Mühazirə 1

Mövzu 1: Təbii və sintetik mənşəli heterotsiklik birləşmələr. Furan, 5-nitrofuran və benzofuran törəmələri

**HETEROTSİKLİK BİRLƏŞMƏLƏR**

**Heterotsiklik birləşmələrin ümumi xüsusiyyətləri və təsnifatı**

Üzvi birləşmələrdə qapalı həlqənin əmələ gəlməsində karbon atomları ilə bərabər, digər elementlərin (oksigen, kükürd, azot və b.) atomları da iştirak edərsə onlar heterotsiklik birləşmələr adlanır. Heterotsiklik birləşmələrin tibbi əhəmiyyəti olduqca böyükdür. Demək olar ki, əksər dərman preparatlarının molekulunda heterotsiklik qalıq vardır. Yüksək bioloji fəallığa malik olan təbii maddələr də əksəriyyətlə heterotsiklik birləşmələrdir. Təbii birləşmələrin, o cümlədən yüksək fəallığa malik maddələrin (alkaloidlər, flavonoidlər, vitaminlər, fermentlər və s.) təxminən 50%-i heterotsiklik birləşmələrdir. Bu bioloji fəal maddələrin əksəriyyəti dərman vasitəsi kimi və yaxud dərman vasitələrinin sintezində ilkin xammal kimi istifadə olunur. Heterotsiklik qruluşa malik bioloji fəal maddələr bitki və heyvan mənşəli xammallardan alınır.

Sintetik dərman maddələrinin sayı da heterotsiklik birləşmələrin hesabına daim artmaqda davam edir. Insan orqanizmindəki bioloji fəal maddələrə quruluşca yaxın olan maddələrin sintez edilməsi heterotsiklik birləşmələrin sayının artmasına zəmin yaradır.

Kimyəvi quruluşuna görə heterotsiklik birləşmələr çox müxtəlifdir. Heterotsiklik birləşmələr həlqədə olan ümumi atomların sayına, heteroatomların təbiətinə və həlqədə heteroatomların sayına görə təsnif olunurlar.

Heterotsiklik birləşmələrin əmələ gəlməsində 3-7 atom iştirak edə bilər. Molekulda iştirak edən bütün atomların sayına görə heterotsiklik birləşmələr üç-, dörd-, beş-, altı- və yeddiüzvlü ola bilər. Həlqədə bəzən bir və bir neçə eyni və müxtəlif heteratom olur. Tərkibində azot-, oksigen- və kükürd heteroatomları olan heterotsiklik birləşmələr qrupları mövcuddur. Heterotsiklik birləşmələr birnüvəli, ikinüvəli və daha çox nüvəli olur.

Heterotsiklik birləşmələr aşağıdakı qruplara bölünür:

1. Üçüzvlü, bir heteroatomu olan heterotsikllər:



etilenoksid etilensulfid etilenimin

(oksiran) (tiiran) (aziridin)

2. Beşüzvlü bir heteratomu olan heterotsikllər:

O

1

2

3

4

5

S

1

2

3

4

5

N

H

1

2

3

4

5

N

H

furan tiofen pirrol pirrolidin

3.Beşüzvlü, bir neçə heteroatomu olan heterotsikllər:



pirazolidin imidazol imidazolidin 1, 3-tiazol



tiazolidin 1,3-oksazol pirazol



1,2,3-oksadiazol 1,3,4-tiadiazol 1,2,4-tiadiazol 1,2,4-triazol 1,2,3,4-tetrazol

4. Altıüzvlü, bir heteratomu olan heterotsikllər:

5

1

2

3

4

N

H

6

4

3

2

6

1

O

5

1

2

3

4

6

O

5

1

2

3

4

6

O

5

1

2

3

4

6

N

5

α-piran γ-piran tetrahidropiran piridin piperidin

5. Altıüzvlü, bir neçə hetero atomu olan heterotsikllər:

5

1

2

3

4

N

6

4

3

2

6

1

N

5

1

2

3

4

6

N

5

1

2

3

4

6

N

5

1

2

3

4

6

N

H

5

N

N

N

N

H

N

N

piridazin pirimidin pirazin piperazin 1,3,5-triazin



dioksin 1,4-tiazin 1,2-tiazin oksazin morfolin

6. Yeddiüzvlü, bir və ya iki hetero atomu olan heterotsikllər:



azepin 1,4-diazepin 1,5-tiazepin

7. Bir çox təbii və sintetik dərman vasitələrinin molekulunda kondensləşmiş tsikllər vardır. Kondensləşmə həm ayrı-ayrı heterotsikllərin öz aralarında, həm də digər aromatik və hidroaromatik sistemlərlə birləşmələri hesabına baş verir. Bunlardan aşağıdakıları göstərmək olar.



benzimidazol xinuklidin xinolin izoxinolin



xroman benzotiadiazin xinolizin xinolizidin

N

8

4

3

6

5

1

2

7

N

N

N

H

N

8

4

3

6

5

1

2

7

9

8

4

3

6

5

1

2

7

9

1

0

N

N

C

H

3

7

4

3

6

5

1

2

pirrolizidin purin akridin tropan



N

H

9

6

4

3

7

2

8

1

5

1

0

1

1

1

2

1

3

1

4

1

5

1

6

N

C

H

3

4

6

1

2

7

3

5

morfinan aporfin alloyohimban



1,4-benzodiazepin

Heterotsiklik birləşmələr doymuş (tsiklik sadə efirlər, laktamlar, tsiklik anhidridlər), doymamış (dihidrofuran, pirrolinlər, pirazolinlər, dihidropiranlar) və aromatik (benzol, pirrol, piridin) olmaqla 3 qrupa bölünür.

Heterotsiklik birləşmələrin molekulunda olan heteroatomlar, molekulun digər üzvi birləşmələrə nisbətən daha labil olmasına zəmin yaradır. Xüsusilə molekulda bir neçə heteroatomun, eləcə də müxtəlif əvəzedicilərin varlığı onun fəallığını artırır. Bu cür birləşmələr tsiklin açılmasına və retsiklləşməyə, eləcə də müxtəlif cür tautomer çevrilmələrə meyilli olurlar.

Heterotsiklik birləşmələrin geniş spektrli farmakoloji fəallığa malik olmaları onların kimyəvi quruluşlarındakı özəlliklərlə əlaqədardır. Belə ki, heterotsikllərin kimyəvi quruluşları elektronların daha geniş hüdüdlarda yerdəyişməsini təmin edir.

Heterotsiklik birləşmələri və onların törəmələrini müxtəlif mənbələrdən, həm təbii, həm də sintez vasitəsilə alırlar. Məsələn, piridin və pikolinlər daş kömür qatranından, furfurol ağac qatranından, günəbaxan və qarğıdalı tullantılarından alınır. Əksər heterotsikllər sintez yolu ilə alınır.

Heterotsiklik birləşmələri müxtəlif üsullarla sintez etmək olar. Bu

birləşmələri əsasən alifatik törəmələrdən tsiklin qapanması, heterotsikllərin bir-birinə çevrilməsi, doymamış heterotsikllərin hidrogenləşməsi, sadə quruluşlu heterotsikl molekuluna müxtəlif radikalların daxil edilməsi yolu ilə kondensləşmiş sistemlərin alınması üsulları ilə sintez edirlər.

Heterotsiklik sistemlərin alınması üçün molekulunda amin qrupu

olan aromatik və heterotsiklik birləşmələrin karbonil birləşmələri (aldehidlər, ketonlar) ilə kondensə olunması üsulundan da istifadə olunur:

1) Furanın alınması; 2)Pirrolun alınması

O

C

O

H

2

8

0

C

0

O

N

H

3

4

0

0

C

0

N

H

furfurol furan pirrol

3) Fenotiazinin alınması:

N

4

3

6

5

1

2

7

S

N

H

S

,

t

C

0

8

9

1

0

difenilamin fenotiazin

4) Kumarinin alınması:



salisil aldehidi kumarin (α-xromon)

(benzo-α-piron)

5) Xinolinin alınması:



Hazırda tibb təcrübəsində tətbiq olunan sintetik preparatların bir çoxu təbii bioloji aktiv maddələrin quruluşunun öyrənilməsi nəticəsində yaradılmışdır.

Tropan bitsiklik sistem olub iki kondensləşmiş nüvədən-pirrolidin və piperidindən ibarətdir.

Tropan bəzi alkaloidlərin (Atropin, Hiossiamin, Kokain, Skopolamin və b.) və onların sintetik analoqlarının (Tropasin, Homatropin, Tropafen) əsasını təşkil edir. Tropan qrupuna aid olan preparatlardan **Tropisetronu (Navoban, Tropindol) və ondansetronu (Zofran, Latran)** göstərmək olar.

Xinuklidin nüvəsi ilk dəfə kinə ağacının qabığında olan alkaloidlərin (xinin, xinidin, sinxonin, sinxonidin) tərkibində müəyyən edilmiş və sonralar bu nüvə əsasında **Aseklidin, Oksilidin, Fenkarol, Temexin, İmexin, Bikarfen** kimi preparatlar sintez edilmişdir.

Xinin molekulunda xinolin nüvəsinin olmasını ilk dəfə A.M.Butlerov və A.N.Vişneqradski göstərmişlər. Xininin malyariya əleyhinə təsirinin öyrənilməsi nəticəsində onun sintetik oxşarları **Xinqamin (Xloroxin, Delagil, Rezoxin), Hidroksixloroxin (Plakvenil), Primaxin, Xinosid və Mefloxin** sintez edilmişdir.

Pirimidin nüvəsi bir çox təbii (**Tiamin, Kofein, Teobromin, Teofillin** və b.) və sintetik (barbitur turşusu və urasil törəmələri) dərman maddələrinin molekuluna daxildir.

**Papaverin** və onun analoqu **No-şpa**nın (Drotaverin-hidroxlorid) kimyəvi quruluşu və farmakoloji təsirləri arasında əlaqənin öyrənilməsi nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, spazmolitik təsir benzil radikalının (C6H5 – CH2¯) olması ilə əlaqədardır. Nəticədə benzimidazolun benzil törəməsi (**Dibazol**) və arilalifatik turşuların mürəkkəb efirləri (**Aprofen, Diprofen, Spazmolitin** və b.) sintez edilərək tibb təcrübəsinə daxil edilmişdir. Fizostiqminin təsiri onun tərkibində metiluretan qrupunun olması ilə əlaqədardır. Müəyyən edilmişdir ki, bu qrup fizostiqminin quruluşundan daha sadə olan fenolla birləşdikdə (**Prozerin**) onun bioloji aktivliyi saxlanılır. Morfinin quruluşu əsasında yarımsintetik preparatlar olan **kodein** (metilmorfin) və **Dionin** (etilmorfin), purin nüvəsi əsasında **Diprofillin, Pentoksifillin**, rezerpində olan trimetoksibenzoy turşusu əsasında **Trioksazin** preparatları, indol nüvəsi əsasında **Karbidin, Pirazidol, İnkazan, İndometasin, Kavinton, Tropisetron, Ondansetron** və b. preparatlar yaradılmışdır. Hazırda tibb təcrübəsində 6-aminpenisillan turşusu (6-APT) əsasında yaradılmış **Oksasillin-natrium, Ampisillin-natrium, Karbenisillin-dinatrium, Azlosillin-natrium, Karfesillin, Amoksisillin, Piperasillin;** 7-aminsefalosporan (7-AST) və 7-amindezasetoksisefalosporan (7-ADST) turşuları əsasında yaradılmış **Sefalotin-natrium**, **Sefaleksin**, **Sefaklor**, **Sefuroksim**, **Sefotaksim**; Tetrasiklin əsasında yaradılmış **Metasiklin-hidroxlorid** (**Rondomisin**)**, Doksisiklin-hidroxlorid** (**Vibramisin**) kimi preparatlar geniş işlənir.



6-APT 7-AST



7-ADST

Antikoaqulyantların kəşfi dərman xəşəmbulü (Melilotus officinalis Desr.) xammalından alınan dikumarin ilə əlaqədardır. Dikumarinin quruluşunun öyrənilməsi göstərdi ki, 0, 4-oksikumarinin törəməsidir. 4-oksikumarinin quruluşu əsasında **Neodikumarin (Pelentan), Fepromaron, Sinkumar** adlı antikoaqulyantlar sintez edilmişdir.

Təbii maddə olan senesifillindən kurareyə oxşar təsirli preparat – Diplasin, tiryəkin tərkibində olan narkotindən Stiptisin (**Kotarnin-xlorid**) istehsalında istifadə olunur

**FURAN TÖRƏMƏLƏRİ**

**Furan –** beşüzvlü, bir heteroatomu olan heterotsikldir:



Tibb təcrübəsində istifadə olunan furan törəmələri aşağıdakı qruplara bölünür:

**Furan törəmələri**

**Benzofuran törəmələri**

*Amiodaron*

*Qrizeofulvin*

**5-nitrofuran törəmələri**

*Nitrofural (furasilin)*

*Furazolidon*

*Nitrofurantoin (furadonin)*

*Furazidin (furagin)*

*Həllolan furagin (solafur)*

**Furokumarin törəmələri**

*Psoberan*

*Beroksan*

Furan törəmələri sintetik kimyəvi-terapevtik vasitələrə aiddir.

Kimyəvi-terapevtik vasitələrə, antibiotiklər,sintetik kimyəvi-terapevtik preparatlar, vərəm, cüzam, sifilis və müxtəlif virus əleyhinə, o cümlədən antifunqal, antihelmint və protozoy infeksiyalarının müalicəsində istifadə olan preparatlar aiddir.

**5-NİTROFURAN TÖRƏMƏLƏRİ**

Tibb təcrübəsində dərman maddələri kimi istifadə olunan 5-nitrofuran törəmələrinin ümumi quruluş formulunu aşağıdakı kimi göstərmək olar:



azometin rabitəsi

5-nitrofuran 5- nitrofuran törəmələrinin

ümumi formulu

Sərbəst furan yüksək toksikliyə malik birləşmədir, lakin onun törəməsi olan furfurol isə nisbətən toksik deyil. Molekula nitro qrupun daxil edilməsi furfurolun toksikliyinin daha 2,5 dəfəyə qədər zəiflədilməsinə səbəb olur. 5-nitrofuran törəmələrinin antimikrob təsiri 1943-cü ildə aşkar olunmuşdur. Bundan sonra müxtəlif 5-nitrofuran törəmələri sintez olundu. Nitroqrupun 5-ci vəziyyətdən digər vəziyyətə köçürülməsi və ya sayının artırılması nəticəsində antibakterial təsir zəifləyir.

5-nitrofuran törəmələrini sintez etmək üçün ilkin xammal kimi furfurol (-furilaldehid) istifadə olunur. Furfurolu əsasən ağac emalı sənayesi tullantılarını, eləcə də saman, pambıq qutucuqları və günəbaxan meyvəsinin qalıqlarını duru sulfat turşusu ilə işləyib, su buxarı vasitəsilə qovulmaqla alırlar. Bu zaman xammalda olan pentoz (monosaxaridlər) və pentozanlardan (polisaxaridlər) furfurol əmələ gəlir. Sonra furfurolu nitrolaşdırmaqla 5-nitrofurfurol alınır. Bu məqsədlə əvvəlcə 5-nitrofurfurol-diasetat, onu da duru sulfat turşusu ilə hidroliz etməklə 5-nitrofurfurol alınır:



Alınmış 5-nitrofurfurolu molekulunda amin qrupu olan müxtəlif maddələrlə kondensləşdirməklə aşağıdakı ümumi sxem əsasında 5-nitrofuran törəmələri alınır:



XX əsrin 50-ci illərindən başlayaraq nitrofuran törəmələri olan çoxsaylı maddələr sintez olunmuşdur ki, bunlardan nitrofural (furasilin), nitrofuratoin (furadonin), furazolidon və furazidin (furaqin) kimyəvi-terapevtik vasitələr kimi tibb təcrübəsində daha geniş istifadə olunur.

5-nitrofuran törəmələri mikrob əleyhinə işlədilən sintetik kimyəvi-terapevtik maddələrə aid olub antiseptik və dezinfeksiyaedici maddələr qrupunun tərkib hissəsidir.

**Sintetik kimyəvi-terapevtik preparatlar**

Naftizidin törəmələri, xinolonlar, ftorxinolonlar

8-oksixinolin törəmələri

Sulfanilamid

preparatları

Nitrofuran törəmələri

Xinoksalin törəmələri

Antiseptik maddələr əsasən bədənin dəri və selikli qişalarına (bəziləri daxilə) təyin edilir və həmin nahiyyədə mikroorqanizmlərə məhəlli bakterisid (məhvedici) təsir göstərir. Dezinfeksiyaedici maddələr isə xarici mühitdə olan mikroorqanizmləri və həşəratları, o cümlədən xəstəyə qulluq əşyalarında (qab-qaşıq, yataq ləvazimatı, otaq və s.) və cərrahi alətlərdə olan mikroorqanizmləri məhv etmək üçün istifadə edilir.

Kimyəvi quruluşuna görə antiseptik və dezinfeksiyaedici maddələr bir neçə qrupa bölünür:

1. Nitrofuran törəmələrifurasilin, furaqin, furazolidon, furazolin və s.
2. Detergentlərserigel, rokkal, deqmisid və s.
3. Ağır metal duzlarıcivə-sianid, civə-dixlorid, sarı civə oksidi,

gümüş-nitrat, sink-sulfat, mis-sulfat, sink oksidi və s.

1. Aromatik birləşmələr və ya fenol törəmələritəmiz fenol, lizol, rezorsin,

Toz-ağacının qətranı, ixtiol və s.

1. Oksidləşdiricilərhidrogen peroksid, kalium permanqanat və s.
2. Hallogenlərxloramin B, xlorheksidin, yodun spirtli məhlulu, pantosid

və s.

1. Alifatik maddələrformaldehid məhlulu, formidron, siminal, simezol,

sidipol, etil spirti, heksametilentetramin və s.

1. Qələvilər və turşularnaşatır spirti, borat turşusu və s.
2. Boyayıcı maddələrbrillyant yaşılı, metilen abısı, etakridin laktat və s.

Tibb təcrübəsində 5-nitrofuran törəməli dərman maddələrindən nitrofural,

furazolidon, nitrofurantoin, furazidin, həll olan furaqin və s. istifadə olunur.

**Nitrofural – Nitrofural**

**(Furasilin –Furacilinum)**

O

1

2

3

4

5

N

2

O

C

H

N

N

H

C

O

N

H

2

M.k.198,14

5-nitrofurfurolun semikarbazonu

Preparatı sintez etmək üçün əvvəlcə furfuroldan furfurol-diasetat, onu da nitrolaşdırmaqla 5-nitrofurfurol-diasetat alınır. 5-nitrofurfurol-diasetatı duru sulfat turşusu ilə hidroliz edərək 5-nitrofurfurol alınır ki, ona da semikarbazid-hidroxloridlə təsir edərək furasilin alınır:

O

C

O

H

O

C

3

H

C

O

C

3

H

C

O

O

C

H

O

C

O

C

H

3

O

C

O

C

H

3

H

N

O

3

furfurol furfurol-diasetat

O

C

H

O

C

O

C

H

3

O

C

O

C

H

3

H

2

S

O

4

N

2

O

H

2

O

O

C

O

H

N

2

O

5-nitrofurfurol-diasetat 5-nitrofurfurol



furasilin

Furasilin sarı və ya yaşılımtıl-sarı rəngli xırda kristal poroşokdur. Suda çox az, 95%-li spirtdə az, qələvilərdə həll olur, efirdə praktik həll olmur. Furasilinin ərimə temperaturu 230-236 0C-dir (parçalanma ilə).

**Eyniliyinin təyini**

5-nitrofuran törəmələrinin, o cümlədən furasilinin eyniliyi təyini məqsədilə istifadə olunan kimyəvi reaksiyalar, əsasən onların hidrolitik parçalanması, oksidləşmə-reduksiya, turşu-əsası xassələri, eləcə də nitroqrupa görə asi-duzların əmələ gəlməsi xüsusiyyətlərinə əsaslanır.

1) 0,01 qr preparatı 5 ml natrium-hidroksid məhlulunda həll edirlər; narıncı-qırmızı rəng əmələ gəlir.

5-nitrofuran törəmələri üçün qələvi mühitdə rəngli məhsulun alınması ümumi təyinatdır və reaksiyanın gedişatı nitroqrupla əlaqədardır:

O

N

2

O

R

N

a

O

H

C

C

R

O

O

H

N

O

O

a

N

+

v

ə

y

a

nitrofuran törəməsi



narıncı-qırmızı

(psevdonitroduz və ya asiduz)

5-nitrofuran törəmələri dimetilformamid-spirt və aseton-spirt mühitində KOH-lə müxtəlif rəngli məhsullar verirlər (cədvəl 1):

Cədvəl 1.

5-nitrofuran törəmələri üçün rəngli reaksiyalar

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Preparatın adı | **Əlavə edən reaktivlər və reaksiyanın nəticələri**  **(rəng, çöküntü və s.)** | | |
| Natrium-hidroksidin suda məhlulu | Dimetilformamid və kalium-hidroksidin 50%-li spirtdə 1 mol/l məhlulu | Aseton və kalium-hidroksidin 50%-li spirtdə 1 mol/l məhlulu |
| Furasilin  (Nitrofural) | narıncı-qırmızı, qızdırdıqda ammonyak xaric olur | bənövşəyi, sınaq şüşəsinin divarlarında bənövşəyi-qırmızı | tünd-qırmızı |
| Furadonin  (Nitrofurantoin) | tünd-qəhvəyi | qəhvəyi-sarı, sınaq şüşəsinin divarlarında qəhvəyi | yaşılımtıl sarı, sonra qonur və nəhayət qonur çöküntü |
| Furazolidon  (Furazolidone) | qonur (qızdırdıqda) | bənövşəyi, sınaq şüşəsinin divarlarında göy | qırmızı-bənövşəyi |
| Furaqin  (Furazidin) | narıncı-qırmızı, sonra qonur | narıncı | qırmızı çöküntü |
| Furazolin  (Furaltadone) | qırmızı (qızdırdıqda) | bənövşəyi | qırmızı |

2) Birinci təyinat nəticəsində alınan məhlulu qızdırırlar; furan həlqəsinin açılır, hidrazin, natrium – karbonat və ammonyak ayrılır ki, onu da iyinə və ya su ilə isladılmış qırmızı lakmus kağızını göy rəngə boyaması ilə müəyyən edirlər:

F

u

r

a

s

i

l

i

n

+

2

N

a

O

H

t

C

0

N

H

3

+

N

a

2

C

O

3

+

N

H

2

-

N

H

2

+

C

C

H

O

O

H

N

O

O

+

H

+

1. Preparatın eyniliyi təyini məqsədilə bir sıra rəngli reaksiyalardan istifadə

olunur (cədvəl 2):

Cədvəl 2

**Nitrofurala aid olan bəzi eynilik reaksiyaları**

|  |  |
| --- | --- |
| **Reaktiv** | **Reaksiyanın nəticəsi** |
| 96% etanol;  10%-li mis-sulfat məhlulu;  10%-li natrium-hidroksid məhlulu | Tünd-qırmızı rəng və çöküntü |
| Qatı H2O2;  30% -li natrium-hidroksid məhlulu | Sarımtıl rəng (açıq-sarı) |
| 96% -li etanol;  5% -li natrium-nitroprussid məhlulu | Qırmızı rəng və çöküntü |
| Nessler reaktivi  K2[HgJ4] | Qırmızı-qəhvəyi rəng |

1. Nitrofuralın dimetilformamiddə olan məhlulunu 2,4-dinitrofenilhidrazinin

doymuş məhlulu və 2 M xlorid turşusu ilə qaynayana qədər qızdırdıqda 273 ərimə temperaturuna malik 2,4-dinitrofenilhidrazon çöküntüsü əmələ gəlir.

1. İQ-spektroskopiya: nitrofuralın İQ-spektrində 971, 1020, 1205, 1250, 1587

və 1724 sm-1 sahələrdə səciyyəvi udma zonaları müşahidə olunmalıdır.

**Təmizliyinin təyini**

NTX ilə kənar qatışıqlar (0,4 %-dən 1%-ə qədər) müəyyən olunur. Sərbəst semikarbazid Felinq mayesi ilə yoxlanılır:

N

H

2

H

N

C

O

N

H

2

+

C

O

O

N

a

C

H

O

C

H

O

C

O

O

K

C

u

+

3

H

2

O

t

C

0

2

C

u

O

2

+

N

H

3

+

2

C

O

O

N

a

C

H

O

H

)

2

C

O

O

K

(

+

(

N

H

4

)

2

C

O

3

**Miqdarı təyini**

Yodometriya ilə aparılır; təyinat preparatın qələvi mühitdə yodla oksidləşməsinə əsaslanır: Yodun titrli məhlulu qələvi mühitdə hipoyodid əmələ gətirir:

I2 + 2NaOH NaI + H2O



5-nitrofurfurol

Nitrofuralın oksidləşməsi prosesi başa çatdıqdan sonra məhlulu turşulaşdırır və ayrılan yodu natrium-tiosulfatla titrləyirlər:

NaI + NaOI + H2SO4 I2 + Na2SO4 + H2O

I2 + 2Na2S2O3→ 2NaI + Na2S4O6

0,1 qr-a yaxın (d.k.) preparatı 500 ml həcmi olan ölçülü kolbaya yerləşdirib üzərinə 4 qr NaCl və 300 ml su əlavə edib 70-800C temperaturda su hamamı üzərində preparat tam həll olana kimi qızdırırlar. Soyudulmuş məhlulun həcmini su ilə ölçüyə çatdırıb qarışdırırlar. 50 ml həcmi olan kolbaya 5 ml 0,005M yod, 0,1 ml NaOH məhlulları və 5 ml yoxlanan məhlul əlavə edilir. 1-2 dəqiqə sonra 2 ml duru H2SO4 əlavə edib ayrılan yodu 0,01 M natrium tiosulfat məhlulu ilə titrləyirlər (indikator – nişasta).

Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur (T=0,0004954 qr/ml).

2) Bromatometriya üsulu: təyinat hidrazin qrupunun qatı turşuların iştirakı ilə 80-90 temperatur şəraitində oksidləşməsinə əsaslanır:

[O]

H2N NH2 N2 + 2H2O

3) UB-spektrofotometriya: preparatın dimetilformamid-su (1:50) qarışığında olan 0,0006%-li məhlulunun UB-spektrində 260 və 375 nm d.u.-da maksimum, 306 nm d.u.-da isə minimum udma müşahidə olunmalıdır. Həlledici kimi 50%-li sulfat turşusu məhlulu istifadə olunduqda 227 nm d.u.-da maksimum udma verir. Hesablamalar standart nümunəyə əsasən aparlır.

UB-spektrofotometriyadan preparatın eyniliyinin təyinində də istifadə olunur.

Antibakterial maddə olub daxilə ishalda (dizenteriyada), xaricə irinli-iltihablı proseslərin profilaktikasında və müalicəsində işlənir. 0,1 qr-lıq tabletləri daxilə qəbul etmək üçün, 0,02 qr-lıq tabletləri məhlul hazırlamaq üçün xaricə (tərkibində 0,8 qr NaCl vardır), 0,02%-li suda, 0,067%-li spirtdə məhlulları xaricə 10 ml, 0,2%-li məlhəmi və pasta formasında buraxılır.

Furasilin bir sıra kombinə edilmiş preparatların tərkibində verilir:

**“Furaplastum”** 100 qr məlhəmin tərkibində 0,022 qr furasilin, 2,2 qr dimetilftalat, 8,75 qr perxlorvinil qətranı, 27,7 qr aseton və 61,3 qr xloroform vardır.

**“Fastin”** məlhəmi; tərkibində 2% furasilin, 1,6% sintomisin və 3% anestezin vardır. Yanıqlarda işlənir.

**“Fulevilum”** məlhəmi; tərkibində 1% furasilin, 2% levomisetin və retinol asetatın (yağlı) məhlulu vardır. Dermatit və yanıqlarda işlənir.

**“Lifusolum”** aerozolu; tərkibi 0,004 və ya 0,008 qr furasilin, 0,140 və ya 0,297 qr linetol, xüsusi tərkibli qətran aseton və xladon-11 və xladon-12 qarışığından ibarətdir. Antimikrob təsirli irinli vasitə kimi-iltihablı yaralarda işlənir.

**“Clefurinum”** rəngsiz və ya bulanıq mayedir, açıq-sarı və ya qırmızı rənglidir. Tərkibində 99,98 qr BF-8 yapışqanı və 0,02 qr furasilin vardır. Dəridə irinli iltihabi proseslərin müalicəsində istifadə olunur.

**“Algiporum”** liofilizə edilmiş geldir. Tərkibində 0,035 qr furasilin, 0,727 qr natrium-alqinat və 0,237 qr kalsium-qlukonat vardır. Yanıqlarda və yaralarda işlənir.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, işıq şüası və nəmin təsirindən qorunmaqla sərin yerdə saxlanılır.

**Furazolidon – Furazolidone**

**(Furazolidonum)**



M.k.225,16

N-(5-Nitro-2-furfuriliden)-3-aminoksazolidon-2

**Alınması:**

Furazolidonu sintez etmək üçün 5-nitrofurfurol, 3-aminoksazolidon-2 ilə kondensə olunur:



3-aminoksazolidon-2

Furazolidon sarı və ya yaşılımtıl-sarı poroşokdur, zəif acı dadlıdır. Suda praktik həll olmur, spirtdə çox az həll olur. Ərimə temperaturu 253-258-dir.

**Eyniliyinin təyini**

1) 0,1 qr preparatı 20 ml su və 5 ml 30%-li NaOH məhlulu ilə qızdırırlar; lakton həlqəsinin qırılması və asi-duzun alınması nəticəsində qonur rəng əmələ gəlir:

P

r

e

p

a

r

a

t

N

a

O

H

C

H

N

O

O

O

+

t

C

N

N

0

O

H

C

O

O

N

a

2) Preparatın üzərinə kalium-hidroksidin spirtli məhlulu ilə aseton qarışığını əlavə etdikdə tünd-göy rəngə keçən qırmızı-bənövşəyi rəng alınır. Bu reaksiya vasitəsilə 5-nitrofuran törəmələrini bir-birindən fərqləndirmək olar. Belə ki, bu reaksiya nəticəsində nitrofurantoin əvvəlcə sarı, sonra qəhvəyi-sarı, nitrofural isə tünd-qırmızı rəng verir.

3) 0,03 qr preparatı 3 ml dimetilformamiddə həll edirlər; sarı rəng əmələ gəlir; iki damcı KOH-in 50%-li spirtdə olan 1 M məhlulunu əlavə etdikdə bənövşəyi rəng alınır. Həmin məhlulun 1 ml-ni 10 ml-ə kimi su ilə durulaşdırırlar; sarı rəng əmələ gəlir.

4) UB-spektrofotometriya: preparatın dimetilformamid – su qarışığı və ya asetat buferində olan məhlulu 260 və 367 nm d.u.-da maksimum, 302 nm d.u.-da isə minimum udma verməlidir.

**Təmizliyinin təyini**

NTX ilə kənar qatışıqlar (0,4%-dən 1%-ə qədər) yoxlanılır.

**Miqdarı təyini**

1. Susuz mühitdə titrləmə üsulu (titrant-0,1 M natrium-metilat məhlulu;

indikatortimol göyü) ilə təyinat dimetilformamiddə aparılır.

1. UB - spektrofometriya üsulu ilə 367 nm d.u. - da (həlledici-

dimetilformamidin suda olan 0,5 % -li məhlulu) aparılır. Hesablamalar furazolidonun standart nümunəsinə və ya xüsusi udma göstəricisinə () əsasən aparılır.

UB-spektrofotometriya üsulu həlledici kimi 50%-li sulfat turşusu məhlulu (maksimum udma 227 nm-d.u.-da) istifadə olunmaqla da aparılır.

1. 3-cü eynilik təyininə əsasən fotometriya üsulu ilə aparıla bilər.

Preparat daxilə dizenteriyada (ishalda), paratifdə, qida toksikoinfeksiya-larında, trixomonad kolpitlərdə, lyambliozda, antibakterial və antiprotozoy maddə kimi işlənir. Preparat 0,05 qr-lıq tabletlərdə və dənəvərləşdirilmiş formada (suspen-ziya hazırlamaq üçün) şüşə bankalarda 50 qr miqdarında buraxılır (**Granulae Furazolidoni pro infantibus**).

Preparat sərin yerdə, işığın və nəmin təsirindən qorunmaqla saxlanılır.

**Nitrofurantoin - Nitrofurantoin**

**(Furadonin – Furadoninum)**



M.k.256,18

N-(5-nitro-2-furfuriliden)-1-aminhidantoin

**Alınması:**

Preparatı sintez etmək üçün 5-nitrofurfurol 1-aminhidantoinlə kondensiləş-dirilir:



5-nitrofurfurol 1-aminhidantoin

Preparat sarı və ya narıncı kristal poroşokdur, acı dadlıdır. Suda praktik həll olmur, spirtdə çox az həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) 0,15 qr preparatı 20 ml su və 5 ml 30%-li NaOH məhlulu ilə qarışdırırlar; tünd-qəhvəyi rəng alınır:



2) 0,03 qr preparatı 3 ml dimetilformiddə həll edirlər; sarı rəng əmələ gəlir. KOH-ın 50%-li spirtdə olan 1 M məhlulundan 2 damcı əlavə etdikdə rəng qəhvəyi-sarıya keçir.

3) UB-spektrofotometriya: həlledici kimi dimetilformamidin suda və ya asetat buferində olan məhlulu istifadə olunur; 266 nm və 367 nm d.u.-da 2 maksimum udma müşahidə olunmalıdır.

**Miqdarı təyini**

1. Susuz mühitdə titirləmə üsulu (furazolidona bax)
2. UB-spektrofotometriya üsulu (266 və 367 nm dalğa uzunluğunda

maksimum udma müşahidə olunur; həlledici: dimetilformamidin suda və ya asetat buferində olan məhlulu). Həlledici kimi 50%-li sulfat turşusu məhlulu da istifadə oluna bilər, bu zaman maksimum udma 227 nm d.u.-da müşahidə olunmalıdır.

1. Furadoninin 0,05 qr-lıq tabletlərinin fotometriya ilə təyini.

Əvvəlcə bir tabletin orta kütləsini müəyyən edirlər. Narın əzilmiş tabletlərin poroşokundan 0,2 qr (d.k.) çəkib 100 ml həcmi olan ölçülü kolbaya yerləşdirirlər, 50 ml su əlavə edib, kolbanın ağzını probka ilə bağlayıb 10 dəq yaxşı qarışdırırlar. 2,5 ml 1 M NaOH məhlulu əlavə edib həcmini su ilə ölçüyə çatdırırlar, qarışdırdıqdan sonra quru filtrdən süzürlər. İlk 10 ml filtratı atırlar. 0,6 ml filtratı 100 ml həcmi olan kolbaya yerləşdirir və həcmini su ilə ölçüyə çatdırıb 20 dəqiqə gözləyirlər. Məhlulun fotokolorimetrdə bənövşəyi işıq filtrində qat qalınlığı 10 mm olan küvetdə optik sıxlığını təyin edirlər. Kontrol məhlul kimi su götürülür.

Furadoninin bir tabletdə qramlarla miqdarını (x) aşağıdakı düsturla hesablayırlar:

burada,

a – qramlarla kütlə;

D – yoxlanan məhlulun optik sıxlığı;

b – tabletin qr-la orta kütləsi;

0,93 – susuz furadonindən kristal furadoninə hesablanmış əmsaldır. Bir tabletin orta kütləsində furadoninin miqdarı 0,055 qr olmalıdır;

Furadonin Qram-müsbət və Qram-mənfi bakteriyalara (stafilokokk, streptokok, bağırsaq çöpləri, tif, paratif, dizenteriya və b.) təsir edir. Sidik yolları-nın infeksiyalarında effektlidir.

0,05 və 0,1 qr-lıq tabletlərdə, 0,03 və 0,1 qr-lıq bağırsaqlar da həll olan tabletləri buraxılır.

**Furazidin - Furazidine**

**(Furagin – Furaginum)**



1-[3-(5-Nitro-2-furil)-allilidenamin]-hidantoin

**Alınması:**

Furazidinin sintezi digər 5-nitrofuran törəmələrindən bir qədər fərqlidir. Belə ki, furazidin molekulunda imin qrupu nitrofuran qrupundan etilen radikalı vasitəsilə ayrılmışdır. Buna görə də sintez zamanı əvvəlcə 5-nitrofurfurol, asetat aldehidi ilə kondensləşdirilir, sonra isə l-aminhidantoinlə təsir olunmaqla furazidin alınır:





Sarı və ya narıncı-sarı kristal, iysiz, acı dadlı poroşokdur. Suda və spirtdə praktik həll olmur.

Furaginə aid olan eynilik reaksiyaları cədvəldə verilmişdir ( səh 13, cədvəl 1).

Furaginin *miqdarı təyini* UB-spektrofotometriya üsulu ilə (9,6 nm –da) aparılır (həlledici-asetat bufer məhlulunda olan 0,6 % dimetilformamid məhlulu).

Daxilə təyin olunur və yerli işlənir. Daxilə böyrəklərin və sidik yollarının infeksion xəstəliklərində, yerli 1:13000 izotonik məhlulları yaraları yumaq, eləcə də imalə etmək üçün mamalıq-ginekologiya təcrübəsində, həmçinin də irinli yaraları, yanıqları müalicə etmək üçün işlənir. 0,05 qr-lıq tabletləri buraxılır.

**Həllolan furagin – Furaginum solubile**

**(Solafur, Furamag)**



N-(5-nitrofuril-2)-allilidenaninhidantoin kalium

M.k. 282.19

Preparat həll olan furagin (10 %) və natrium - xloriddən (90%) ibarətdir (Furaginum solubile 10% cum Natrio chloride 90 %).

**Eyniliyinin təyini**

1) NaOH-in suda məhlulu ilə narıncı-qırmızı, sonra isə qonur rəng verir;

2) Dimetilformamid və kalium-hidroksidin 50 %-li spirtdə 1 M məhlulu ilə narıncı rəng verir;

3) Aseton və kalium-hidroksidin 50 %-li spirtdə 1M məhlulu ilə qırmızı çöküntü əmələ gəlir.

**Miqdarı təyini**

1) Neytrallaşma (asidimetriya) üsulu ilə aparılır. Preparatın 0,1%-li məhlulu 0,01 M xlorid turşusu ilə qırmızı rəngdən sarı rəngə kimi titrlənir (indikator – bromfenol göyü; T=0,0030229 qr/ml).

2) Spektrofotometriya üsulu: həlledici-dimetilformamidin suda 1%-li məhlulu; 290 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir (); Preparatın 0,01 M NaOH-də məhlulunun 301 nm d.u.-da xüsusi udma göstəricisi isə -dır.

Həll olan furagin 100 qr miqdarında poroşokda və 0,05 qr-lıq kapsullarda buraxılır. 1 %-li məhlulu yanıqlarda işlənir.

**Furaltadon - Furaltadone**

**(Furazolinum)**



5-(4-morfolinilmetil)-3-(5-nitrofurfurilidenamin)-oksazolidon-2

Yaşılımtıl-sarı rəngli, xırda kristal poroşokdur. Suda və spirtdə çox az həll olur.

Istifadəsi furadoninlə eynidir. 0,05 qr dozada tabletlərdə (N:20 və 40) buraxılır.

**Xinifuril – Chinifurilum**



N- (5-dietilaminpentil-2)-2[2'-(5'' – nitrofuril

- 2'')-vinil]-4-xinolinkarboksamid

Yaşılımtıl-sarı rəngli amorf poroşokdur. Suda praktik həll olmur, spirtdə çox az həll olur.

Antibakterial təsirə malikdir. Qram-müsbət və qram-mənfi, o cümlədən antibiotiklərə qarşı rezistent olan mikroorqanizmlərə təsir edir.

0,5% -li məlhəm (30 qr və 100 qr) formasında buraxılır.

**Nifuratel – Nifuratel**

**(Macmiror)**



5-[(metiltio) metil]-3-[(1E)-(5-nitro-2-furil)

metilenamin]-1,3 oksazolidin-2-OH

Antibakterial, antifunqal və antiprotozoy fəallığa malikdir. Təsiri xinifurillə eynidir. 200 mq dozada tablet formasında buraxılır. **Makmiror** kompleks (Macmiror complex)-vaqinal şam (tərkibi 500 mq nifuratel və 200 000 BV nistatin) və vaqinal krem (1 qr-da 100 mq nifuratel və 40000 BV nistatin vardır) formasında buraxılır.

**Nifuroksazid - Nifuroxazide**

**(Enterofuryl)**



4-hidroksi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)-metilen]benzhidrazid

Mədə-bağırsaq infeksiyalarında, qram-müsbət və qram-mənfi bakteriyalara təsir edir. Bu preparatın sitostatik təsiri də vardır.

100 mq dozada kapsul və 5 ml-də 200 mq suspenziya formasında buraxılır.

**BENZOFURAN TÖRƏMƏLƏRİ**



O

furan benzofuran

Tibb təcrübəsində benzofuran törəmləri olan dərman maddələrindən amiodaron və qrizeofulvin istifadə olunur.

**Amiodaron – Amiodarone**

**(Cordarone)**

O

I

I

O

C

H

2

C

H

2

N

C

2

H

5

C

2

H

5

H

C

l

.

C

O

C

4

H

9

1

2

3

4

5

6

1

2

3

M.k.681,18

[2-butil-3-benzofuranil]-[4-(2-dietilaminetoksi)-

-3,5-diyodfenil] keton-hidroxlorid

Amiodaron molekulunda benzofuran nüvəsindən başqa iki yod atomu olan fenil radikalı və iki alifatik zəncir də vardır.

Ağ kristal poroşokdur. Suda və metanolda az, etanolda orta, metilenxloriddə isə asan həll olur. Ərimə temperaturu 159-163 0C-dir.

**Eyniliyinin təyini**

1) Preparatın nümunə kütləsi sınaq şüşəsinə yerləşdirilir üzərinə kalium-bixromat və qatı sulfat turşusu əlavə olunur; sınaq şüşəsi difenilkarbazidin sirkə turşusundakı məhlulu ilə isladılmış filtr kağızı ilə örtülür. Filtr kağızı bənövşəyi-qırmızı rəngə boyanır; reaksiya nəticəsində difenilkarbazon əmələ gəlir:

C

O

H

N

H

N

N

H

5

H

6

C

N

H

5

H

6

C

C

O

H

N

N

N

5

H

6

C

N

H

5

H

6

C

2) Xloridlərə məxsus reaksiya aparılır.

3) UB-spektrofotometriya: preparatın metanolda olan 0,002%-li məhlulunun optik sıxlığı spektrofotometrdə 242 və 270 nm d.u.-da təyin edilir: nisbəti 2,92-3,22 arasında olmalıdır.

1. IQ-spektroskopiya üsulu: preparatın 4000-400 sm-1 sahələrdə kalium-

bromiddə çəkilmiş spektri standart nümunənin spektri ilə eyni olmalıdır.

1. NTX üsulu ilə: tədqiq olunan və standart amiodaronun xromatoqramları

əsas ləkənin rənginə və intensivliyinə görə eyni olmalıdır.

1. YEMX üsulu ilə: amiodaron və onun standart nümunəsinin saxlanma

müddəti eyni olmalıdır.

**Təmizliyinin təyini**

Yodidlərin qatışığı fotokolorimetriya üsulu ilə 420 nm d.u.-da, turş mühitdə kalium-yodat məhlulu ilə təsir etdikdən sonra preparat və standart məhlullarının udma intensivliyinə görə təyin olunur. Quruluşca yaxın birləşmələrin (0,5%-dən çox olmamalıdır) və (2-xloretil)-dietilaminin (0,2 %-dən çox olmamalıdır) qatışıqları NTX üsulu ilə yoxlanılır. Qalıq həlledicilər olan aseton (0,5 %-dən çox olmamalıdır) və metilen-xlorid (0,01 %-dən çox olmamalıdır) QMX üsulu ilə təyin olunur.

**Miqdarı təyini**

1. Neytrallaşma (alkalimetriya) üsulu ilə aparılır. Preparatın 0,01 M

xlorid turşusu və etanol qarışığında olan məhlulu 0,1 M NaOH məhlulu ilə titrlənir. Ekvivalent nöqtə potensiometrlə müəyyən edilir. Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur (T=0,06818 qr/ml).

Amiodaron-əsas ∙ HCl + NaOH → Amiodaron-əsas + NaCl + H2O

1. YEMX üsulu ilə aparılır.

Antianginal və antiaritmik maddədir (Bu maddələr haqqında ətraflı məlumat dərsliyin I hissəsində (səh 538) verilmişdir). Stenokardiya tutmalarında və miokard infarktında tətbiq olunur.

0,2 qr dozada tabletlərdə və 5 %-li məhlulu 3 ml miqdarında inyeksiya

üçün buraxılır.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, +25-dən yüksək olmayan temperatur şəraitində, işıqdan qorunmaqla saxlanılır.

**QrizeofulvinGriseofulvin**

**(Fulcin, Lamoryl, Sporostatin)**



7 xlor-2',4,6-trimetoksi-6'-metilqrizen-2'-dion-3,4'

Qrizeofulvinin kimyəvi quruluşun əsasını heterotsiklik sistem - qrizan təşkil edir. Qrizan 2,3-dihidrobenzofuran və onunla ikinci vəziyyətdə kondensləşmiş tsikloheksandan ibarətdir.



Qrizefulvin-antibiotikdir, *Penicillium nigricans griseofulvum* göbələkləri tərəfindən sintez olur.

Qrizeofulvin suda və efirdə praktik həll olmur, etanol, aseton və butilasetatda az, dimetilformamiddə isə asan həll olur. Ağ və ya sarımtıl-ağ rəngli, xırda dispers kristal poroşokdur. Ərimə temperaturu 218-2240C, xüsusi fırlatma göstəricisi [] = +355 – +3660-dir (dimetilformamidlə olan 1% məhlulu üçün).

**Eyniliyinin təyini**

1. IQ-spektroskopiya üsulu: preparatın 3300-680 sm-1 sahələrdə kalium-

bromiddə çəkilmiş spektri standart nümunənin spektri ilə eyni olmalıdır.

1. NTX üsulu ilə (amiodarona bax)
2. YEMX üsulu ilə təyin olunur.
3. UB-spektrofotometriya: qrizeofulvinin etanolda məhlulu 231 nm və 291

nm d.u.-da maksimum udma verməlidir.

1. Qrizeofulvinin qatı sulfat turşusunda olan məhlulu kalium dixromat ilə

tünd- qırmızı rəng əmələ gətirir.

1. Qrizeofulvinin asetonda olan 1%-li məhlulu filtr kağızı üzərində civə-

kvars lampanın təsiri altında mavi-yasəməni rəngli flüoressensiya verir.

1. Qrizeofulvinin spirtli məhlulunu 0,2 qr natrium-bisulfit və 2 ml natrium-

hidroksid məhlulu ilə qaynayanadək qızdırdıqda limonu-sarı rəng alınır. Bu məhlulun üzərinə qatı xlorid turşusu və maqnezium poroşoku əlavə etdikdə sarı-qəhvəyi rəngə keçən sarı rəng əmələ gəlir. Rəngli birləşmə amil spirti ilə çıxarış olunur.

**Təmizliyinin təyini**

1. YEMX üsulu ilə UB-detektorlu xromatoqrafda 0,56 - 0,57, 0,87 -

0,88 və 1,09 - 1,10 nisbi saxlama müddətlərinə malik olan spesifik qatışıqlar təyin olunur. Hərəkətli faza su - asetonitril - buzlu asetat turşusundan (49:45:1) ibarətdir. Detektrləşmə 291 nm dalğa uzunluğunda aparılır. Qatışıqların ümumi miqdaı 2%-dən çox olmamalıdır.

Mikrobioloji təmizliyə aid yoxlamalar da aparılır.

**Miqdarı təyini**

1. YEMX ilə aparılır (hərəkətli faza: su-asetonitril-tetrahidrofuran

(60:35:5)). Detektrləşmə 254 nm dalğa uzunluğunda, qrizeofulvinin metanolda olan və standart nümunəsinin məhlulu ilə müqayisəli aparılır.

1. BF-ya görə Spektrofotometriya üsulu ilə (291 nm d. u.; həlledici – susuz

etanol; E=686 aparılır.

1. Fotometriya üsulu ilə (4 amin-2',5'–dimetoksi-benzanilid əsasında

diazonium duzu ilə) aparılır.

1. Luminessensiya üsulu ilə aparıla bilər.

Funqisid vasitə kimi istifadə olunur. 0,125 qr dozada tabletlər və ya 2,5 %-li liniment (10%-li suspenziya) şəklində buraxılır. Patogen göbələklər tərəfindən törənən dermatomikozların müalicəsində də istifadə olur.

**Griseofulvine forte** preparatı poroşok şəklində təyin olunur.

**Grimelan** adlı məlhəmin (qrizeofulvin, mentol, kamfora və salisil turşusu)

tərkibində verilir.

Preparat B siyahı üzrə, 250C-dən yuxarı olmayan temperaturda, işıqdan

qorunmaqla möhkəm bağlı qablarda saxlanılır.