შეიცავენ, იოდისა და ტუტის მოქმედებით იოდოფორმს წარმოქმნის (ეთანოლის დამახასიათებელი რეაქცია).

იდენტიფიკაციისა და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის გამოყენებულია სპექტროფოტომეტრიული მეთოდი.

ა. არზამასცევმა და მისმა თანამშრომლებმა (მოსკოვის – I სამედიცინო ინსტიტუტი) შეისწავლეს და სისტემაში მოიყვანეს ფენოთიაზინის ნაწარმთა ულტრაიისფერი და ინფრაწითელი სპექტრები მათი იდენტიფიკაციის, სიწმინდისა და რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის. დადგინდა, რომ ულტრაიისფერი სპექტროფოტომეტრიული განსაზღვრისთვის ოპტიმალური გამხსნელია ეთანოლი. ფენოთიაზინის ნაწარმთა ულტრაიისფერი სპექტრის დამახასიათებელია ორი მაქსიმუმი: ერთი 255 ნმ-ის, ხოლო მეორე 305 ნმ-ის ახლოს. ფენოთიაზინის 10

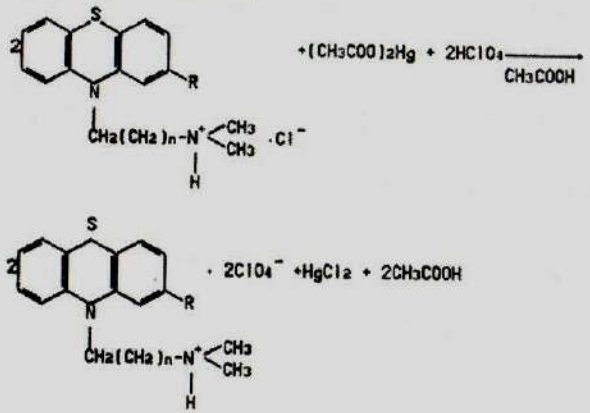
– აცილნაწარმებისთვის აღინიშნება ორივე მაქსიმუმის გიფსოქრომული გადანაცვლება.

ინფრაწითელ სპექტრებში აღინიშნება 20-25 შთანთქმის ზოლი. 10-აცილნაწარმებისთვის განმასხვავებელი ნიშნები ინფრაწითელ სპექტრში აღნიშნება მაქსიმუმი 1660-1680 $სმ^{-1}$ უბანში, რაც ამიდური კარბონილის დამახასიათებელია. ინფრაწითელი სპექტრით შესაძლებელია ფენოთიაზინის ნაწარმი პრეპარატების ერთმანეთისგან განსხვავება.

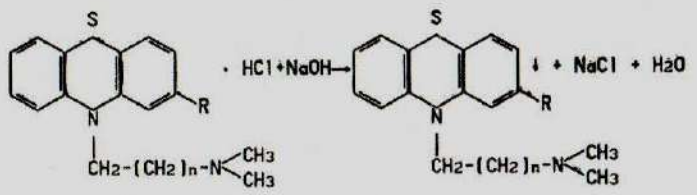
ფენოთიაზინის ნაწარმების კეთილხარისხოვნების დადგენისთვის დიდი მნიშვნელობა აქვს მინარევების, როგორც სინთეზის საწყისი და შუალედური, აგრეთვე დაშლის პროდუქტების განსაზღვრას. ფარმაკოპეა ითვალისწინებს პროპაზინსა და დიპრაზინში ფენოთიაზინის, ხოლო ამინაზინში – ქლორფენოთიაზინის შემცველობის განსაზღვრას და ა.შ. სიწმინდის განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეა ითვალისწინებს ქაღალდსა და „სილუფოლის“ ფირფიტებზე ქრომატოგრაფირებას.

ფარმაკოპეის მიხედვით ფენოთიაზინებს რაოდენობრივად განსაზღვრავენ უწყლო არეში ტიტვრით. გამხსნელად გამოყენებულია აცეტონი, უწყლო ძმარმჟავა ან ძმარმჟავას ანჰიდრიდი. ჰიდროქლორიდის შესაბმელად უმატებენ ვერცხლის აცეტატს, ტიტრანტია 0,1 მოლ ქლორმჟავა უწყლო ძმარმჟავაში. ინდიკატორად გამოყენებულია კრისტალ-იისფერი.

ფენოთიაზინის 10-ალკილნაწარმებისთვის უწყლო არეში ტიტვრის რეაქციის ტოლობა ასეთი სქემით გამოისახება:



რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის გამოყენებულია აგრეთვე ნეიტრალიზაციის რეაქცია 0,1 მოლ ნატრიუმის ჰიდროქსიდით წყალხსნარში (ინდიკატორია ფენოლფთალეინი), ქლოროფორმის თანაობისას, რომელსაც უმატებენ გამოყოფილი ფუძის გამოსაწვლილად:



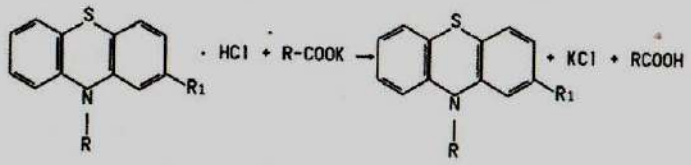
ლიტერატურაში აღწერილია აგრეთვე ფენოთიაზინის რაოდენობრივი განსაზღვრის სხვა მეთოდები. მათ შორის აღსანიშნავია ფოტომეტრია ხილვად უბანში, რომლის დროს დაჟანგვის შედეგად განსაზღვრავენ წარმოქმნილი შეფერილი პროდუქტების ოპტიკურ სიმკვრივეს. ფენოთიაზინის ნაწარმები არ არის სტაბილური გარემო ფაქტორების მიმართ, იჟანგება ჰაერის ჟანგბადის ზეგავლენით, რის შედეგადაც ფხვნილი ფერს იცვლის – მუქდება. ჟანგვითი პროცესი ჩქარდება სინათლის, განსაკუთრებით ულტრაიისფერი სხივების ზეგავლენით. ჟანგვას აჩქარებს მძიმე მეტალთა მინარევები, ამიტომ ფარმაკოპეის სტატიებში მკაცრად არის რეგლამენტებული (0,001%) სულფატური ნაცარი. განსაკუთრებით არასტაბილურია ფენოთიაზინის ნაწარმთა ხსნარები, რომლებიც სინათლის ზეგავლენით იცვლის ფერს – მუქდება. აქედან გამომდინარე, ცხადია პრეპარატების სტაბილიზაციის აუცილებლობა.

ამინაზინის, დიპრაზინის, ტრიფტაზინის, ეთმოზინისა და სხვ. საინიექციო ხსნარებს სტაბილიზაციისთვის უმატებენ ანტიოქსიდანტებს, კერძოდ ასკორბინმჟავას და ნატრიუმის მეტაბისულფიტს, რის შედეგად ხსნარები ამპულებში მდგრადია ორი წლის განმავლობაში. უფრო ხანგრძლივი დროით უცვლელად შენახვის მიღწევა შეიძლება ხსნარების ინერტული აირით გაჟღენთვით.

შენახვის დროს დაშლის ასაცილებლად საჭიროა გაითვალისწინონ აღნიშნული გარემო ფაქტორებისგან იზოლირება, რის გამოც პრეპარატებს უნდა ინახავდნენ ჰერმეტულად დახშულ ნარინჯისფერ ქილებში სინათლისგან და ტენისგან დაცულ ადგილას ბ სიის მიხედვით.

ფენოთიაზინის ნაწარმ პრეპარატებს უნარი აქვს გააღწიოს კანში, ლორწოვან გარსებში, სასუნთქ გზებში, ამის შედეგად იწვევს ალერგიულ რეაქციებს: ქავილს, ლორწოვანის შეშუპებას, არტერიული წნევის დაწევას, დეპრესიულ მდგომარეობას და სხვ. ამიტომ მტკიცედ უნდა იყოს დაცული უსაფრთხოების ტექნიკა მათთან მუშაობისას. გამორიცხული უნდა იყოს კანსა და ლორწოვან გარსებზე მათი მოხვედრის შესაძლებლობა. პრეპარატებთან მუშაობა უნდა ხდებოდეს ამწოვ კარადაში, რეზინის ხელთათმანებით და სათვალეებით. მუშაობის დამთავრების შემდეგ ხელები უნდა დაიბანონ ცივი წყლით უსაპნოდ, ოდნავ შემჟავებული წყლით.

ქიმიური შეუთავსებლობის განხილვისთვის ისევ აგებულებასა და ქიმიურ თვისებებს უნდა დავუბრუნდეთ. როგორც აღვნიშნეთ, ფენოთიაზინის პრეპარატები ორგანული ფუძის ქლორწყალბადმჟავა მარილებია, ბმა ფუძესა და მჟავას შორის მოლეკულურია, წყალხსნარებს აშკარა მჟავა რეაქცია აქვს, pH–3,0-4,0. ცხადია, წყალხსნარები ადვილად შედის რეაქციაში ფუძე ხასიათის ნაერთებთან და ორგანულ მჟავათა მარილებთან, რის შედეგად წყალში უხსნადი ორგანული ფუძე გამოიყოფა, ერთდროულად ქიმიურად გარდაიქმნება მორეაგირე კომპონენტიც. შედეგად ხსნარის ჰომოგენურობა ირღვევა. მაშასადამე ფენოთიაზინის ნაწარმები შეუთავსებელია ფუძე თვისების ნაერთებთან. ასევე შეუთავსებელია ისინი მჟანგაგებთან, რადგან ჟანგვის პროდუქტები ტოქსიკურია.



ფ ე ნ ო თ ი ა ზ ი ნ ი ს ნ ა წ ა რ მ ე ბ ს ფართო თერაპიული სპექტრი ახასიათებს: ნეიროლეფსური, ანტიჰისტამინური, სედატიური, სპაზმოლიზური, ანტიარიტმიული და სხვ.

ნეიროლეფსური მოქმედებისაა ამინაზინი, პრომაზინი, ტრიფტაზინი, ეტაპერაზინი და ფთორფენაზინი. მათ უნიშნავენ ფსიქიკური დაავადებების დროს, როგორც დამამშვიდებელს, შიგნით მისაღებად. ტრიფტაზინი და ფთორფენაზინი უფრო აქტიურია, ვიდრე

ამინაზინი და პრომაზინი. ფთორფენაზინი და ფთორფენაზინ დეკანოატი (მოდიტენ-დეპო) პროლანგირებული ნეიროლეფსური საშუალებანია, შეყავთ კუნთებში თვეში ერთჯერ.

ქლორაციზინი და ნონახლაზინი სპაზმოლიზური, კორონარული სისხლძარღვების გამაფართოებელი ნივთიერებებია. უშნიშნავენ პერორულად ან ინიექციის სახით კორონარული სისხლძარღვების სპაზმის, სტენოკარდიის დროს.

მრეწველობა ამზადებს დრაჟირებულ, შემოგარსულ ტაბლეტებს. საინიექციო პრეპარატები გამოდის ამპულებში.

აზეპინის, ბენზოდიაზეპინისა და ოქსაზინის ნაწარმები

აზეპინის, ბენზოდიაზეპინისა და ოქსაზინის ნაწარმები ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედი საშუალებებია, რომლებიც ძირითადად გამოყენებულია აფექსური სფეროს პათოლოგიის დროს.

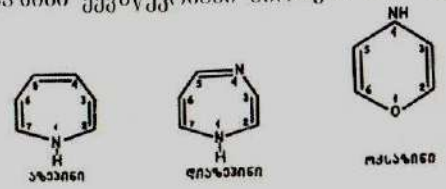
აზეპინის და ოქსაზინის ნაერთები ანტიდეპრესანტებია, ხოლო ბენზოდიაზეპინისა – ტრანკვილიზატორები.

ანტიდეპრესანტების პირველი წარმომადგენლის – იმიზინის ეიფორიული ეფექტი შეამჩნიეს 1957 წელს და სწორედ ამის შემდეგ გაიშალა კვლევა ანტიდეპრესანტების ძიების მიმართულებით.

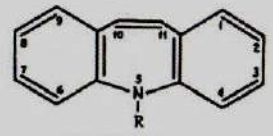
ანტიდეპრესანტების მოქმედების მექანიზმის შესწავლით (მ. მაშკოვსკი და თანამშრომლები) დადგინდა, რომ ისინი ფერმენტ – მონოამინოოქსიდაზის ინჰიბიტორია, ე.ი. ამუხრუჭებენ ადრენომიმეტიკების (ნორადრენალინი, დოფამინი, სეროტონინი) ინაქტივაციას.

ცოტა მოგვიანებით – სამოციან წლებში სინთეზით მიიღეს ბენზოდიაზეპინის ნაერთები, რომელთაც აღმოაჩნდათ ნეიროლეფსური – დამამშვიდებელი მოქმედება, ამჟამად აღნიშნული მიმართულებით ფართო სამეცნიერო-კვლევითი მუშაობა მიმდინარეობს განვითარებულ ქვეყნებში.

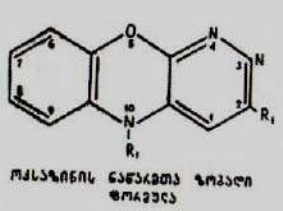
აზეპინი და დიაზეპინი შეიდწევრიანი ჰეტეროციკლური ბირთვებია, ხოლო ოქსაზინი ექვსწევრიანი ბირთვია ორი ჰეტეროატომით:



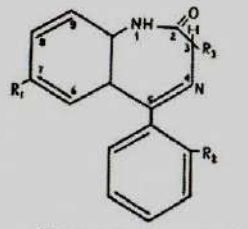
აზეპინის და ოქსაზინის ნაწარმი სამკურნალო ნივთიერებანი ტრიციკლურია, ხოლო ბენზოდიაზეპინის ნაწარმები – ბიციკლური. მათი ზოგადი ფორმულები ასე გამოისახება:



დიბენზაზეპინების ზოგადი ფორმულა



ოქსაზინის ნაწარმთა ზოგადი ფორმულა



ბენზოდიაზეპინის ნაწარმთა ზოგადი ფორმულა

ზემოაღნიშნული ნაერთების ქიმიური სტრუქტურის და ფარმაკოლოგიური მოქმედების ურთიერთკავშირის შესწავლით დადგინდა, რომ აზეპინის 10-11 დიჰიდრონაწარმებს (იმიზინს და სხვ.) ანტიდეპრესიული – მასტიმულირებელი მოქმედება ახასიათებს, ხოლო დიბენზაზეპინის ნაწარმებს, რომელთაც მეხუთე მდგომარეობაში კარბამოილის რადიკალი აქვს (მაგ. კარბამაზეპინი) კრუნჩხვის საწინააღმდეგო ეფექტი.

აღსანიშნავია, რომ აზეპინის ნაწარმს იმიზინს და ოქსაზინის ნაწარმს – აზაფენს აღმოაჩნდა მსგავსი ფარმაკოლოგიური (ანტიდეპრესიული) მოქმედება, ამასთან, აზაფენში ანტიდეპრესიული (თიმოლეფსური) ეფექტი შერწყმულია სედატიურ მოქმედებასთან.

ბენზოდიაზეპინის ნაწარმების საერთო დამახასიათებელია ნეიროლეფსური და კრუნჩხვის საწინააღმდეგო მოქმედება, მაგრამ ფუნქციური ჯგუფების შეცვლა (R_1; R_2; R_3) იწვევს ნაწარმთა ფიზიკურ-ქიმიური თვისებების და, აქედან გამომდინარე, ფარმაკოლოგიური ეფექტურობის შეცვლას. კერძოდ, დიაზეპინის ბირთვის ნაწილობრივი ჰიდრირება და მეთილამინის რადიკალის შეცვლა მეთილის რადიკალით აძლიერებს ტრანკვილიზატორულ ეფექტს.

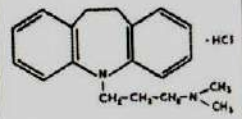
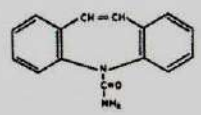
მე-7 მდგომარეობაში ქლორის შეყვანა ზრდის ნეიროლეფსურ ეფექტს, ხოლო იმავე მდგომარეობაში ნიტროჯგუფი აძლიერებს საძილე მოქმედებას. ნეიროლეფსური ეფექტურობით გამოირჩევა ქლორდიაზეპოქსიდი და დიაზეპამი.

აზეპინის ნაწარმები

როგორც აღვნიშნეთ აზეპინი შვიდწევრიანი ჰეტეროციკლია აზოტის ერთი ჰეტეროატომით. დიბენზაზეპინის ნაერთებიდან თანამედროვე მედიცინაში გამოიყენება იმიზინი და კარბამაზეპინი.

ცხრილი 103

აზეპინის ნაწარმის ქიმიური აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Imipramini hidrochloridum Imizinum s. იმიზინი, იმიპრამინის ჰიდროქლორიდის N-(3-დიმეთილამინოპროპილ)-იმინოდიბენზილის ჰიდროქლორიდი		ადვილად იხსნება წყალში, პრაქტიკულად უხსნადია ეთანოლში, წყალხსნარის pH 3,7-4,5	თეთრი ფერის წვრილკრისტალური ფხვნილია, უსუნო ან სუსტი სუნის, ლღ. ტემპ. 168-174° λmax-251 ნმ
Carbamazepinum კარბამაზეპინი, 5-კარბამოილ-5H-დიბენზაზეპინი, ფინლეპსინი		წყალში არ იხსნება, იხსნება ეთანოლში	თეთრი ფერის წვრილკრისტალური ფხვნილია, λmax-250 ნმ

მოლეკულაში მესამეული აზოტის შემცველობა განაპირობებს მათ თვისებას – წარმოქმნას მძიმე მეტალებთან შეფერილი კომპლექსნაერთები. კონცენტრირებულ აზოტმჟავასთან იძლევა დამახასიათებელ ნარინჯისფერ შეფერილობას. პიკრინმჟავასთან იმიზინი და კარბამაზეპინი უხსნად ნალექს წარმოქმნის.

იმიზინის ხსნარზე ტუტის მოქმედებით ფუძე იმიზინი გამოიყოფა ნალექის სახით, ფილტრატი კი იძლევა რეაქციას ქლორიდებზე. იმიზინის ტუტესთან გაცხელებით შეიგრძნობა დიმეთილამინის სუნი, ხოლო კარბამაზეპინის ტუტესთან გაცხელებით – ამიაკის სუნი (კარბამოილის ჯგუფის შემცველობის გამო).

ორივე ნაერთს აქვს ულტრაიისფერ უბანში შთანთქმა 250 ნმ-ის ახლოს.

ფარმაკოპეა ითვალისწინებს იმიზინისთვის სინთეზის დროს შესაძლო იმინობენზოლისა და ალიფატური ამინების მინარევების განსაზღვრას.

ორივე ამ პრეპარატის რაოდენობრივი განსაზღვრა შესაძლებელია როგორც ულტრაიისფერ უბანში შთანთქმის მაქსიმუმების მიხედვით, ასევე ფოტოკოლორიმეტრულადაც – მძიმე მეტალთა მარილებთან რეაქციის შედეგად შეფერილი კომპლექსნაერთების წარმოქმნის გამო.

იმიპრაზინის რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის ფარმაკოპეაში აღწერილია უწყლო არეში ტიტრის მეთოდი, საინიექციო ხსნარისთვის – არგენტომეტრიული, ხოლო ტაბლეტებისთვის – ნეიტრალიზაციის მეთოდი.

იმიპრაზინი მედიცინაში გამოიყენება ანტიდეპრესიულ საშუალებად, კარბამაზეპინი კი – კრუნჩხვის საწინააღმდეგო, აგრეთვე ანალგეზიურ საშუალებად სამწვერა ნერვის ანთების დროს.

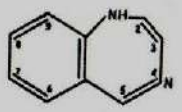
პრეპარატებს ინახავენ ბ კარადაში, სინათლისგან დაცულ ადგილას.

ბენზოდიაზეპინის ნაწარმები

ბენზოდიაზეპინი კონდენსირებული ჰეტეროციკლური სისტემაა, იგი შედგება ბენზოლის ბირთვისა და შვიდწევრიანი ჰეტეროციკლის-1,4-დიაზეპინისგან:



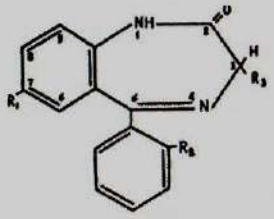
დიაზეპინი



ბენზოდიაზეპინი

ბენზოდიაზეპინის ნაწარმები ამჟღავნებს ტრანკვილიზატორულ (ცენტრალური ნერვული სისტემის დამამშვიდებელ) მოქმედებას.

მოლეკულის ქიმიური სტრუქტურისა და ტრანკვილიზატორული მოქმედების შესწავლამ ცხადყო, რომ ბენზოდიაზეპინის ციკლში აუცილებელია მე-5 მდგომარეობაში იყოს ფენოლური რადიკალი, მე-7 მდგომარეობაში – ქლორის, ბრომის ატომი ან ნიტროჯგუფი, მე-2 მდგომარეობაში კი – კეტოჯგუფი ან მეორადი ამინი. აქედან გამომდინარე, მიღებულია ბენზოდიაზეპინის ნაწარმების სინთეზური პრეპარატები. მათი ზოგადი ფორმულაა:



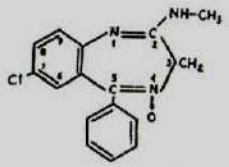
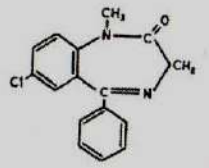
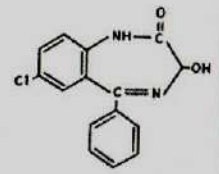
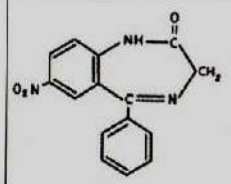
ქ. ნოვიცკიმ და ნ. კორიცკაიამ დაამუშავეს ნიტროზეპამის მიღების მეთოდი, ხოლო უკრაინის მეცნიერებათა აკადემიის ფიზიკური და ორგანული ქიმიის ინსტიტუტში მიიღეს ორიგინალური პრეპარატი ფენაზეპამი.

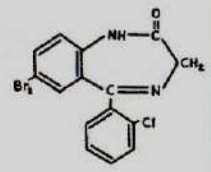
ბენზოდიაზეპინის ნაწარმების სინთეზი შეიძლება განვიხილოთ ოქსაზეპამის მაგალითზე. საწყისი პროდუქტებია პ-ნიტრო-ქლორ-ბენზოლი და ბენზილციანიდი. მიღებულ 2-ამინო-5-ქლორბენზოლზე მოქმედებენ ჰიდროქსილამინით და მონოქლორძმარმჟავის ქლორან-ჰიდრიდით, რის შედეგადაც მიიღება შვიდწევრიანი ციკლი.

ბენზოდიაზეპინის ნაწარმების დამახასიათებელია დიაზოსაღებავების წარმოქმნის რეაქცია მჟავური ჰიდროლიზის შემდეგ. მაგ. ოქსაზეპამის მჟავური ჰიდროლიზის შედეგად მიიღება 2-ამინო-5-ქლორბენზოფენოლი, რომლის იდენტიფიკაციისათვის იყენებენ დიაზორეაქციას.

ცხრილი 104

ბენზოდიაზეპინის ნაწარმთა ქიმიური აგებულება და თვისებები

ნომენკლატურა	ქიმიური აგებულება	ხსნადობა, წყალ-ხსნარის რეაქცია	თვისებები, კონსტანტები
Chlordiazepoxidum- ქლორდიაზეპოქსიდი, ელენიუმი, 7-ქლორ-2-მეთილამინო-4-ოქსი-5-ფენილ-3H-1,4-ბენზოდიაზეპინი		პრაქტიკულად უხსნადია წყალში, ძნელად იხსნება ეთანოლსა და ქლოროფორმში	თეთრი ან ყვითელი ფხვნილია, უსუნო, წვრილკრისტალური, λmax-245 და 308 ნმ
Diazepamum- დიაზეპამი, რელანიუმი, 7-ქლორ-1,2-დიჰიდრო-1-მეთილ-5-ფენილ-3H-ბენზოდიაზეპინონ-2		- " -	თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო წვრილკრისტალური ფხვნილია, λmax-241, 285 ნმ
Oxazepamum- ოქსაზეპამი, ნოზეპამი, 7-ქლორ-1,2-დიჰიდრო-3-ოქსი 5-ფენილ-1H-1,4 ბენზოდიაზეპინონ-2		- " -	თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო წვრილკრისტალური ფხვნილია, λmax-229, 318 ნმ
Nitrazepamum- ნიტრაზეპამი, Eunoctinum ეუნოქტინი 7-ნიტრო-1,2-დიჰიდრო- 5-ფენილ-3H-1,4 ბენზოდიაზეპინონ-2		- " -	თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო წვრილკრისტალური ფხვნილია, λmax-229, 318 ნმ

Phenazepamum- ფენაზეპამი 2-ბრომ 1,2-დიჰიდრო-5-(0-ქლორფენილ)-3H-1,4 ბენზოდიაზეპინონ-2		- " -	თეთრი კრისტალური მოყვითალო უსუნო ფხვნილია, λmax-320 ნმ

იდენტიფიკაცია შესაძლებელია ულტრაიისფერ უბანში შთანთქმის მაქსიმუმების მიხედვით.

აღსანიშნავია რეაქცია მოლეკულის ამიდოკარბინოლურ ნაწილზე: პრეპარატების სპირტიანი ხსნარის გაცხელებით კონცენტრირებულ ფოსფორმჟავასთან ფუქსინ გოგირდოვანმჟავის თანაობისას წარმოიქმნება იისფერი შეფერილობა. რეაქცია დამყარებულია ამიდოკარბინოლური ჯგუფის ჰიდროლიზის შედეგად ფორმალდეჰიდის წარმოქმნაზე, რომელიც უკავშირდება ფუქსინგოგირდვანმჟავას, რის შედეგადაც აღდგება საღებავის ქინოიდური სტრუქტურა.

ბენზოდიაზეპინის ნაწარმების დადგენა შეიძლება შეფერილი ფლუორესცირებადი ნაერთების წარმოქმნით პრეპარატებზე ქლორმჟავით ან გოგირდმჟავით ზემოქმედების შედეგად.

მესამეული აზოტის შემცველობის გამო ბენზოდიაზეპინის ნაწარმები იძლევა რეაქციას ალკალოიდების ზოგად დამლექავ რეაქტივებთან (დრაგენდორფი, ბუშარდი, პიკრინმჟავა), აგრეთვე რეინეკეს მარილთან.

ორგანულად შეკავშირებულ ქლორს (ქლორდიაზეპოქსიდში, დიაზეპამში, ოქსაზეპამში) და ბრომს (ფენაზეპამში) ადგენენ ბაილშტეინის სინჯის საშუალებით. ამ რეაქციის არსი მდგომარეობს იმაში, რომ უფერო ალში სპილენძის მავთულით შეტანილი პრეპარატის ფხვნილი ალს აფერადებს მწვანედ სპილენძის ჰალოგენიდების წარმოქმნის გამო.

ბენზოდიაზეპინის ნაწარმების რაოდენობას საზღერაენ უწყლო არეში ტიტრით ან სპექტროფოტომეტრიული მეთოდით. რაოდენობრივი განსაზღვრა შესაძლებელია ფოტოკოლორიმეტრიულადაც შეფერილი ნაერთების წარმოქმნაზე დაყრდნობით.

უწყლო არეში ტიტვრისას პრეპარატს ხსნიან ძმარმჟავაში და ტიტრავენ 0,1 მოლ ქლორმჟავით. ეკვივალენტობის წერტილს ადგენენ ინდიკატორ კრისტალიისფერით ან პოტენციომეტრიულად.

ბენზოდიაზეპინის ნაწარმები გამოიყენება, როგორც ცენტრალური ნერვული სისტემის დამამშვიდებელი და საძილე საშუალებები.

ოქსაზინის ნაწარმი

ოქსაზინი ექვსწევრიანი ჰეტეროციკლია ჟანგბადისა და აზოტის ჰეტეროატომებით.

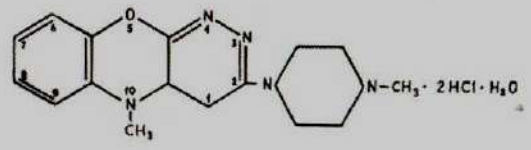


ოქსაზინი

ოქსაზინის ნაწარმებიდან სამედიცინო თვალსაზრისით აღსანიშნავია ტრიციკლური აგებულების სინთეზური ნაერთი პიპოფეზინი, რომელსაც აღმოაჩნდა ანტი-დეპრესიული მოქმედება.

პიპოფეზინი – Pipofezinum
აზაფენი, Azaphenum

2-(4-მეთილ-1-პიპერაზინილ)-10-მეთილ-3,4 დიაზაფენოქსაზინის დიჰიდროქლორიდი:



პიპოფეზინი მოყვითალო-მომწვანო ფერის კრისტალური ფხვნილია, ადვილად იხსნება წყალში, პრაქტიკულად უხსნადია ეთანოლში, ეთერსა და ქლოროფორმში. 1,25%-იანი წყლიანი ხსნარის pH-2,5-3,0 (პოტენციომეტრიულად).

პრეპარატი იძლევა პირიდინის ნაერთების დამახასიათებელ რეაქციას: ლიმონმჟავასა და ძმარმჟავის ანჰიდრიდთან გაცხელებით მიიღება იისფერი შეფერილობა. მესამეული აზოტის შემცველობის გამო მძიმე მეტალთა მარილებთან წარმოქმნის შეფერილ კომპლექს-

ნაერთებს. პრეპარატის იდენტიფიკაცია ხდება შთანთქმის სპექტრის მიხედვითაც.

რაოდენობას საზღვრავენ უწყლო არეში ტიტვრის მეთოდით, აგრეთვე სპექტროფოტომეტრიულად. აზაფენი მედიცინაში გამოიყენება როგორც ანტიდეპრესიული საშუალება.

ლიტერატურა

ასათიანი ვ.ს. ფოტომეტრიული ქიმიური ანალიზი, გამომც. „საბჭოთა საქართველო“, თბილისი, 1962.

Арзамасцев А. П. Фармакопейный анализ Изд «Медицина» М, 1971.

Арзамасцев А.П. Сенов П. Л. Стандартные образцы лекарственных веществ Изд. Медицина; М. 1978.

Арзамасцев А.П. Яскина Д.С. Ультрафиолетовые и инфракрасные спектры лекарственных веществ. Изд. Медицина. 1975.

ბრიტანული ფარმაკოპეა 1983, 1994, 1995წ.

Беликов В.Г. Фармацевтическая химия» М. Изд. Высшая школа. 1985, «Медпресс-информ», 2008.

Высокоэффективная тонкослойная хроматография. Изд. Мир; М. 1979.

Государственная фармакопея СССР IX издания» М. Медицина; 1961.

Государственная фармакопея СССР X Издания. М. Медицина.

საქართველოს ფარმაკოპეა ტომი I და II. 1998 და 2003წ.

საერთაშორისო ფარმაკოპეა. 1951 და 1994წ.

გერმანიის სახ. ფარმაკოპეა. 1997წ.

ევროპის ფარმაკოპეა 2000, 2007, 2008წ.

Дополнение к государственной фармакопее СССР издания часть I, II, III, IV, V, VI. М. Изд. Медицина; 1982-1986.

Дряновска-Нонинска Л. Фармацевтическая химия Изд. Медицина и физкультура. София 1972.

Кивман Г.Я. Рудзит Э.А. Яковлев В.П. Фармакокинетика Химико-терапевтических препаратов. Изд. Медицина; М. 1982.

Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография. I, 2. т. 1981.

Компендиум медикаменторум, Издательство Академия, Берлин, 1984-1985.

Контроль качества лекарственных средств, справочник. М. Изд. Медицина, 1966.

ქუთათელაძე ი. წამალთა ქიმიის ტერმინოლოგია, თბილისი, „მეცნიერება“, 1965.

Лакин М.К., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ, М. Медицина; 1981.

Машковский М.Д. лекарственные средства. Т.I, II. М. Изд. Медицина; 2000.

Материалы симпозиума Хроматографические методы в фармации; Изд. Мецниереба; Тбилиси, 1977.

Материалы симпозиума Актуальные вопросы клинической и экспериментальной фармакотерапии; Тбилиси, 1972.

Материалы съезда фармацевтов Грузии. Изд» Мецниереба; 1978.

Материалы всесоюзной конференции по фармакокинетике, Изд. медицина; Тбилиси, 1982.

Материалы международного симпозиума Хроматография в биологии и медицине; М. 1986.

Международная фармакопея, II издание. Женева, изд. медицина; 1969. Международная фармакопея, III издание. т.I, II. Изд. Медицина; 1981.

Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия, т. I, II, М. Изд. Медицина; 1976.

Навашин СМ. Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. Изд. Медицина; М. 1982.

Назаров И.Н. Бергельсон Л.Д. Химия стереоидных гормонов. Изд. Химия; М. 1955.

Некрасов Б.В. Основы общей химии. Изд. Химия; М. 1974.

Орехов А.П. Химия алкалоидов. Изд. Химия; М. 1965.

Пиняжко Р.М., Каленюк Т.Г. Методы УФ спектрофотометрии в фармацевтическом анализе, Киев, изд. Здоровья; 1976.

Перельман Я.М. Анализ лекарственных форм. изд. Медгиз; Л. 1961.

Преображенский Н.А., Евстигнеева Р.П. Химия биологически активных природных соединений. Изд. Химия; М. 1976.

Пршибил Р. Комплексони в химическом анализе. Изд. Химия; М. 1976.

Рубцов М.В., Бойчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты, Изд. Химия; М. 1971.

Салдадзе К.М., Машков А.Б., Титов В.С. Ионообменные высокомолекулярные соединения. Изд. Химия; М. 1960.

Сенов П.Л. Курс фармацевтической химии. Медгиз; М. 1952.

Хайс И. и Мацек К. Хроматография на бумаге. М. Изд. Ин.литература; 1962.

Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. Изд. Медицина; М. 1985.

Тюкавкина Н.А., Баунов Ю.И. Биоорганическая химия. Изд. Медицина; М. 1985.

შენგელია მ. უძველესი კოლხურ-იბერიული მედიცინა, თბილისი, „საბჭოთა საქართველო“, 1979.

Шемякин Ф.М. Физико-химические и химические методы анализа. Изд. Медгиз; М. 1962.

ჭუმბურიძე ბ. წამალთა ანალიზის ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები. თბილისი, „საბჭოთა საქართველო“, 1970 და II გამოცემა, 1992წ.

ჭუმბურიძე ბ. ფარმაცევტული ქიმია, თბილისი, 1992წ.

ჭუმბურიძე ბ. რედაქციით-სამკურნალო საშუალებათა სახელწოდებების სახელმძღვანელო ცნობარი თბ. გამომცემლობა მეცნიერება. 1997წ.

სამკურნალო საშუალებათა საძიებელი

ა

ადრენალინის ჰიდროტარტრატი 465
ადრიამიცინი 293
ადენოზინტრიფოსფორმჟავა 683
აზათიოპრინი 688
აზაფენი 720
ალოპურინოლი 688
ალუმინის ჰიდროქსიდი 163
ამიდოპირინი 587
ამიკაცინი 316
ამინაზინი 703
ამინალონი 278
ამინოკაპრონის მჟავა 279
ამიფურინი 536
ამპიცილინი 304
ანალგინი 588
ანაპრილინი (პროპრანოლოლის ჰიდროქლორიდი) 109
ანესთეზინი 450
ანტიპირინი 147
აპომორფინის ჰიდროქლორიდი 643
ასკორბინმჟავა 271
ასპირინი 445
ატენოლოლი 470
ატროპინის სულფატი 615
აღდგენილი რკინა 174
აცეკლიდინი 634
აცენოკუმაროლი 533
აცეტილდიგიტოქსინი 559
აცეტილსალიცილმჟავა 447
აცეტილცისტეინი 278
აციკლოვირი 688

ბ

ბარბამილი 649
ბარბიტალი 649
ბარიუმის სულფატი რენტგენოსკოპიისთვის 148
ბილიტრასტი 481
ბისმუთის ფუძე ნიტრატი 167
ბენზილპენიცილინი 454
ბენზილპენიცილინის ნატრიუმის მარილი 303
ბენზილპენიცილინის კალიუმის მარილი 303
ბენზილპენიცილინის ნოვოკაინის მარილი 304
ბენზობარბიტალი 650
ბენზოკლიდინის ჰიდროქლორიდი 634
ბენზოქმჟავა 437
ბენზოკაინი 450
ბენზონალი 649
ბენფოთიამინი 668
ბეპასკი 458
ბეროქსანი 535
ბორმჟავა 607
ბრომიზოვალი 287
ბრომქაფური 330
ბრუნეომიცინი 429
ბუტადიონი 588
ბუტამიდი 510

გ

გადოლინის კომპლექსნაერთები 179
გადოდიამინი 180
გამა-ამინო ერბოს მჟავა

(ამინალონი) 278
გალაზოლინი 595
გამოხდილი წყალი 114
გამოხდილი წყალი ინიექციისთვის 114
გენტამიცინის სულფატი 315
გლაუცინის ჰიდროქლორიდი 639
გლიბენკლამიდი 511
გლიცერინი 234
გლიცეროლი 232
გლუკოზა 255
გლუტამინმჟავა 278
გლუდანტანი 320
გრამიციდინი 291

დ

დეზოქსიკორტიკოსტერონ აცეტატი 341
დექსამეტაზონი 387
დიაზეპამი 718
დიბაზოლი 594
დიგიტოქსინი 109
დიგოქსინი 361
დიეთილსტილბესტროლი 410
დიეთილსტილბესტროლ პროპიონატი 409
დიიოდთიროზინი 485
დიკაინი 451
დიმედროლი 661
დიკლოფენაკ-ნატრიუმი (ვოლტარენი) 460
დიოქსიბენზოემჟავა 435
დიპროფილინი 676
დიფენჰიდრამინის ჰიდროქლორიდი 661
დიურეტინი 675
დიფენილ ტროპინ ჰიდროქლორიდი 617
დიქლოთიაზიდი (ჰიპოთიაზიდი) 508
დიქლორამინ ბ 512
დოპეგიტი 474
დოქსიციკლინის ჰიდროქლორიდი (ვიბრამიცინი) 424
დროტავერინის ჰიდროქლორიდი 637

ე

ეთაზოლი 498
ეთანოლი (ეთილის სპირტი) 452
ეთილბისკუმაცეტატი 533
ეთილენდიამინოტეტრაძმარმჟა-ვას ნატრიუმის და კალცი-უმის მარილი (ტეტაცინ-კალციუმი) 282
ეთილმორფინის ჰიდროქლორიდი 642
ეთილქლორიდი 222
ეთიმიზოლი 688
ეთინილესტრადიოლი 391
ეტმოზინი 704
ენალაპრილი 555
ენტეროსეპტოლი (კლიოქინოლი) 627
ეპინეფრინი 465
ერგოკალციფეროლი 348
ერგომეტრინის მალეატი 573
ერგოტამინის ჰიდროტარტრატი 574
ერინიტი 106
ესტრადიოლის დიპროპიონატი 391
ესტრადიოლის ბენზოატი 391
ესტრონი 392
ეტამინალ-ნატრიუმი 649
ეტაპერაზინი 704
ეტაციზინი 707
ეუფილინი 676
ეუნოქტინი 718
ეფედრინის ჰიდროქლორიდი 467

ვ

ვაზელინი 29
ვაზელინის ზეთი 29
ვალიდოლი 99
ვენორუტონი 549
ვერცხლის ნიტრატი 135
ვიკასოლი 416
ვოლტარენი 460

ზ

ზინაცეფი 311

თ

თემისალი 673
თეობრომინი 674
თეოფილინი 674
თიამინის ბრომიდი 664
თიამინის ქლორიდი 667
თიმოლი 405
თირეოიდინი 486
თუთიის ოქსიდი 168
თუთიის სულფატი 168

ი

იბუპროფენი 461
იზადრინი 466
იზონიაზიდი 106
იზოსორბიდის მონონიტრადი 242
იმიზინი (იმიპრამინის ჰიდროქლორიდი) 713
ინდომეტაცინი 569
ინტენკორდინი 538
იოდი 130
იოდის სპირტიანი ხსნარი 625
იოდის ხსნარი 133
იოდი 125-ით და 131-ით ნიშანდებული ნატრიუმის ო-იოდჰიპურატის საინიექციო ხსნარი 187
იოდოფორმი 223
იოპანოის მჟავა 480

კ

კალიუმის აცეტატი 261
კალიუმის ბრომიდი 501
კალიუმის იოდიდი 119
კალიუმის ქლორიდი 127
კალიუმის ჰიდროტარტრატი 139
კალციუმის გლუკონატი 264
კალციუმის ლაქტატი 263
კალციუმის პანგამატი 264
კალციუმის პანტოტენატი 264
კალციუმის სულფატი 151
კალციუმის სულფატი გამომწვარი (თაბაშირი) 153
კალციუმის ქლორიდის 10%-იანი საინიექციო ხსნარი 279
კანამიცინის მონოსულფატი 315
კაპტოპრილი 555
კარბამაზეპინი 715
კარბენიცილინ-დინატრიუმი 305
კარბოკრომენი (ინტენკორდინი) 538
კარბუტამიდი 509
კარმინომიცინი 428
კვალიდილი 632

კლაფორანი 311
კლიოქინოლი 627
კლონიდინი 595
კლოტრიმაზოლი 597
კლოფელინი 593
კოამიდი 605
კობამამიდი 562
კოდეინი 640
კოდეინის ფოსფატი 641
კოკაინის ჰიდროქლორიდი 620
კოკარბოქსილაზა 664
კორდიამინი 19
კორტიზონ-აცეტატი 341
კოფეინი 671
კოფეინ-ბენზოატ-ნატრიუმი 673

ლ

ლაზიქსი 506
ლაქტოზა 255
ლევოდოპა 472
ლევოდოპა 473
ლევომიცეტინი 475
ლევომიცეტინის სტეარატი 477
ლევომიცეტინის სუქცინატი ხსნადი 480
ლიდოკაინი 107
ლითიუმის კარბონატი 143
ლოვასტატინი 395
ლომეფლოქსაცინი 630

მ

მაგნეზიუმი 180
მაგნიუმის ზეჟანგი 120
მაგნიუმის სულფატი 149
მაგნიუმის ოქსიდი 156
მაგნიუმის ფუძე კარბონატი 157
მანინილი 511
მეზატონი 466
მეთანდროსტენოლონი 377
მეთილანდროსტენდიოლი 376
მეთილდოფა 472
მეთილესტრადიოლი 392
მეთილმეთიონინსულფონქლორიდი (ვიტამინი უ) 276
მეთილტესტოსტერონი 370
მეთილერგომეტრინის ჰიდროტარტრატი 574
მეთილმორფინი 641
მეთილსალიცილატი 440
მეთილურაცილი 658
მეთიონინი 279
მეთოტრექსატი 693
მენთოლი 21
მეპროტანი 288
მერკაპტოპურინი 686
მესტრანოლი 392
მეტამიზოლი 586
მეტაციკლინის ჰიდროქლორიდი (რონდომიცინი) 424
მეტიცილინ-ნატრიუმი 304
მეტრონიდაზოლი 595
მეფუნამინმჟავა 460
მეფუნამინმჟავას ნატრიუმის მარილი 461
მექსამინი 569
მიდანტანი (ამანტადინის ჰიდროქლორიდი) 320
მორაციზინის ჰიდროქლორიდი 706
მორფინის ჰიდროქლორიდი 85
მორფოციკლინი 424
მყარი პარაფინი 217

ნ

ნადოლოლი (კორგარდი) 470
ნატრიუმის ბენზოატი 399
ნატრიუმის ბრომიდი 127
ნატრიუმის თიოსულფატი 129
ნატრიუმის იოდიდი 138
ნატრიუმის ნიტრიტი 140
ნატრიუმის პარა-ამინოსალიცილატი 457
ნატრიუმის სალიცილატი 680
ნატრიუმის ტეტრაბორატი 159
ნატრიუმის ფტორიდი 147
ნატრიუმის ქლორიდი 178
ნატრიუმის ციტრატი 261
ნატრიუმის ჰიდროკარბონატი 566
ნაფაზოლინი 595
ნაფტიზინი 595
ნეოდიკუმარინი 533
ნიალამიდი 611
ნიკეტამიდი 605
ნიკოდინი 609
ნიკოტინმჟავას დიეთილამიდი 598
ნიკოტინამიდი 602
ნიკოტინმჟავა 603
ნიტროგლიცერინი 198
ნიტრაზეპამი 718
ნიტროსორბიდი 198
ნიტროფარინი 531
ნიტროფურანტოინი 526
ნიტროქსოლინი 627
ნოვოკაინი 25
ნოვოკაინამიდი 106
ნონახლაზინი 704
ნორადრენალინის ჰიდროტარტრატი 465
ნოოტროპილი 551
ნორსულფაზოლი 491
ნო-შპა (დროტავერინის ჰიდროქლორიდი) 637

ო

ობზიდანი (ანაპრილინი) 109
ოლივომიცინი 426
ომეპრაზოლი 597
ოფლოქსაცინი 630
ოქსაზეპამი 717
ოქსაფენამიდი 718
ოქსაცილინ-ნატრიუმი 302
ოქსილიდინი 632
ოქსიკობალამინი 558
ოქსიტეტრაციკლინის დიჰიდრატი 421
ოქსიტეტრაციკლინის ჰიდროქლორიდი 421
ოქსოდოლინი ქლორტალიდონი) 508
ოქსოლინი 418
ოქსპრენოლოლი 471
ოქტესტროლი 411

პ

პანტოციდი 513
პაპავერინის ჰიდროქლორიდი 637
პარმიდინი 599
პარა-ამინოსალიცილმჟავა 447
პარაცეტამოლი 25
პლატინი 177
პელენტანი 533
პერფენაზინი 705
პილოკარპინის ჰიდროქლორიდი 594
პიპოფეზინი 720
პირაცეტამი (ნოოტროპილი) 551

პირიდიტოლი 598
პირიდინოლკარბამატი 599
პირიდოქსალ-ფოსფატი 600
პირიდოქსინის ჰიდროქლორიდი (B_6 ვიტამინი) 601
პლატიფილინის ჰიდროტარტრატი 564
პოლივინილპიროლიდონი (პემოდეზი) 553
პრეგნინი 366
პრედნიზონი 383
პრედნიზოლონი 387
პროგესტერონი 366
პროზერინი 579
პროკაინი 450
პროკაინამიდი 450
პრომაზინი 705
პრომერანი 188
პროპრანოლოლი 470
პუვალენი 535

ჟ

ჟანგბადი 90

რ

რანიტიდინი 601
რეზერპინი 571
რეზორცინი 406
რემანტადინი 319
რეტაბოლილი 376
რეტინოლაცეტატი 337
რიბოფლავინის მონოკლუოტიდი 698
რიბოქსინი 684
რკინის სულფატი 355
რონდომიცინი 424
რუტინი 546
რუტოზიდი 546
რუბომიცინის ჰიდროქლორიდი 427

ს

სალაზოპირიდაზინი 492
სალიცილამიდი (სალიცილმჟავას ამიდი) 106
სალიცილმჟავა 107
სალოლი 445
სამედიცინო ეთერი 237
სანარკოზე ეთერი 237
საქაროზა 255
სახამებელი 254
სეკურინინის ნიტრატი 583
სეროტონინის ადიპინატი 567
სერგოზინი 223
სიმვასტატინი 396
სინალარი 388
სინკუმარი 533
სინესტროლი 411
სკოპოლამინის ჰიდრობრომიდი 616
სპილენძის სულფატი 172
სტრეპტომიცინი 315
სტრეპტომიცინის სულფატი 315
სტრეპტონიგრინი 428
სტრეპტოციდი 491
სტრეპტოციდის ხსნადი 491
სტრიქნინის ნიტრატი 581
სტროფანტინი 363
სულფადიმეტოქსინი 491
სულფალენი 491
სულფაცილ-ნატრიუმი 493
სულფაპირიდაზინი 502
სულფოკამფოკაინის საინიექციო ხსნარი 334
სუპრასტინი 661

ტ

ტალინოლოლი 470
ტეგაფური 658
ტერპინჰიდრატი 322
ტესტოსტერონის ენანტატი 372
ტესტოსტერონის პროპიონატი 370
ტეტაცინ-კალციუმის 10%-იანი საინიექციო ხსნარი 284
ტეტრაკაინი 451
ტეტრაციკლინი 420
ტეტრაციკლინის ჰიდროქლორიდი 421
ტექნეციუმ 99-ით ნიშანდებული ნატრიუმის პერტექნენატის სა-ნიექციო ხსნარი 187
ტოკოფეროლაცეტატი 540
ტრაცეპტინი 269
ტრიამცინოლონი 388
ტრიიოდთირონინის ჰიდროქლორიდი 485
ტრიმეკაინი 455
ტრიმეპერედინი 644
ტრიქომონაციდი 623
ტროპაფენი 614
ტროპაცინი 618
ტროპოდიფენის ჰიდროქლორიდი 617
ტრიფტორფერაზინი 706

უ

ულტრაცეფი 311
უროსულფანი 491
უროტროპინი 250

ფ

ფამოტიდინი 661
ფენაზეპამი 719
ფენაზონი 587
ფენაცეტინი 107
ფენილბუტაზონი 588
ფენილსალიცილატი 442
ფენკაროლი 632
ფენობარბიტალი 649
ფენობოლინი 376
ფენოლი 404
ფენოქსიმეთილპენიცილინი 305
ფეპრომაროინი 533
ფერამიდი 606
ფეროცერონი 175
ფთალაზოლი 491
ფთიოზიდი 609
ფთორაფური 658
ფთოროთანი 222
ფთორურაცილი 658
ფთორფენაზინ-დეკანოატი 707
ფთორფენაზინი 712
ფიზოსტიგმინის სალიცილატი 576
ფილოქინონი 415
ფლუოცინოლონ აცეტონიდი (სინალარი) 388
ფოლისმჟავა 692
ფოპურინი 686
ფორმალდეჰიდის ხსნარი (ფორმალინი) 247
ფოსფოთიამინი 664
ფოსფორი – 32D-ით ნიშანდებული ნატრიუმის ფოსფატის საინიექციო ხსნარი 187
ფსორალენი 535
ფურაგინი 527
ფთალაზოლი 493
ფტალილსულფაზოლი 491

ფურაგინის ხსნადი 530
ფურადონინი 524
ფურალტადონი 527
ფურაზიდინი 527
ფურაზოლიდონი 527
ფურაცილინი 529
ფუროსემიდი 507

ქ

ქაფური 327
ქვერცეტინი 545
ქინგამინი 625
ქინაქინის ჰიდროქლორიდი 623
ქინაქინის დიჰიდროქლორიდი 623
ქინაქინის სულფატი 623
ქინიდინის სულფატი 623
ქინოზოლი 628
ქლორალჰიდრატი 105
ქლორამინ ბ 512
ქლორპროპამიდი 104
ქლორეთილი 222
ქლორიანი კირი 128
ქლორდიაზეპოქსიდი 718
ქლოროპირამინი 661
ქსილომეტაზოლინი 595
ქლოროქინის ფოსფატი 625
ქლორქუნადოლი 628
ქუიფენადინი 634
ქლოროფორმი 222
ქლორტალიდონი 506
ქლორწყალბადმჟავა 134
ქლორწყალბადმჟავა განზავებული 169
ქოლეკალციფეროლი (D_3 ვიტამინი) 350 348
ქსანტინოლნიკოტინატი 677
ქსიკაინი (ლიდოკაინი) 109

ღ

ღელანიდი 361
ღეფალექსინი 310
ღეფალოსპორინი 308
ღეფალოტინ-ნატრიუმი 312
ღეფოტაქსიმი 311
ღეფტრიაქსონი 311
ციანკობალამი (B_{12} ვიტამინი) 557
ციკლამიდი 509
ციკლომეთიაზიდი 508
ცისპლატინი 178
ციპროფლოქსაცინი 631

წ

წყალბადის ზეჟანგის ხსნარი 125

ჰ

ჰალოთანი 222
ჰემოდეზი 553
ჰექსამეთილენტეტრამინი (უროტროპინი) 248
ჰექსამიდინი 655
ჰექსენალი 649
ჰიდროკორტიზონაცეტატი 386
ჰიდროპერიტი 120
ჰიპოთიაზიდი 505
ჰომატროპინის ჰიდრობრომიდი 616

საგანთა საძიებელი ლათინური

A

Aceclidinum 634
Acetylcysteinum 278
Acetyldigitoxinum 361
Acidum acetylsalicylicum 445
Acidum adenosintriphosphoricum 683
Acidum aminocapronicum 279
Acidum ascorbinicum 271
Acidum benzoicum 437
Acidum boricum 161
Acidum dioxybenzoicum 437
Acidum folicum 693
Acidum glutaminicum 278
Acidum hydrochloridum 421
Acidum hydrochloridum dilutum 135
Acidum iopanoicum 481
Acidum mephenaminicum 461
Acidum nicotinicum 604
Acidum salicylicum 437
Acnocumarolum 533
Aciclovir 688
Adrenalini hydrotartras 465
Adriamycinum 428
Aethacizinum 707
Aethatminalum natrium 651
Aethaperazinum 705
Aethazolum 494
Aether medicinalis 237
Aether pro narcosi 237
Aethimizolum 688
Aethinyloestradiolum 393
Aethylii chloridum 222
Aethylmorphini hydrochloridum 642
Aetmozinum 706
Allopurinolum 688
Aluminii hydroxydum 163
Amikacinum 428
Amidopyrinum 587
Aminalonum 278
Aminazinum 705
Amilum 255
Ammiifurinum 536
Ampicillinum 304
Anaesthesinum 450
Analginum 588
Anaprilinum 470
Antipyrinum 587
Apomorphinum 643
Aqua destillata 114
Aqua pro injectionibus 114
Argenti nitras 170
Aspirinum 445
Atenololum 470
Atropini sulfas 616
Azaphenum 720
Azaclozini hydrochloridum 706
Azathioprinum 688

B

Barbamylum 651
Barbitalum 650
Barii sulfas pro roentgeno 148
Benzonalum 650
Benzobarbitalum 650
Benzocainum 450
Benzylpenicillinum kalium 303
Benzylpenicillinum natrium 303
Benzylpenicillinum novocainum 304
Benphothiaminum 668
Bepascum 458

Beroxanum 535
Bismuthi subnitras 165
Bilitrastum 481
Bromcamphora 330
Bromisovalum 288
Bruneomicynum 428
Bucarbanum 510
Butamidum 510
Butadionum 588

C

Calcaria chlorata 128
Calcii chloridum 152
Calcil gluconas 264
Calcii lactas 263
Calcii pangamas 264
Calcii panthotenas 264
Calcii sulfas ustus s. Gypsum ustum 153
Camphora 330
Captopril 555
Carbamazepinum 715
Carbenicillinum dinatricum 305
Carbocromenum 538
Carbutamidum 510
Carminomycinum 428
Cefalexinum 311
Cefalotinum natrium 311
Ceftriaxonum 311
Cefuroxim 311
Cefotaxim 311
Celanidum 361
Ciprofloxacin 631
Cisplatin 178
Celanidum 361
Chinini dihydrochloridum 624
Chinini hydrochloridum 624
Chinini sulfas 624
Chingaminum 625
Chinidini sulfas 624
Chinosolum 628
Chloralum hydratum 250
Chloraminum B 513
Chlordiazepoxydum 718
Chloropyramini 661
Chlorquinaldol 628
Chloroformium 222
Chlorpropamidum 510
Cholecalciferolum 350
Claforanum 311
Clonidinum 595
Cholecalciferolum 350
Clophelinum 595
Clotrimazolum 595
Coamidum 605
Cobamamidum 562
Cocaini hydrochloridum 620
Cocarboxylasum 668
Codeini phosphas 641
Codeinum 641
Cordiaminum 609
Cortisoni acetas 382
Cupri sulfas 172
Cyclamidum 510
Cyclomethiazidum 506
Cyancobalaminum 557
Cysteinum 278

D

Desoxycorticosteroni acetas 382
Dexamethasonum 387
Diaethylamidum acidi nicotinici 605
Diaethylstilboestrol propionas 411
Diaethylstilboestrolum 411
Diazepam 718

Dibasolum 594
Dicainum 451
Dichloraminum B 513
Dichlothiazidum 505
Diclofenac-natrium 461
Digitoxinum 361
Digoxinum 361
Diiodthyrosinum 485
Dimedrolum 661
Diprophylinum 676
Diphenhydramini hydrochloridum 661
Dipheniltropini hydrochloridum 617
Doxycyclini hydrochloridum 424
Dopegitum 474
Drotaverini hydrochloridum 637

E

Enalaprilum 555
Enteroseptolum 628
Epinephrinum 465
Ethylbiscoumacetatum 533
Ephedrini hydrochloridum 465
Ergocalciferolum 349
Erynitum 242
Ergotamini hydrotartras 574
Ergometrini maleas 573
Euphylinum 676
Eunoctinum 718

F

Famotidinum 662
Ferramidum 606
Ferri sulfas 175
Ferroceronum 175
Ferrum reductum 175
Fluocinoloni acetonidum 388
Formalinun 250
Furacillinum 526
Furadoninum 526
Furaginum 527
Furaltadonum 527
Furazidinum 527
Furosemidum 506
Furazolidonum 527
Furazolinum 527
Fthorothanum 222

G

Gadodiaminum 180
Gammalonum 278
Galazolinum 595
Gentamicini sulfas 315
Glaucini hydrochloridum 639
Glibenclamidum 511
Gludantanum 320
Glycerinum 232
Glicerolum 232
Glucosa 255

H

Halazonum 514
Halothanum 222
Haemodesum 553
Hexamethylentetraminum 250
Hexamidinum 655
Hexenalum 651
Homatropini hydrobromidum 616
Hydrocortisoni acetas 383
Hydroperitum 120
Hypothiasidum 505

I

Ibuproferum 461
Iodoformium 223

Iodum 130
Isadrinum 466
Inosorbidi mononitras 242
Indometacinum 569
Isoniazidum 610
Isoprenalini hydrochloridum 466
Imizinum 715
Intencordinum 538

K

Kalii acetas 263
Kalii bromidum 138
Kalii chloridum 138
Kalii hydrotartras 263
Kalii iodidum 138
Kanamycini monosulfas 315
Kliochinolum 628

L

Lactosa 255
Laevomycetini stearas 477
Laevomycetini succinas solubile 478
Laevomycetinum 477
Lazix 506
Levodopum 473
Levodopa 473
Lidocainum 456
Lithii carbonas 143
Lomefloxacin 631
Lovastatin 395

M

Magnesii oxydum 156
Magnesii peroxydum 120
Magnesii subcarbonas 156
Magnesii sulfas 156
Magnevist 180
Maninil 511
Mentholum 324
Meprotanum 288
Mephenaminum natrium 461
Mercaptopurinum 688
Mesatonum 466
Mestranolum 392
Metamizolum 588
Metronidazolum 595
Metacyclini hydrochloridum
Methandrostenolonum 375
Methicillinum natrium 304
Methioninum 279
Methotrexatum 696
Methylandrostendiolum 375
Methyldopa 474
Methylaergometrini hydrotartras 574
Methylii salicylas 445
Methylmorphinum 641
Methyltestosteronum 372
Methylmethionin sulfohii chloridum 279
Methyloestradiolum 392
Methyluracilum 658
Metronidazolum 595
Mexaminum 569
Midantanum 320
Moracizini hydrochloridum 706
Morphini hydrochloridum 641
Morphocyclinum 424

N

Nadololum 470
Natrii benzoas 437
Natrii bromidum 138
Natrii chloridum 138
Natrii citras 264

Natrii ftoridum 147
Natrii hydrocarbonas 143
Natrii iodidum 138
Natrii nitris 147
Natrii para-aminosalicylas 458
Natrii tetraboras 161
Natrii thyosuflas 145
Natrii salicylas 437
Naphtizinum 595
Naphazolini nitras 595
Neodicumarinum 533
Nialamidum 611
Nicodinum 605
Nicotinamidum 605
Nitrazepamum 718
Nitroglycerinum 242
Nitropharinum 533
Nitrofurantoinum 526
Nitrofuralum 526
Nitrosorbidum 242
Nitroxolinum 628
Nonachlazinum 706
Nootropilum 551
Norepinephrinimum 465
Noradrenaini hydrotartras 465
Norsulfazolum 494
Nospanum 637
Novocainamidum 450
Novocainum 304

O

Obzidanum 109
Octoestrolum 411
Oestradioli benzoas 392
Oestradioli dipropionas 392
Oestronum 392
Oleum vaselini 216
Olivomycinum 426
Omeprazolum 596
Ofloxacinum 631
Osalmidum 441
Oxacillinum natrium 304
Oxaphenamidum 441
Oxazepanum 718
Oxolinum 418
Oxprenololum 471
Oxycobalaminum 562
Oxygenium 117
Oxylidinum 634
Oxytetracyclini dihydras 421
Oxytetracyclini hydrochloridum 421

P

Paracetamolum 431
Paraffinum solidum 217
Pantocidum 512
Papaverini hydrochloridum 637
Parmidinum 599
Pelentanum 533
Perphenazonum 705
Phenacetinum 431
Phenazepamum 719
Phenylii salicylas 445
Phenylbutasonum 588
Phenobarbitalum 650
Phenobolinum 376
Phencarolum 634
Phenolum purum 405
Phenoxymethylpenicillinum 304
Phepromaronum 533
phosphothiaminum 668
Phopurinum 689
Phosphadenum 683
Phthalazolum 493

Phtalylsulfathiazolum 493
Phthorafurum 658
Phthorphenazinum decanoate 706
Phthoruracilum 658
Phthivazidum 610
Physostigmini salicylas 576
Pilocarpini hydrochloridum 594
Platphyllus hydrotartras 563
Platin 177
Prednizolonum 383
Praegninum 366
Progesteronum 366
Procainum 450
Procainamidum 450
Promedolum 644
Promeranum 188
Promazinum 705
Propanololum 470
Proserinum 579
Pyridoxini hydrochloridum 599
Pyridinocarlamatum 599
Puvalenum 535

Q

Qualidilum
Quercetinum
Quiphenadini hydrochloridum

R

Ranitidinum 634
Remantadinum 320
Reserpinum 571
Resorcinum 406
Retabolilum 376
Retinoli acetas 337
Riboflavini mononucleas 699
Riboflavinum 699
Riboxinum 684
Rondomycinum 427
Rubomycini hydrochloridum 427
Rutinum 546
Rutosidum 546

S

Saccharosa 255
Saccharum lactis 255
Salazopyridazinum 494
Salazodinum 494
Salicylamidum 441
Salolum 445
Scopolamini hydrobromidum 616
Securinini nitras 583
Sergosinum 223
Serotonini adipinas 567
Simvastatinum 396
Syncumar 533
Solutio calcii chloridum 10% pro injectionibus 279
Solutio formaldehydi 250
Solutio hydrogenii peroxidi diluta 120
Solutio iodi spiriluosa 131
Solutio lugoli 133
Solutio natrii pertechnetatis Technetio 99 notati proinjectionibus 189
Solutio natrii phosphatis phosphoro 32 notati pro injectionibus 188
Solutio Natrii o-iodhipuratis Iodo notati pro injectionibus 189
Sulphocamphocaini 10% pro injectoinibus 330
Solutio tetacini calcii 10% pro injectlonibus 279
Sinalarum 388
Spiritus aethylicus 95%-90% 231

Streptocidum 493
Streptocidum solubile 493
Strophanthinura K 362
Streptomycini sulfas 315
Streptonigrin 428
Strichnini nitras 581
Sulfacylum natrium 493
Sulfadimetoxinum 494
Sulfalenum 494
Sulfanilamidum 493
Sulfapyridazinum 494
Suprastinum 661
Synoestrolum 411

T

Tegafurum 658
Talinolonum 470
Terpinura hydratum 324
Testosteroni aenantas 372
Testosteroni propionas 371
Tetracyclini hydrochloridum 421
Tetracyclinum 420
Theobrominum 674
Theophyllinum 674
Thiamini bromidum 667
Thiamini chloridum 667
Tocopheroli acetas 541
Traceptinum 263
Triamcinolonum 388
Trichomonacidum 625
Triiodthyronini hydrochloridum 485
Trimecainum 455
Trimepedinum 644
Triombrinum 481
Tropacinum 617
Tropaphenum 617
Thymolum 405
Thyreodinum 486
Tropodoteni hydrocloridum 617
Triphtorperazini hydrochlorodum 706

U

Urosulfanum 493
Urotropinum 250

V

Validolum 324
Vaselinum 217
Venoruton 549
Vikasolum 416
Voltarenum 460

X

Xantinoli nicotinas 676
Xilometazolinum 595
Xycainum 456

Z

Zinacef 311
Zinci oxydum 168
Zinci sulfas 168

ს ა რ ჩ ე ვ ი

წინასიტყვაობა

ზოგადი ფარმაცევტული ქიმია 6

ფარმაცევტული ქიმიის არსი და ამოცანები 6

ფარმაცევტული ქიმიის განვითარების ძირითადი ისტორიული ეტაპები 10

სამკურნალო საშუალებათა კლასიფიკაციის მეთოდოლოგიური საფუძვლები და პრინციპები 18

სამკურნალო საშუალებათა სახელწოდებანი 21

სამკურნალო საშუალებთა ქიმიის განვითარება 23

სამკურნალო საშუალებათა მიღების წყაროები და მეთოდები 26

სახელმწიფო პრინციპები და კანონმდებლობანი სამკურნალო საშუალებათა ხარისხის შესახებ, ფარმაკოპეა 29

სამკურნალო საშუალებათა სტანდარტიზაცია 33

GMP, ISO სამკურნალო საშუალებათა ხარისხი 36

ანალიზური მეთოდების ვალიდაცია 40

წამლის ხარისხის უზრუნველყოფის პროცესების ვალიდაცია 40

სამკურნალო საშუალებებზე შესაფუთი მასალების გავლენა 41

სამკურნალო საშუალებათა სახელმწიფო რეგისტრაციის და ექსპერტიზის წესები 43

წამლის ხარისხის კონტროლის ორგანიზაცია 44

ფარმაცევტული ანალიზი 47

სამკურნალო საშუალებათა ანალიზის მეთოდები 51

ოპტიკური მეთოდების გამოყენება ფარმაცევტულ ანალიზში 54

მაგნიტური ველის გამოყენებაზე დამყარებული მეთოდები 63

ელექტროქიმიური მეთოდები 68

ქრომატოგრაფიული მეთოდები 74

სამკურნალო საშუალებათა გაუვარგისების მიზეზები და ფარმაკოპეით ანალიზის თავისებურებანი 83

სამკურნალო საშუალებათა სტაბილურობა და ვარგისობის ვადები 87

სამკურნალო საშუალებათა სტაბილურობის განსაზღვრა დაჩქარებული მეთოდით 92

სამკურნალო საშუალებათა სტაბილურობის გაუმჯობესების გზები 98

ცნება ფარმაკოკინეტიკის შესახებ 100

II. კერძო ფარმაცევტული ქიმია 110

არაორგანული სამკურნალო საშუალებანი, მათი სამედიცინო მნიშვნელობა 110

გამოხდილი წყალი და საინიექციო წყალი 114

ჟანგბადი 117

წყალბადის ზეჟანგის პრეპარატები 119

ჰალოგენები და მათი ნაერთები ტუტე მეტალებთან 126

ჰიპოქლორიტები 127

იოდის პრეპარატები 129

ქლორწყალბადმჟავა 134

ქლორიდების, ბრომიდების და იოდიდების პრეპარატები 136

ნატრიუმის ჰიდროკარბონატი, ლითიუმის კარბონატი, ნატრიუმის ნიტრიტი და ნატრიუმის თიოსულფატი 123

ბარიუმის სულფატი რენტგენოსკოპიისთვის 148

კალციუმის და მაგნიუმის ნაერთები 151

ბორის ნაერთები 159

ალუმინის ჰიდროქსიდი 163

ბისმუთის, თუთიის, ვერცხლის და სპილენძის ნაერთები 165

ბისმუთის ფუძენიტრატი

თუთიის ნაერთები 167

სპილენძის სულფატი 172

რკინის ნაერთები 174

პლატინის კომპლექსნაერთი, ცისპლატინი 177

გადოლინის ნაერთები 179

რადიოაქტიური იზოტოპების შემცველი პრეპარატები 181

რადიოაქტიური პრეპარატების მიღების და სტანდარტიზაციის თავისებურებანი 184

რადიოაქტიური პრეპარატების შენახვა და ტრანსპორტირება 186
ფარმაკოპეული რადიოაქტიური პრეპარატები 187
ორგანული სამკურნალო ნივთიერებანი 192
შესავალი 192
ორგანული სამკურნალო ნივთიერების მოლეკულის აგებულებას, თვისებებს და ბიოლოგიური აქტივობას შორის კავშირი 196
ორგანული სამკურნალო საშუალებების ანალიზის მეთოდები და სტანდარტიზაციის თავისებურებანი 203
ალიფატური ნაერთები 214
აციკლური ალკანები, მათი ჰალოგენ და უანგბად-შემცველი ნაერთები 214
აციკლური ალკანების ჰალოგენნაწარმები 218
სპირტები და მათი ეთერები 226
ალდეჰიდები და მათი ნაწარმები 245
ნახშირწყლები, მონოსაქარიდები, პოლისაქარიდები 254
კარბონმჟავები და მათი ნაწარმები 259
უჯერი პოლიოქსიკარბონმჟავის ლაქტონები 269
ალიფატური ამინომჟავები და მათი ნაწარმები 274
ურეთანები და აციკლური ურეიდები 285
ბეტალაქტამიდები 291
ბუნებრივი და ნახევრადსინთეზური პენიცილინები და ცეფალოსპორინები 291
პენიცილინები 298
ცეფალოსპორინები 308
ამინოგლიკოზიდები 313
ალიფატური ციკლური ნაერთები 318
ადმანტანის ნაწარმები 318
ტერპენები, ბიციკლური ტერპენები 321
ტეტრატერპენები 334
ციკლოპენტანპერჰიდროფენანტრენის ნაერთები 338
ციკლოჰექსანოლეთილენჰიდრიდანული ნაერთები 346
კარდენოლიდები 351

გესტაგენები და მათი სინთეზური ანალოგები 363
ანდროგენები და მათი სინთეზური ანალოგები 369
კორტიკოსტეროიდები 378
ესტროგენები 389
სტატინები 395
არომატული ნაერთები (არენები) 397
არომატული ნაერთების გამოყენება მედიცინაში 397
ბირთვის და ფუნქციური ჯგუფის გავლენა ფარმაკოლოგიურ ეფექტზე 397
არომატული ნაერთების მიღების წყაროები, მათი კლასიფიკაცია 400
ფენოლები, ქინონები და მათი ნაწარმები 401
ფენოლების ზოგადი დახასიათება 401
ფენოლების ნაწარმთა მიღება 403
არომატული სტრუქტურის სინთეზური ესტროგენები 409
ნაფთოქინონების ნაწარმები 414
ტეტრაციკლინები (ოქსაჰიდრონაფტაცენის ნაწარმები) 419
ანტრაცენის მჟავის ნაწარმები
პარა-ამინოფენოლის ნაწარმები 429
არომატული მჟავები და მათი ნაწარმები 434
ბენზოეს და სალიცილმჟავის ნაერთები 434
პარა და ორთო-ამინობენზოეს მჟავები და მათი ნაწარმები 447
დიეთილამინოაცეტანილიდები 455
პარა-ამინოსალიცილმჟავის ნაწარმები 457
ორთო-ამინობენზოემჟავის ნაწარმები 457
არილალკილამინები, ოქსიფენილალკილამინები და მათი ნაწარმები 462
ოქსიფენილალიფატური ამინომჟავები 472
ნიტროფენილალკილამინები 474
არომატული და არილალიფატური ამინომჟავების იოდნაერთები 480
ბენზოსულფონილამიდები და მათი ნაერთები 487
სულფანილამიდები, პარა-ამინობენზოლსულფამიდები 488
ქლორბენზოლსულფონმჟავის ამიდები 503

სულფონილშარდოვანის ნაწარმები 508
ბენზოლსულფოქლორამიდები 512
ჰეტეროციკლური ნაერთები 515
შესავალი 515
ჰეტეროციკლურ სამკურნალო ნივთიერებათა კლასიფიკაცია და ანალიზის მეთოდების თავისებურებანი 517
ჟანგბადშემცველი ჰეტეროციკლები 523
ფურანის და 5-ნიტროფურანის ნაწარმები 523
ბენზოპირანის ნაწარმები 530
კუმარინები და მათი ნაწარმები 535
ქრომანული ნაერთები (ტოკოფეროლები) 539
ფენილქრომანული ნაერთები (ფლავონოიდები) 543
აზოტშემცველი ჰეტეროციკლები 549
პიროლის და მისი კონდენსირებული სისტემის ნაწარმები 549
პიროლიდინის ნაწარმები 551
პროლინის ნაწარმები 554
პიროლის მაკროციკლური ნაწარმები 556
ინდოლის ნაწარმები 566
სეროტონინის ნაწარმები 567
იოქიმბონის ნაწარმები 570
ლიზერინგმჟავას ნაერთები 572
ეზეროლინის ნაწარმები 575
სტრიქნინის ჯგუფის ნაერთები 580
პიროლიზიდინის ნაწარმები 583
პირაზოლის ნაწარმები 584
იმიდაზოლის ნაწარმები 593
ბენზიმიდაზოლის ნაწარმი ანტიჰისტამინები
პირიდინის ნაწარმები 597
პირიდინმეთანოლის ნაწარმები 599
პირიდინ-3 კარბონმჟავის ნაწარმები 602
პირიდინ-4 კარბონმჟავის (იზონიკოტინმჟავის) ნაერთები 609
ტროპანის ნაწარმები 613

ჰიგრონინის ნაწარმები 619
ქინოლინისა და ქინუკლიდინის ნაწარმები 621
ქინოლინ-4 ჩანაცვლებულები
ქინოლინ-8 ჩანაცვლებულები 627
ფტორქინოლონები 629
ქინუკლიდინის ნაწარმები 632
იზოქინოლინის ნაწარმები 635
აპორფინის ნაწარმები 638
ფენანტრენიზოქინოლის ნაწარმები 640
პირიმიდინის ნაწარმები 645
პირიმიდინ-2,4,6-ტრიონის ნაწარმები 646
პირიმიდინ-2,4-დიონის ნაწარმები 656
პირიმიდინ-თიაზოლის ნაწარმები 662
პურინის ნაწარმები 670
პურინის ნუკლეოზიდები 682
პურინის ანტიმეტაბოლიტები 686
პტერიდინის ნაწარმები 686
იზოალოქსაზინის ნაწარმები 691
ფენოთიაზინის ნაწარმები 697
აზეპინის, ბენზოდიაზეპინის და ოქსაზინის ნაწარმები 713
აზეპინის ნაწარმები 715
ბენზოდიაზეპინის ნაწარმები 716
ოქსაზინის ნაწარმები 720
ლიტერატურა 722
საგანთა საძიებელი ქართული 725
საგანთა საძიებელი ლათინური 733