Mühazirə 4

Mövzu 4: İndol törəmələri. Serotonin, yohimban, lizergin turşusu, ezerolin törəmləri.

**İNDOL TÖRƏMƏLƏRİ**

Indol molekulu pirrol və benzol nüvələrindən ibarət kondensə olunmuş sistemdir:



pirrol indol (benzpirrol)

İndol törəmələri aşağıdakı qruplara bölünür:

**İNDOL TÖRƏMƏLƏRİ**

**Ezerolin törəməsi**

Fizostiqmin və sintetik analoqu

Neostiqmin-metilsulfat

**İndolilalkilaminlər**r

**Alloioximban törəmələri**

**Karbazol törəmələri**

**Erqolin törəmələri**

1) Erqometrin-maleat

2) Metilerqometrin-maleat

3) Niserqolin

4)Erqotamin-tartrat

5) Dihidroerqotamin-mezilat

6) Bromkriptin-mezilat

7)Dihidroerqokristin-mezilat

l-triptofan

Serotonin-adipinat

İndometasin

Sumatriptan

Tropisetron

Arbidol

Ondansetron

vinposetin

Reserpin

İoximbin-

hidroxlorid

Sekurinin və Strixinin qrupu alkaloidlər

Strixnin-nitrat

Sekurinin-nitrat

**İndolilalkilaminlərin törəmələri**

Bu qrupa aid maddələrdən tibb təcrübəsi üçün əhəmiyyətli olan triptofan, serotonin-adipinat, indometasin, sumatriptan və arbidol kimi nümayəndələri göstərmək olar. Indometasindən başqa göstərilən bütün maddələr indol törəmələri olmaqla bərabər, molekulda alkilamin qrupları da vardır. Indolmetasin molekulunda amin qrupu olmasa da, kimyəvi quruluşca triptofanın bənzəridir.

Göstərilən indol törəməli dərman maddələrindən triptofan və indometasin üzvi turşular, digərləri isə üzvi əsasların duzlarıdır. Indolilalkilamin törəməli bəzi dərman maddələrinin molekulunda kükürd atomuna malik alifatik radikal (arbidol, sumatriptan) və yaxud mürəkkəb efir qrupları (tropisetron, arbidol) vardır.

**L-Triptofan-L-Tryptophan**

N

H

C

H

2

C

H

N

H

2

C

O

O

H

*L*-2-Amin-3-indolilpropion turşusu

Preparat əvəzolunmaz aminturşu olub mikrobioloji üsul ilə alınır. Orqanizmdə onun biosintezi antranil turşusu (*o*-aminbenzoy turşusu) ilə *L*-serinin kondensasiyası nəticəsində baş verir.

C

H

N

H

2

C

O

O

H

2

H

C

O

H

*L*-serin

Triptofan mikrobioloji və ya kimyəvi üsulla aşağıdakı sxem üzrə sintez olunur:

 -indolaldehid hippur turşusu



L-triftofan ağ və ya zəif sarı rəngli kristal poroşokdur. Suda və xlorid turşusu məhlulunda az həll olur, efirdə praktik həll olmur. Ərimə temperaturu 293-2950C-dir (parçalanma ilə).

**Eyniliyinin təyini**

1) Preparatın xüsusi fırlatması 30-32,50-dir (suda 1%-li məhlulu).

2) Preparatın qatı xlorid turşusu və metanoldakı məhlulu *p*-dimetilaminbenzaldeh ilə tünd bənövşəyiyə keçən qırmızı-bənövşəyi rəng verir (yohimbinə bax).

3) Ninhidrinlə aminturşulara xas olan reaksiyanı verir qızdırdıqdan sonra göy-bənövşəyi rəng alınır

4) UB-spektrofotometriya: preparatın suda məhlulu 280 nm d. u.-da maksimum udma verir.

**Miqdarı təyini**

1) Susuz titrləmə üsulu. Preparatın n.k. buzlu asetat turşusu və qarışqa turşusu qarışığında həll edib, 0,1 M perxlorat turşusu ilə titrləyirlər (indikator – bənövşəyi kristal). Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur.

2) Spektrofotometriya üsulu (4-cü eynilik təyininə bax). Paralel olaraq standart nümunə məhlulunun optik sıxlığı təyin olunur (maks 280 nm).

3) Formol titrləmə üsulu. Alifatik aminturşuların miqdarı təyini üçün istifadə olunan reaksiyaya əsasən aparılır.

Preparat digər aminturşularla birlikdə parentral qidalanma üçün vena daxilinə tətbiq olunur.

Preparat +30-yə qədər temperatur şəraitində saxlanır.

**Serotonin-adipinat – Serotonine Adipinate** və

**Meksamin – Mexaminum**

N

H

O

R

C

H

2

C

H

2

N

H

2

**Serotonin** (R=H; 5-Oksitriptamin) adipin turşulu HOOC–(CH2)4–COOH duz; **meksamin** (R=CH3 5-Metoksitriptamin) isə xlorid turşulu duz formasında buraxılır.

Serotanin biogen amin olub orqanuzmdə L-triptofandan əmələ gəlir:

*triptofan → 5 - oksitriptofan – serotonin – serotonin - adipinat*

**Alınması**

Serotoninin çoxsaylı sintez üsulları məlumdur. Lakin iqtisadi cəhətdən səmərəli üsul serotoninin triptofan əsasında sintezidir. Əvvəlcə triptofan molekuluna 5-ci vəziyyətə hidroksi qrup daxil olunur, sonra dekarboksilləşmə aparılır:



triptofan

 diazobirləşmə



Adipin turşusu əlavə etdikdə serotonin-adipinat alınır.

Serotonin-adipinat ağ və ya zəif sarıyaçalar kristal poroşokdur. Suda həll olur, spirtdə orta həll olur. Ərimə temperaturu 175-1800C-dir.

Meksamin ağ və ya zəif saryaçalar kristal poroşokdur. Suda asan, spirtdə orta həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) Adipin turşusuna aid yoxlama. Quru sınaq şüşəsində serotonin-adipinat kristallarını rezorsin və qatı sulfat turşusu ilə qırmızı-qəhvəyi ərinti əmələ gələnə kimi qızdırırlar. Soyutduqdan sonra NaOH məhlulu ilə qələviləşdirirlər, 20-30 ml su əlavə edirlər; bənövşəyi-qırmızı rəngli (kəhraba turşusunda narıncı-sarı) və sarı - yaşıl fluoressensiyalı məhlul alınır (adipinil və ya suksinil fluoresseinin alınması; (suksinil – kəhrəba turşusunun qalığıdır)):

C

H

2

C

H

2

C

H

2

C

O

O

H

C

H

2

C

O

O

H

H

2

S

O

4

-

H

2

O

C

H

2

C

H

2

C

H

2

C

C

H

2

C

O

O

O

O

H

O

H

2

r

e

z

o

r

s

in

-2H2O

adipin turşusu adipin aldehidi

O

H

O

H

C

C

H

2

H

C

O

C

2

H

C

O

2

H

C

N

a

O

H

O

O

H

O

C

H

2

2

H

C

2

H

C

C

2

H

C

O

O

N

a

O

adipinil-fluoressein

1. Meksaminin 0,002%-li suda məhlulu 275±2 nm d. u.-da maksimum udma

verir;

1. Meksaminin suda məhlulu xloridlərə məxsus reaksiya verir.

4) Serotonin adipinat, sulfat turşusu iştirakı olduqda formaldehid məhlulu və vanilinlə purpuru qırmızı, benzoy və salisil aldehidi (oksibenzaldehid) ilə yaşıl, para-dimetilaminbenzal-dehidlə göy rəng verir.

5) Serotonin-adipinat qələvi mühitdə diazonium duzları ilə qırmızı-qəhvəyi rəngli azoboya verir:

S

e

r

o

t

o

n

i

n

+

N

N

S

O

2

O

H

+

C

l

NaOH



6) Serotonin-adipinatın 0,01 M xlorid turşusunda olan məhlulu 322 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir (). Bu göstəriciyə əsasən spektrofotometriya üsulu ilə onun miqdarı təyini aparılır.

7) Serotonin-adipinat ninhidrinlə qırmızı boyanma, pikrin turşusu ilə narıncı-qırmızı çöküntü – pikrat verir.

8) Serotoninlə birləşmiş adipin turşusunu ayırmaq və təyin etmək məqsədilə preparatın 10%-li sulu məhlulu üzərinə qatı xlorid turşusu əlavə olunur; 10 dəqiqədən sonra çöküntü halında ayrılan adipin turşusunun ərimə temperaturu 149-153 olmalıdır.

**Miqdarı təyini**

1. Hər iki preparatın miqdarı təyini susuz titrləmə və spektrofotometriya

üsulları ilə aparılır. Serotonin adipinatın susuz titrləmə ilə miqdarının təyinində həlledici kimi buzlu astat turşusu, meksamində isə formiat turşusu götürülür. Titrləmə 0,1 M perxlorat turşusu ilə aparılır (indikator - bənövşəyi kristal). Serotonin adipinatda paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur.

Meksamində titrləmə sarı rəngə kimi aparılır.

1. Meksaminin spektrofotometriya ilə miqdarının təyinində preparatın və

standart nümunənin suda və 0,1 M xlorid turşusunda (3:1) olan 0,002%-li məhlullarının optik sıxlıqları 275 nm d. u.-da ölçülür.

1. Serotonin adipinatın miqdarı təyini differensial spektrofotometriya üsulu

ilə (həlledici – dimetilformamid, 290 nm d. u.) aparılır.

Serotonin-adipinat hemostatik vasitə kimi müxtəlif patoloji hallarda hemorragiya sindromunu aradan qaldırmaq üçün işlənir. Kapilyarların davamlılığını artırır və qanaxmanı azaldır. Qanaxmalarda venaya və əzələyə vurulur. 1%-li məhlulu ampullarda buraxılır. Meksamin, serotoninin sintetik analoqudur. Belə ki, periferik damarları daraldır, daxili üzvlərin saya əzələlərinin yığılmasına səbəb olur və sedativ təsir göstərir.

Şüa xəstəliyinin profilaktikasında və müalicəsində tətbiq olunur. 0,05 qr-lıq tabletlərdə buraxılır.

Preparatlar tünd rəngli şüşə qablarda, işıqdan qorunmaqla saxlanır.

**İndometasın – İndometacin**

**(Metindol)**

N

C

H

2

C

O

O

H

C

H

3

C

O

3

H

C

O

C

l

1

2

3

4

5

1-(*para*-xlorbenzoil) 5-metoksi-2-metilindol-

3-asetat turşusu

M.k. 357,8

**Alınması**

İndometasinin sintezi **p-**metoksifenilhidrazinlə 3-asetilpropion turşusunun metilatının kondensləşməsi nəticəsində aparılır; əmələ gələn indolilsirkə turşusunun efirini hidroliz edib, p-xlorbenzoilxloriddə asilləşdirirlər:

 p-metoksifenil-hidrazin indolilsirkə turşusunun metil efiri



*p-*

Ağ kristal poroşokdur. Suda həll olmur, qələvilərdə həll olur. Ərimə temperaturu 158-1620C-dir.

**Eyniliyinin təyini**

1) Suda məhlulu NaOH təsirindən tez itən sarı rəng verir.

2) Preparatın bərabər miqdarda metanolda və pH-ı 7,2 olan fosfat buferindəki 0,002-0,0025%-li məhlulu 318 nm d.u.-da maksimum udma verir.

3) Karboksil qrupuna əsasən indometasin Cu2+ və Fe3+ ionları ilə həllolmayan kompleks birləşmələr, amid qrupuna görə hidroksam reaksiyasını, 5-ci vəziyyətdəki metoksi qrupla əlaqədar olaraq Marki reaktivi ilə arilmetan boyasının alınması reaksiyasını verir.

**Miqdarı təyini**

1. Spektrofotometriya üsulu ilə aparılır. İndometasinin pH-ı 3,2 olan fosfat

buferi və metanol qarışığındakı (1:1) 0,002%-li məhlulunun optik sıxlığı 318 nm d. u.-da ölçülür (193). Indometasin kapsullarında həlledici kimi metanoldan istifadə olunur.

1. YEMX üsulu ilə aparılır. Detektrləşmə 254 nm d.u.-da, hesablamalar

standart indometasin nümunəsinə əsasən aparılır.

1. Neytrallaşma (alkalimetriya) üsulu ilə aparılır. Preparatın n.k. asetonda

həll edilir və 0,1M natrium-hidroksid məhlulu ilə titrlənir; indikator-fenolftaleindir.

Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur.

Qeyri steroid təbiətli iltihab əleyhinə maddədir. Drajelərdə, tabletlərdə və kapsullarda 0,025, 0,075 və 0,1 qr, həmçinin 10%-li məlhəmi 40 qr miqdarında buraxılır. **İndovazin** – gel **(İndovasin)** adlı preparat formasında da buraxılır və onun tərkibində əlavə olaraq **Troksevazin** (rutin əsasında yarımsintetik törəmə) olur.

Preparat otaq temperaturu şəraitində saxlanır.

**Sumatriptan - Sumatriptan**

**(İmiqran)**

.

C

H

2

C

H

2

N

C

H

3

C

H

3

N

H

C

H

2

S

O

O

N

H

3

H

C

C

O

O

H

C

H

2

C

H

2

C

O

O

H

3-[2-(dimetilamin) etil]-N-metilindol-

-5-metansulfonamid-suksinat

Ağ kristal poroşokdur. Suda və fizioloji məhlulda asan həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) UB-spektrofotometriya: preparatın və standartın 0,1 M xlorid turşusundakı məhlulları 200-360 nm d. u.-da maksimum udma verirlər.

2) İndol nüvəsinə məxsus reaksiyaları aparırlar (yohimbinə bax).

3) Serotonin-adipinatda olan 1-ci eynilik təyini reaksiyasını verir (adipin turşusuna aid yoxlama).

**Miqdarı təyini**

YEMX ilə aparılır, hərəkətli faza: asetonitril və fosfat buferi (pH=6.0-8.0) məhlulu (20:80).

Sumatriptan-suksinat serotoninin quruluş analoqudur. Miqren əleyhinə təsir göstərir. Başağrısını, ürək bulanmasını, qusmanı azaldır. 0,05 və 0,1qr-lıq tabletləri, 1-2 %-li məhlulları 0,5 ml şpisdə və erosol formasında buraxılır.

Preparat +30-yə qədər temperature şəraitində saxlanır.

**Arbidol – Arbidol**



6-brom-5-hidroksi-1-metil-4-dimetilaminmetil-2-feniltiometilindol-3-karbon turşusunun etil efiri hidroxlorid, monohidrat

Ağ və ya zəif sarı rəngli kristal poroşokdur. Suda praktik həll olmur, xloroformda az həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1. Üçlü azotun təyini. Arbidol və limon turşusunun quru qarışığını sirkə

anhidridi ilə alov üzərində qızdırdıqda qırmızı - qəhvəyi rəng əmələ gəlir.

1. 1-ci eyniliyin təyini reaksiyasından sonra qalan qalığı suda həll

edirlər, filtrləyirlər və arbidol molekulunda brom və kükürd atomlarının varlığı nəticəsində əmələ gələn bromidlər və sulfatlara aid reaksiyalar aparılır:





1. Preparatı nitrat turşusu ilə işlədikdən sonra alınan filtrat xloridlərə aid

reaksiya verir.

**Miqdarı təyini**

1. Sususz mühitdə titirləmə üsulu. Həlledici kimi sirkə anhidridi ilə

qarışqa turşusu qarışığı, titrant – 0,1M HClO4, indikatorbənövşəyi kristal istifadə olunur.

Virus əleyhinə vasitədir, A və B qrupundan olan qrip viruslarının təsirini inhibə edir və orqanizmin viruslara qarşı müqavimətini artırır. 0,1; 0,05 və 0,025 qr dozalarda tabletlərdə buraxılır.

Preparat möhkəm bağlı qablarda üzrə saxlanılır.

**Rezerpin və ona oxşar alkaloidlər**

Tibb təcrübəsində bu qrupa daxil olan alkaloidlərdən rezerpin, yoximbin, aymalin və dərman maddələri kimi istifadə olunur.

Ilanvari rauvolfiya – *Rauwolfia serpentina* Benth (*Apocynaceae* – kəndikçiçəklilər fəsiləsi) bitkisinin köklərində 40-dan artıq alkaloid təbiətli maddə vardır. Bu alkaloidlərdən bəziləri sedativ və hipotenziv (rezerpin, ressinnamin) təsirə, bəziləri (yoximbin, rauvolfin, serpaqin) isə adrenolitik təsirə malikdirlər.

**Rezerpin – Reserpine**

**(Rausedyl)**

N

H

N

O

C

O

O

C

H

3

O

C

H

3

O

C

H

3

O

C

H

3

C

O

O

3

H

C

O

3

H

C

A

B

C

D

E

1

2

3

4

5

6

7

8

9

1

0

1

1

1

2

1

3

1

4

1

5

1

6

1

7

1

8

1

9

2

0

2

1

1-(11,17-dimetoksi-16-karbmetoksi-18-(3',4',5'-trimetoksibenzoil)-oksialloyo-himban və ya 3,4,5-trimetoksibenzoat metilrezerpat

M.k. 608,7

Rezerpin Hindistan, Şrilanka, İndoneziya kimi ölkələrdə bitən ilanvari rauvolfiya (*Rauwolfia serpentina Benth*) bitkisinin köklərindən alınır. *Rauwolfia* *serpentina* kökləri və yarpaqlarından hazırlanan ekstrakt hələ qədim zamanlardan Hindistan xalq təbabətində müxtəlif xəstəliklərdə, o cümlədən ilan sancdıqda istifadə olunur. Bu bitkinin botaniki təsvirini ilk dəfə XVI əsrdə alman həkimi *Leonhard Rauwolf* verdiyi üçün bu cinsdən olan bitkilər onun şərəfinə belə adlandırılmışdır. Alkaloidlər cəmində (2%-ə qədər) rezerpinin miqdarı 10%-ə qədərdir.

Rezerpin 1956-cı ildə R. Vudvord və onun əməkdaşları tərəfindən sintez olunmuşdur. Bu sintezin ancaq nəzəri əhəmiyyəti vardır. Odur ki, rezerpin təbii xammaldanrauvolfiya köklərindən alınır. Bu məqsədlə xammal ammonyak ilə işlənib, efirlə ekstraksiya olunur. Efirli çıxarış qatılaşdırırlır və 2%-li tartarat turşusu ilə işlənir. Sonra tartarat turşulu alkaloid duzları yenidən ammonyakla işlənib alkaloid-əsas formasın keçirilir və dixloretanda həll edilərək adsorbsion xromatoqrafiyanın köməyilə fərdi maddələrə bölünür.

Rezerpin alloyohimban törəməsi olub l-izomerdir, təbiətinə görə rezerpin turşusunun ikiqat (di) esteridir və hidroliz nəticəsində (turşu və ya qələvi iştirakilə) rezerpin turşusu, 3,4,5,-trimetoksibenzoy turşusu və metil spirti verir. Rezerpin turşusu molekulunun əsasını pentatsiklik yoximban sistemi təşkil edir ki, o da aşağıdakı göstərilən həlqələrdən əmələ gəlir: AB-indol; CD-dehidroxinolizidin; E-tsikloheksan; ABC-hidrogenləşmiş karbolin:



rezerpin turşusu

O

C

H

3

O

C

H

3

O

C

H

3

C

O

O

H

+

3,4,5-trimetoksibenzoy turşusu

Tibb təcrübəsində rezerpin əsasın sol (L) izomeri istifadə olunur.

Rezerpinin kimyəvi quruluşu ilə neyroleptik və hipotenziv fəallığı arasında sıx əlaqə vardır. Belə ki, molekulunda 11-ci vəziyyətdə metoksi qrupu olmayan bəzi alkaloidlər farmakoloji təsirinə görə rezerpinə oxşar olsalar da, fəallığına görə ondan zəifdirlər. Rezerpin molekulunda trimetoksibenzoy turşusu qalığının ester şəklində varlığı onun neyroleptik və sakitləşdirici təsirini qüvvətləndirir.

Rezerpin ağ və ya sarı narın kristal poroşokdur. Buzlu asetat turşusunda və xloroformda asan həll olur; suda, spirtdə və efirdə çox az həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

Preparatın eyniliyinin təyini məqsədilə oksidləşmə və kondensasiya reaksiyalarından istifadə olunur. 1,0 qr narın əzilmiş tabletin poroşokunu 20 ml xloroformla 3-5 dəq müddətində çalxalayıb, xloroform ilə isladılmış filtr kağızından çini kasaya süzürlər. Xloroformu su hamamı üzərində quru qalıq alınana kimi qovurlar. Qalığı iki yerə bölərək aşağıdakı reaksiyaları aparırlar:

1) Qalığın bir hissəsinə 0,2 ml vanilinin qatı xlorid turşusundakı məhlulunu əlavə edirlər; 2 dəqiqə ərzində çəhrayı rəng əmələ gəlir (yohimbinə bax).

2) Qalığın digər hissəsini 2 ml 95%-li spirtdə həll edirlər, 1 ml 0,25 M sulfat turşusu məhlulu və 0,5 ml 0,1 M NaNO2 məhlulu əlavə edirlər; 1-2 dəqiqə sonra yaşıl fluoressensiya əmələ gəlir. Buna səbəb rezerpin molekulunda metoksi qrupun varlğına əsasən nitrozorezerpinin (bəzi ədəbiyyatlarda 3,4-dehidrorezerpinin) əmələ gəlməsidir (karbolin törəməsi):

R

e

z

e

r

p

i

n

N

N

N

O

-

2

H

O

3

H

C

A

B

C

D

v

ə

y

a

N

N

+

O

3

H

C

A

B

C

D

3

4

NaNO2; H2SO4

nitrozorezerpin 3,4-dehidrorezerpin

3)Narın əzilmiş 2-3 tabletin poroşokunu 10-15 ml xloroformla

çalxalayıb xloroform ilə isladılmış kiçik filtr kağızından çini kasaya süzürlər və həlledicini quru qalıq alınana kimi buxarlandırırlar. Qalığı 0,005 qr para-dimetilaminbenzaldehid və 0,2 ml buzlu asetat turşusu ilə qarışdırır, üzərinə 0,2 ml H2SO4 əlavə edirlər; yaşıl rəng alınır. Sonra 1 ml buzlu asetat turşusu əlavə edirlər; rəng qırmızıya keçir.

1. UB-spektrofotometriya: preparatın etanolda olan 0,002%-li məhlulu 268

nm d.u.-da maksimum udma verməlidir.

1. Preparatın xüsusi fırlatması -1130-dən1220-yə qədər olmalıdır

(xloroformda olan 1%-li məhlulu).

1. BF-ya əsasən İQ-spektroskopiya ilə təyin olunur. Preparat və standart

rezerpinin İQ-spektrləri eyni olmalıdır.

**Təmizliyinin təyini**

Preparatın spirtdə olan 0,002%-li məhlulu 268 nm dalğa uzunluğunda 0,55-ə yaxın, 288-295 nm dalğa uzinluğunda isə 0,34-ə yaxın optik sıxlığa malik olmalıdır.

**Miqdarı təyini**

Susuz titrləmə ilə aparılır. 0,01 M HClO4 ilə titrlənir (indikator – bənövşəyi kristal; T=0,006087 qr/ml). Həlledici olaraq xloroform götürülür. Titrləmə göy-yaşıl rəngə kimi aparılır. Rezerpinin ekvimolekulyar nisbətdə (1:1) hidroxlorid əmələ gətirməsini nəzərə alaraq, titrləməni spirtli mühitdə 0,1M xlorid turşusu ilə də aparmaq olar (indikator-metil qırmızı):

C33H40O9N2 + HCl C33H40O9N2HCl

Rezerpin hipotenziv, neyroleotik və sedativ təsir göstərir. 0,1 və 0,25 mq-lıq tabletlərdə; 0,1 və 0,25 %-li məhlulları 1 ml miqdarında inyeksiya üçün buraxılır. “A” siyahısında saxlanılır.

Tərkibində rezerpin olan kombinə edilmiş preparatlar (**adelfan, adelfan-ezidreks, adelfan ezidreks K, brinerdin, kristepin, neokristepin, trirezid K, sinepres, antihipertonin, triniton, asenozin, normatens, fensidreks H** və b.) və ilan rauvolfiyası köklərindən alınan alkaloidlər məcmusu (**raunatin, rauvazan**) olan preparatlar tibb təcrübəsinə daxil edilmişdir.

Preparat möhkəm bağlı narıncı rəngli şüşə qablarda, işıqdan qorunmaqla sərin yerdə saxlanılır.

**Aymalin – Ajmaline**

**(Gilurytmal)**



M.k. 326,43

Aymalin ağ və ya zəif sarıyaçalar kristal poroşokdur. Suda çox az, spirtdə orta həll olur (aymalinin asetat və hidroxlorid duzları suda asan həll olur).

**Eyniliyinin təyini**

1) Preparat indol törəmələrinə məxsus reaksiyaları verir (yohimbinə bax).

2) Preparatın kristallarını çini kasada qatı nitrat turşusu ilə isladırlar; albalı-qırmızı rəng alınır.

3) Aymalinin metanolda olan 0,002%-li məhlulu 247±1 nm və 294±1 nm d. u.-da maksimum udma verir.

4) Vanilinin qatı xlorid turşusundakı məhlulu ilə çəhrayı-bənövşəyi, xlorlu su ilə al-qırmızı, hidrogen-peroksid məhlulu ilə sarı yasəməni rəng verir.

5) Aymalinin xüsusi fırlatması +1390 ilə +1480 arasında olmalıdır (xloroformda olan 1%-li məhlul).

**Miqdarı təyini**

Susuz titrləmə ilə aparılır.

Preparatın n.k. asetonda həll edib perxlorat turşusunun metanolda olan 0,1 M məhlulu ilə çəhrayı rəngə kimi titrləyirlər (indikator – timol göyü; T=0,03264 qr/ml).

Aritmiya əleyhinə maddədir. 0,05 qr-lıq tabletlərdə və 2,5%-li məhlulu 2 ml miqdarında inyeksiya üçün buraxılır. **Pulsnorma** adlı kombinəedilmiş preparatın tərkibinə daxildir.

**Yohimbin – Yohimbine**

**(Yohimbine Hydrochloride)**

N

H

N

2

1

2

0

1

9

1

8

1

7

1

6

1

5

A

B

C

D

E

1

2

3

4

5

6

7

8

9

1

0

1

1

1

2

1

3

1

4

C

O

O

3

H

C

O

H

\*

\*

\*

H

C

l

.

M.k. 354,4

17 α-Hidroksiyohimban-16α karbon

turşusu metil efirinin hidroxloridi

Yohimbin, Cənubi Afrikada yayılmış *Corinante yohimbe* ağacının yarpaq və qabığından alınan alkaloiddir. Yohimbinin əsasını yohimban nüvəsi [indol(AB) + dehidroxinolizidin(CD)] və ya hidrogenləşmiş β-karbolin (ABC) təşkil edir:



(allo) yohimban

Yohimbin molekulunun 3, 15 və 20-ci vəziyyətlərində üç asimmetrik karbon atomları vardır. Odur ki, dörd cüt antipod əmələ gətirən səkkiz stereoizomerin mövcudluğuna imkan yaranır.

Yohimbin molekulunun 3-cü və 15-ci vəziyyətlərdə H atomları, 16-cı vəziyyətdə  (karboksimetil) qrupu, 17-ci vəziyyətdə isə - OH qrupu -konfiqurasiyaya malikdirlər.

Yohimbin ağ iynəvari kristallardır, işıq və havanın təsirindən saralır. Suda həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

Yohimbin β-karbolin törəməsi olduğu üçün bu reaksiyaları verir:

1) Preparata qatı asetat turşusu, kalium-bixromat kristalları və qatı sulfat turşusu ilə təsir etdikdə bənövşəyi rəng alınır, bir qədər sonra rəng çirkli-qəhvəyiyə keçir.

2) β-karbolin qatı sulfat turşusunda olan məhlulu dəmir 3-xloridin fosfat turşusundakı məhlulu ilə göy rəng verir. Sonra qatı sulfat və nitrat turşularının qarışığını əlavə edirlər; rəng sarı-yaşıla, sonra isə sarıya keçir.

3) Preparat Vitali-Moren reaksiyasını verir (aromatik nüvə). 0,01 qr preparatı çini kasada 1 ml qatı nitrat turşusu ilə isladıb su hamamında quru qalıq alınanan kimi buxarlandırırlar. Qalığın üzərinə bir neçə damcı kalium-hidroksidin spirtdə olan 0,5 M məhlulunu və 0,05 ml aseton əlavə edirlər; bənövşəyi rəng əmələ gəlir; qalıqda rəng itir (atropin-sulfata bax).

4) İndol törəmələri, fenollar və karbonil qrupu ilə yanaşı yerləşmiş metilen qrupu olan maddələr ilə bəzi aldehidlər (benzaldehid, qlioksal turşusu, para-dimetilaminbenzaldehid, vanilin) qüvvətli turş mühitdə rəngli məhsullar əmələ gətirirlər. Odur ki, preparat benzaldehidin mütləq spirtdə olan məhlulu (1:4) ilə qatı sulfat və ya xlorid turşusu təsirindən əvvəl tünd-qəhvəyi, sonra isə albalı-qırmızı rəng verir. Belə təyinatda oksidləşdirici kimi bəzən qatı sulfat turşusu mühitində dəmir (III)-xloriddən də istifadə edilir; nəticədə göy rəng alınır. Bu sınağı 2 və 3-cü vəziyyətlərdə əvəzediciləri olmayan indol törəmələri verir. Odur ki, **yohimbin** və **rezerpin** də bu sınağı verir, çünki təyinat zamanı yohimbin nüvəsinin B-C halqasındakı əlaqə qırılır və indol nüvəsində 2-ci vəziyyət sərbəstləşir. Göstərilən reaksiya nəticəsində alınan məhsulun rəngi maddənin quruluşundan və reaksiyanın aparılma şəraitindən asılıdır.

a) indol nüvəsi ilə benzaldehid, vanilin və para-dimetilaminbenzaldehid arasındakı reaksiyaları bu sxemlərlə göstərmək olar:

1

2

3

N

H

N

C

O

H

-

H

2

O

N

C

H

[

O

]

N

H

C

H

O

**R**

Vanilinlə reaksiyada son məhsul:

C

H

**R**

O

O

C

H

3

*Para*-dimetilaminbenzaldehidlə reaksiyada son məhsul:

C

H

**R**

N

(

C

H

3

)

2

+

C

l

v

ə

y

a

H

S

O

4

b) indol ilə qlioksal turşusu arasında reaksiya:

N

N

H

H

H

H

C

C

O

O

O

H

H

-

H

2

O

N

H

C

H

C

O

O

H

N

H

N

H

C

C

O

O

H

N

5) Yohimbinin xüsusi fırlatması +990 ilə +1050 arasında olmalıdır (suda olan 1%-li məhlulu).

**Miqdarı təyini**

1) Turşu qalığına əsasən neytrallaşma (alkalimetriya) üsulu ilə aparılır.

Preparatın suda məhluluna fenolftaleinə görə neytrallaşdırılmış spirt əlavə edib 0,02 M NaOH məhlulu ilə çəhrayı rəngə kimi titrləyirlər (indikator fenolftalein; T=0,007088 qr/ml).

2) Kompleksonometriya üsulu (yohimbin tabletləri üçün verilmişdir). 1,0 qr-a yaxın narın əzilmiş tabletlərin poroşokunu 50 ml həcmi olan ölçülü kolbaya yerləşdirib, üzərinə 30 ml su əlavə edərək 10-15 dəqiqə saxlayırlar. Sonra 10 ml Marme reaktivi əlavə edir, məhlulun həcmini su ilə ölçüyə çatdırırlar, işin ardını və hesablanmasını vinposetin tabletlərində olduğu kimi aparırlar (T=0,00708 qr/ml).

Yohimbin əsasən onurğa beyinin funksiyasını və reffekslərini tənzim edən preparatlara aiddir. O, asanlıqla MSS-ə keçərək arterial təzyiqi, ürək döyüntülərini və hərəkət aktivliyini artırır, tremor (əsmə) törədir. Ereksiyanın nevrogen pozulmasında işlənir. 0,005 qr-lıq tabletlərdə buraxılır.

Farmakoloji təsirinə görə yohimbinə oxşar maddələrdən biri də **Sildenafil-sitrat** – Sildenafil Citrate (**Viaqra**) adlı preparatdır.

O

N

C

H

3

N

C

3

H

7

N

N

H

O

C

2

H

5

N

3

H

C

N

S

O

O

1

2

3

4

5

6

7

1

2

3

4

5

6

C

H

2

C

C

H

2

C

O

O

H

C

O

O

H

O

H

C

O

O

H

.

1-[[3-(6,7-Dihidro-1-metil-7-okso-3-propil-1H-pirazolo[4,3-α]

pirimidin-5-il) 4-etoksifenil]sulfonil]piperazin-sitrat

Sildenafil əvvəlcə ürək-damar vasitəsi kimi təklif edilmiş, lakin kifayət qədər səmərəli olmamışdır. Bununla yanaşı həmin preparatı qəbul edən kişi cinsindən olan xəstələrdə əlavə təsir kimi cinsi aktivliyin (potensiyanın), ereksiyanın artması müşahidə olunmuşdur. Bu istiqamətdəki məqsədyönlü araşdırmalar nəticəsində **“Viaqra”** və bənzər ticarət adları altında preparatlar tibbdə tətbiqini tapmışdır. Sildenafil tsiklik quanozil-monofosfatın parçalanmasını zəiflədir və beləliklə də onun damargenəldici təsirini uzadaraq ereksiyanı gücləndirir.

Preparat erksiyanın pozulmasında, impotensiyada işlənir, 0,025; 0,05 və 0,1 qr dozalarda tabletlərdə buraxılır.

**Erqolin törəmələri Erqoalkaloidlər və onların törəmələri**

**(ÇOVDAR MAHMIZI ALKALOİDLƏRİ)**

Indol törəmələrinə XX əsrin əvvəllərində Çovdar mahmızı (*Clavicepitaceae*) fəsiləsindən olan çovdar mahmızı (*Claviceps purpurea*) göbələyindən alınan bir qrup alkaloidlər də aiddir. Çovdar mahmızı kisəli göbələklər (*Ascomycetes*) sinfinə aid olub, becərilən dənli bitkilərdə parazitlik edən göbələyin qışı keçirmək üçün olan formasıdır. Bu alkaloidlər erqoalkaloidlər adlanır və çovdar mahmızında 30-dan artıq nümayəndələri vardır. Erqolin alkaloidlərinin kimyəvi quruluşunun əsasını kondensə olunmuş erqolin sistemi təşkil edir:

 

Erqolin Erqoalkaloidlərin ümumu quruluşu

Erqolin tetratsiklik quruluşa malik olub, indol (AB) və xinolin (CD) nüvəsindən ibarət sistemdir. Erqoalkaloidlərin molekulunun əsasını lizergin turşusunun amidi təşkil edir.

Erqoalkaloidlər və onların sintetik oxşarları yüksək optik fəallığa malik maddələrdir. Bu maddələrin optik fəallığı molekulda bir neçə asimmetrik karbon atomunun varlığı ilə əlaqədardır.

Erqoalkaloidlərin kimyəvi quruluşu qələvi ilə hidroliz məhsullarıının tədqiqi nəticəsində müəyyən olunmuşdur. Belə ki, sol izomerlərin hidrolizi nəticəsində lizergin turşusu, sağ izomerlərin hidrolizi zamanı isə izolizergin turşusu əmələ gəlir. Bundan başqa *l*-fenilalanin, *d*-prolin, *l*-leysin, *l*-valin aminturşuları, həmçinin də piroüzüm turşusu, dimetil piroüzüm turşusu və aminpropanol da ayrılır. Bütün bu göstərilənlər erqoalkaloidlərin molekulunun heterotsiklik sistem və polipeptiddən ibarət olduğunu təsdiq edir.

Erqoalkaloidlərin kiməvi quruıluşca ən sadə nümayəndələri 1918-ci ildə alınan erqometrin qrupu alkaloidləri (I): erqometrik və onun sağ izomeri olan oxşarıerqometrinindir. Bu alkaloidlər lizergin (izolizergin) turşusunun *β*-propanolamidin izomerləridir. Erqoalkaloidlərin ikinci qrupu (II) erqotamin və erqotoksin yarımqruplarına bölünür (cədvəl...).

 

1. (II)

**İkinci qrupa (II) aid erqoalkaloidlərin radikalları**  Cədvəl

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Optik izomerlər | | | | Əvəzedicilər | |
| Sol izomerlər | | Sağ izomerlər | | R1 | R2 |
| 1. Erqotamin yarımqrupu | | | |  |  |
| Erqotamin | | | Erqotaminin | CH3 |  |
| Erqozin | | | Erqozinin | CH3 |  |
| 1. Erqotoksin yarımqrupu | | | |  | |
| Erqokristin | Erqokristinin | | |  |  |
| Erqokriptin | Erqokriptinin | | |  |  |
| Erqokornin | Erqokorninin | | |  |  |

Tibb təcrübəsində təbii erqoalkaloidlərlə bərabər onların yarımsintetik oxşarları və sintetik törəmələri də istifadə olunur. Götərilən dərman maddələri kimyəvi quruluşlarına görə 2 qrupa bölünür:

a) lizergin tuşusu amidinin törəmələri: erqometrin-maleat, metilerqometrin-maleat və niserqolin;

b) peptid erqoalkaloidlər və onların sintetik oxşarları: erqotamin-hidrotartrat, dihidroerqotamin-mezilat, bromkriptin-mezilat və dihidroerqokristin-mezilat.

Tibbdə təbii (erqometrin, erqotamin, erqokriptin, erqokristin) və yarımsintetik (metilerqometrin, dihidroerqotamin, dihidroerqotoksin, dihidroerqokriptin) erqoalkaloidlər tətbiq olunur. Onlar müxtəlif duzlar formasında: tartrat, maleat, metansulfonat (mezilat) buraxılırlar.

Bu qrupa daxil olan və tibbdə işlənən preparatlar uşaqlıq əzələsinə stimullaşdırıcı təsir göstərir. Uşaqlığın atoniyası ilə əlaqədar baş verən uşaqlıq qanaxmalarında geniş işlənirlər.

Bundan əlavə, onlar MSS-i sakitləşdirir, maddələr mübadiləsini ləngidir. Taxikardiyanı azaldır, miqrendə yaxşı effekt göstərir.

Lizergin turşusu amidi törəmələrinin orqanizmə yanaşı təsiri də vardır. Belə ki, onlar eşitmə və görmə ilə əlaqədar hallüsinasiya, toxumaların qidalanmasının və psixikanın müvəqqəti pozulmalarına səbəb olur. Belə təsir lizergin turşusunun dietilamidində (LSD-25) daha güclüdür.

***Erqometrin-maleat – Ergometrine Maleate***

***Erqotamin-tartrat – Ergotamine Tartrate***

***Erqotamin-hidrotartrat və ya Ergotamine Hidrotartrate***



*Ergometrin-maleat-Ergometrine Maleate*

*(Lizergin turşusunun β-propanol-amidi, maleat)*



Erqotamin-tartrat

Erqometrin və metilerqometrin malein turşulu (Erqometrine Maleate, Metilergometrine Hydrotartrate) erqotamin isə (Ergotamine Hydrotartrate,) hidrotartrat duz formasında buraxılır.

Erqolin törəmələri müxtəlif çalarlı (sarı, qəhvəyi) ağ kristal poroşokdurlar. Erqometrin-maleat suda çətin, etanolda az həll olur, efir və xloroformda praktik həll olmur. Erqotamin-tartrat etanolda az həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) Erqometrinin suda məhlulu mavi fluoressensiya verir və bromlu suyu rəngsizləşdirir.

2) Erqometrinin suda, erqotaminin isə 1%-li çaxır turşusundakı məhlulu *para*-dimetilaminbenzaldehid məhlulu ilə 5 dəqiqə ərzində tünd göy rəng verirlər (indol törəməsi).

3) Erqometrinin xüsusi fırlatması +500 ilə +560 arasında, erqotaminin xüsusi fırlatması isə -1500 ilə -1600 arasında olmalıdır (erqometrinin suda olan 1%-li, erqotaminin isə xloroformda olan 0,7%-li məhlulları).

4) Erqotamini eyni həcmdə buzlu asetat turşusu və etilasetat qarışığında həll edirlər. Həmin məhlulun bir hissəsi üzərinə qatı sulfat turşusu əlavə edirlər; qırmızıyaçalar mavi rəng alınır. Dəmir 3-xlorid məhlulu əlavə etdikdə qırmızıyaçalar rəng itir, mavi rəng daha aydın olur (indol törəməsi).

5) Erqoalkaloidlərlə birləşmiş turşulara (malein, çaxır, metilsulfonat (mezilat) və s.) aid yoxlamalar aparılır. Malein turşusu barium karbonatın 2%-li məhlulu ilə duru xlorid turşusunda həll olan ağ çöküntü əmələ gətirir:



6) UB-spektrofotometriya: Erqometrin-maleatın suda məhlulu 311 nm d.u.-da maksimum, 269 nm d.u.-da minimum udma, erqotamin-tartratın etanol və xlorid turşusu qarışığında olan məhlulu isə 318±1 nm d. u.-da maksimum udma verir. Odur ki, onların miqdarının təyinlərini də spektrofotometriya ilə aparmaq olar.

7) İQ-spektroskopiya: preparatların İQ-spektrləri standart nümunənin İQ-spektri ilə eyni olmalıdır.

**Miqdarı təyini**

1. Susuz titrləmə üsulu aparılır (təyinat erqotamin və erqometrin üçün

verilmişdir). Nümunə kütləni buzlu asetat turşusu ilə asetat anhidridi qarışığında (20:10) həll edir və 0,01 M perxlorat turşusu ilə titrləyirlər (indikator – bənövşəyi kristal); erqometrin (M.k.441,5) üçün T=0,004415 qr/ml, erqotamin (M.k.1313,44) üçün T=0,006567 qr/ml.

Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur.

1. UB-spektrofotometriya üsulu ilə aparılır (eyniliyinin təyinində 6-cı

reaksiyaya bax).

1. Erqometrin-maleatın dərman formalarında miqdarı təyini YEMX üsulu

ilə aparılır.

Erqometrin və erqotamin Azərbaycan Respublikasının ərazisində dövriyyəsi məhdudlaşdırılan prekursorların siyahısına daxildir.

Mamalıq-ginekoloji təcrübədə müxtəlif səbəblərdən baş verən uşaqlıq qanaxmalarında tətbiq olunurlar. Uşaqlıq əzələsinə təsir edərək onun tonusunu və yığılma qabiliyyətini artırırlar. Erqometrinin 0,2 mq-lıq tabletləri, 0,02%-li məhlulu 0,5 və 1ml miqdarında ampullarda buraxılır.

Erqotamin, erqometrində olduğu kimi işlənir. Erqotamin 1mq-lıq tabletlərdə, 0,05%-li məhlulu 1 ml miqdarında ampullarda və 0,1%-li məhlulu 10 ml flakonlarda buraxılır. Preparatlar möhkəm bağlı qablarda +10-dən yüksək olmayan temperatur şəraitində, işıqdan qorunmaqla saxlanır.

**Metilerqometrin-maleat-Methylergometrine Maleate**



Lizergin turşusunun 3-butanolamidi, maleat

Suda asan həll olur.

Preparatın analizinə aid sınaqlar erqometrində olduğu kimi aparılır.

**Təmizliyinin təyini**

NTX üsulu ilə digər alkaloidlərin qatışıqları yoxlanılır.

Erqometrində olduğu kimi işlənir. Əsasən doğuşdan və abortdan sonrakı qanaxmalarda təyin olunur. Metilerqometrin-maleat 0,125 mq-lıq tabletlərdə və 0,02%-li məhlulu ampullarda 1 ml miqdarında buraxılır.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, işıqdan qorunmaqla quru və sərin yerdə saxlanır.

**Niserqolin-Nicergoline**

**Dasovas, Ergotop, Varsan)**



1,6-dimetil-8β-(5'-bromnikotinoiloksimetil)

-10α-metoksierqolin

Niserqolin ağ və ya zəif sarıyaçalar ağ rəngli, iysiz, kristal poroşokdur. Suda praktik həll olmur, etanolda və xloroformda həll olur. Ərimə temperaturu 134-136 oC-dir. Xüsusi firlatması +20-dən +23o-ə qədərdir (xloroformda 4%-li məhlulu).

Preparatın analizinə dair sınaqlar erqometrində verilən üsullarla aparılır.

Niserqolin erqoalkoloidlərin sintetik oxşarıdır. α-adrenoblokator olaraq spazmolitik və miorelaksant təsir göstərir. Beyin qan dövranının kəskin və xroniki çatışmazlığında, o cümlədən insultda,miqrendə və damarların trombozunda 0,01 q dozada tabletləri, eləcə də 0,004-0,008 qr dozada əzələdaxilinə və venaya təyin olunur.

**Dihidroerqotamin-mezilat-Dihydroergotamine Mesilate**

**(Ditamin, Vasogin)**



Dihidroerqotamin-mezilat ağ və ya zəif sarıyaçalar ağ rəngli poroşokdur. Suda və etanolda asan, xloroformda az həll olur. Xüsusi fırlatması -16,7-dən

-22,7-yə qədərdir (pH-ı 4,4- 5,4 olan sulu məhlulu).

Preparatın analizi erqometrində göstərilən üsullarla yerinə yetirilir.

Təbii erqoalkoloidlərin yarımsintetik oxşarıdır. α-adrenoblokator təsirə malikdir, ona görə də periferik damarları genişləndirərək arterial təzyiqi aşağı salır. 0, 0025q dozada tabletlər, 0,1-0,2%-li məhlulları ampullarda buraxılır.

**Bromokriptin-mezilat-Bromocriptine Mesilate**

**Aberginum, Pravidel)**



2-brom-α-erqokriptin metansulfonat

Bromkriptin-mezilat ağ və ya bozumtul-qəhvəyiyəçalar ağ rəngli kristal poroşokdur, zəif səciyyəvi iyə malikdir. Hiqroskopikdir. Etanolda həll olur, xloroformda çox az həll olur. Xüsusi fırlatması +95-dən +1050-yə qədərdir, (metanol-metilen xlorid qarışığında olan 1%-li məhlulu).

Preparatın analizi erqometrində verilən üsullarla yerinə yetirilir.

Erqokriptinin yarımsintetik oxşarı olub, dofamin reseptorlarının spesifik aqonistidir. Sonsuzluqda, yumurtalıqların funksiyasının endokrin pozğunluqlarında, kişilərdə akromeqaliya, parkinsonizm və s. xəstəliklər zamanı təyin olunur. 0,0025 qr dozada tabletlər və ya 0,005 və 0,1 qr dozalarda kapsul formasında istifadə olunur.

Preparat +5 0C-dən yüksək olmayan temperatur şəraitində, işıqdan qorunmaqla saxlanılır.

**Fizostiqmin və ona oxşar təsirli sintetik preparatlar**

Bu qrupa aid dərman maddələrindən fizostiqmin və neostiqmini göstərmək olar. Bu qrupa daxil olan dərman maddəsi – fizostiqmin uzun müddət ərzində tibb təcrübəsində effektli antixolinesteraz vasitə kimi istifadə olunurdu. Effektiv farmakoloji təsirinə, eləcə də dünyanın əksər ölkərəində, o cümlədən keçmiş SSRİ –də xammal ehtiyatının olmadığına görə fizostiqminin kimyəvi quruluşu və orqanizmə təsiri arasındakı ələqənin öyrənilməsinə aid bir sıra tədqiqatlar aparılmışdır. Sübut olunmuşdur ki, fizotiqminin hidroliz məhsulu olan ezerolin fizioloji fəal maddə deyildir. Bu fakt onu söyləməyə imkan verir ki, fizostiqminin farmakoloji təsiri metiluretan qrupu ilə əlaqədardır. Müəyyən olundu ki, əgər metiluretan qrupu ezerolindən daha sadə quruluşlu fenollarla birləşirsə, onun fəallığı itmir. Fenolların karbamin efirlərinin çoxsaylı nümayəndələrinin sintezi və tədqiqi nəticəsində yüksək farmakoloji fəallığa malik olan aşağıdakı ümumi formula məxsus *m*-dimetilaminfenol törəmələri müəyyən olundu:



Kimyəvi quruluşuna görə fizostiqminə yaxın olan (R1=H; R2=CH3) ən fəal maddə aşkar olundu, lakin məhlullarının sabit olmadığına görə praktik əhəmiyyət kəsb etmədi. Farmakoloji fəallığına görə göstərilən maddədən nisbətən zəif, lakin daha sabit birləşmədimetiluran törəməsi olan (R1=CH3; R2=CH3) neostiqmin- metilsulfat (prozerin) hal-hazırda tibb təcrübəsində müvəffəqiyyətlə istifadə olunur.

**Fizostiqmin-salisilat-Physostigmine salicylate**

**Eserini salicylas-Physostigminum Salicylicum**

O

C

H

3

N

C

H

3

H

C

H

3

N

C

O

C

H

3

N

C

O

O

H

O

H

.

M.k. 413,5

Fizostiqmin və yaxud ezerin Qərbi Afrikada bitən zəhərli fizostiqma və yaxud kalabar paxlaları–*Physostiqma Venenosum* Balf. (fəs: paxlalılar*Fabaceae*) bitkisinin toxumlarında 0,05-0,3%-ə qədər vardır. Fizostiqmin kimyəvi təbiətinə görə ezerolin ilə metilkarbamin turşusunun (metiluretan qrupu) verdiyi esterdir. Preparat qələvili hidroliz nəticəsində parçalanaraq ezerolin, metilamin və natrium-karbonat əmələ gətirir.

F

i

z

o

s

t

i

q

m

i

n

H

2

O

N

a

O

H

+

2

H

N

C

H

3

N

C

H

3

N

C

H

3

C

H

3

O

H

+Na2CO3

Ezerolin

Preparat rəngsiz prizmatik kristallardır. Suda (1:100), spirtdə (1:12) həll olur, efirdə çox az həll olur. Ərimə temperaturu 184-1870 C-dir. İşığın və havanın təsirindən oksidləşərək qırmızı rəng alır (rubrezerin):

E

z

e

r

o

l

i

n

[

O

]

C

H

3

N

C

H

3

C

H

3

N

O

O

rubrezerin

**Eyniliyinin təyini**

1) Preparatı NH3 məhlulu ilə buxarlandırdıqda göy rəngli qalıq (ezerin mavisi) alınır. Onu spirtdə həll etdikdə də məhlul göy rəngli olur, məhlulu asetat turşusu ilə turşulaşdırdıqda qırmızı rəng və fluoressensiya müşahidə olunur. Su ilə durulaşdırdıqda fluoressensiya artır.

2) Salisil turşusunu təyin etmık üçün preparatın suda məhluluna FeCl3 məhlulu əlavə edirlər; bənövşəyi rəng əmələ gəlir.

3) Xüsusi fırlatması -910-yə qədər olmalıdır (suda 1%-li məhlulu).

**Miqdarı təyini**

Neytrallaşma (alkalimetriya) üsulu ilə aparılır.

Preparatın n.k. fenolftaleinə görə neytrallaşdırılımış 10 ml spirt və 5 ml xloroform qarışığında həll edib 0,1 M NaOH məhlulu ilə çəhrayı rəngə kimi titrləyirlər (indikator – fenolftalein; T=0,04135 qr/ml):

F

i

z

o

s

t

i

q

m

i

n

-

s

a

l

i

s

i

l

a

t

+

N

a

O

H

f

i

z

o

s

t

i

q

m

i

n

-

ə

s

a

s

+

H

2

O

+

C

O

O

N

a

O

H

Fizostiqmin antixolinesteraz və miotik maddədir. Göz damcıları (0,25-1%-li) və məlhəmi (0,2-0,25%); 0,25% fizostiqmin və 1% pilokarpindən ibarət qarışıq qlaukomada yaxşı effekt göstərir. Preparat sinir-əzələ xəstəliklərində, bağırsaqların parezində (yüngül iflic) işlənir. Bu məqsədlə qalantamin, oksazol, prozerin, kalimin, aseklidin daha geniş işlənirlər. Preparat poroşok formasında buraxılır.

**Neostiqmin-metilsulfat – Neostigmine Methylsulfate**

**(Proserinum)**



N-(meta-Dimetilkarbamoiloksifenil)-

trimetilammonium-metilsulfat

M.k.334,39

**Alınması**

Preparat dimetilanilin əsasında aşağıdakı sxem üzrə sintez olunur:



*m-*

*m-*





dimetilamin qarışqa

turşusunun xloranhidridi

meta-dimetilamin-

fenolyat natrium

O

N

C

H

3

C

3

H

C

H

3

C

H

3

N

C

O

(

C

H

3

)

2

S

O

4

d

i

m

e

t

i

l

-

s

u

l

f

a

t

Neostiquin-

metilsulfat

meta - dimetilaminfenolun

dimetilkarbamin esteri

Prozerin iysiz, acı dadlı, ağ kristal poroşokdur. Hiqroskopikdir. İşıqda tədircən çəhrayı rəng alır. Suda çox asan, spirtdə, xloroformda asan, efirdə isə praktik həll olmur. Ərimə temperaturu 144-1490-dir.

**Eyniliyinin təyini**

1) Preparatın 5-10 ml inyeksiya məhlulunu çini kasada quru qalıq alınana kimi buxarlandırırlar. Qalığı 2-3 ml qatı nitrat turşusunda həll edib qaynayana kimi qızdırırlar. Soyudulmuş məhlula 3-5 ml su və 1 ml BaCl2 məhlulu əlavə edirlər; ağ çöküntü alınır:

O

N

C

H

3

C

3

H

C

H

3

C

H

3

N

C

O

P

r

o

z

e

r

i

n

+

2

H

2

O

H

N

O

3

2

C

H

3

O

H

+

H

2

S

O

4

+

H2SO4 + BaCl2 → BaSO4↓ + 2HCl

2) Çini kasada 3-5 ml preparatın inyeksiya məhlulu üzərinə 5 damcı 30%-li NaOH məhlulu əlavə edib tor üzərində quru qalıq alınana kimi buxarlandırırlar. Hidroliz nəticəsində ayrılan metilamini səciyyəvi iynə, alınan *m*-dimetilaminfenolu isə azoboyanın alınması reaksiyasına əsasən təyin edirlər. Quru qalığa 2 damcı 1%-li sulfanil turşusu, 2 damcı NaNO2 məhlulları və 5 damcı duru xlorid turşusu əlavə edirlər; qırmızı-narıncı rəng (azoboya) əmələ gəlir:

P

r

e

p

a

r

a

t

+

4

N

a

O

H

N

a

2

C

O

3

+

N

a

2

S

O

4

+

2

C

H

3

O

H

+

N

H

3

H

C

3

H

C

+

N

C

H

3

C

3

H

O

H

N

C

H

3

C

3

H

O

H

N

N

S

O

2

O

H

C

l

+

+HCl

N

C

H

3

C

3

H

O

H

N

N

S

O

2

O

H

azoboya

(qırmızı-narıncı)

3) 5 ml preparataın sulu məhluluna 3 damcı 0,05 M yod məhlulu əlavə edirlər; qəhvəyi çöküntü alınır (prozerin-poliyodid).

4) 1 ml preparatın üzərinə 2-3 damcı KMnO4-in 0,02 M məhlulu, 2 ml xloroform-aseton (3:1) qarışığı əlavə edib çalxalayırlar; xloroform təbəqəsində (aşağı) çəhrayı-bənövşəyi rəng müşahidə olunur.

5) İnyeksiya məhlulunun pH-ı 5,9-7,5 arasında olmalıdır.

6) UB-spektrofotometiya: preparat 260 və 266 nm d. u.-da iki maksimum udma verir.

7) İQ-spektroskopiya: preparatın İQ-spektrləri standart nümunənin İQ-spektri ilə eyni olmalıdır.

**Təmizliyinin təyini**

Preparatın suda məhlullarının qeyri-sabit olduğunu nəzərə alaraq, 0,5%-li məhlulunda 294 nm d.u.-da işıq udan qatışıqlar yoxlanılır; optik sıxlıq 0,15-dən çox olmamalıdır.

**Miqdarı təyini**

Bir neçə üsulla aparılır.

1) Keldal üsulu (üzvi birləşmələrdə azotun təyini). Prozerinin qələvili hidrolizi nəticəsində əmələ gələn dimetilaminin 0,01 M xlorid turşusu ilə neytrallaşmasına əsaslanır (indikator – metil qırmızısı; T=0,003344 qr/ml).

P

r

o

z

e

r

i

n

+

4

N

a

O

H

N

a

2

C

O

3

+

N

a

2

S

O

4

+

2

C

H

3

O

H

+

N

H

3

H

C

3

H

C

+

N

C

H

3

C

3

H

O

H

N

H

3

H

C

3

H

C

+

H

3

B

O

3

-

H

2

O

N

H

2

3

H

C

3

H

C

+

B

O

2

H

C

l

-

H

B

O

2

N

H

2

3

H

C

3

H

C

+

C

l

Reaksiyanın gedişatın dimetilamin tetrahidroksiboratın əmələ gəlməsi ilə göstərmək olar:

B(OH)3 + H2O H[B(OH)4]



Qəbuledicidə olan maddəni 0,1 M xlorid turşusu məhlulu ilə titrləyirlər:



2) Yodometriya üsulu (əksinə titrləmə): 0,05 M yodun artığı 0,1 M Na2S2O3 məhlulu ilə titrlənir (indikator – nişasta; T=0,005573 qr/ml; E.k.=)

Prozerin + 3I2 → prozerin ∙ 3I2

I2 + 2Na2S2O3 → 2NaI + Na2S4O6

Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur.

3)Spektrofotometriya üsulu ilə aparılır.

Prozerin, fizostiqminin sintetik oxşarı olub, antixolinesteraz maddədir və kurareyə oxşar təsirli preparatların antaqonistidir. Göz təcrübəsində 0,5%-məhlulu təyin olunur. Bağırsaqların və sidik kisəsinin atoniyasında (boşalma) işlənir. 0,015 qr miqdarında tabletlərdə və 0.05%-li məhlulu inyeksiya üçün 1 ml buraxılır. Miasteniya nevritlərdə daxilə və ya dərialtı 1ml qədər 0,05% məhlulu istifadə olunur.

Preparat işıqdan qorunan quru yerdə saxlanılır.

**Strixnin və təsirinə görə ona oxşar preparatlar**

**Strixnin-nitrat – Strychnine Nitrate**

**(Strychninum nitrricum)**

E

N

A

B

D

F

C

G

O

N

1

9

9

O

H

N

O

3

.

M.k.397,43

Burada A halqası aromatik xassəli olub asanlıqla nitrolaşır. DF halqası – hidroxinolin, EF halqası indolizidin nüvəsidir. Ona əsası xassə verən 19-cu vəziyyətdəki N atomudur. 9-cu vəziyyətdəki N atomu laktam rabitəsini əmələ gətirir. C-nüvəsi laktamdır.

Strixnin Asiya qitəsinin tropik ölkələrində yayılmış *Strychnos nux Vomica* *L*-qusdurucu hindqozunun (qarğabükən) əsas alkaloididir. Onun toxumlarında 2-3% miqdarda alkaloid cəmi vardır ki, bunun da əsasını strixnin və brusin təşkil edir. Strixnin ilk dəfə 1918-cı ildə fransız əczaçıları Pelletye və Kaventu tərəfindən həmin bitkidən alınmışdır. Onun sintezi Vudvord (ABŞ) tərəfindən aparılmışdır.

Preparat rəngsiz, parlaq, iynəvari kristal və ya ağ kristal poroşokdur. Suda və spirtdə az, qaynar suda asan həll olur. Efirdə praktik həll olmur.

**Eyniliyinin təyini**

İnyeksiya üçün 0,1 %-li məhluluna verilmişdir.

1) 2 ml preparatı çini kasada su hamamı üzərində quru qalıq alınana kimi buxarlandırırlar. Qalığın üzərinə 10 damcı qatı sulfat turşusu və bir neçə kalium-bixromat kristalı əlavə edirlər. Çini kasada ehtiyatla tərpətdikdə tez itən bənövşəyi və göy zolaqlar əmələ gəlir.

2) 2 ml preparatı çini kasada su hamamı üzərində quru qalıq alınana kimi buxarlandırırlar. Qalığın üzərinə bir neçə damcı difenilamin məhlulu əlavə edirlər; göy rəng əmələ gəlir (nitrat ionu).

3) 2 ml preparat çini kasada su hamamı üzərində quru qalıq alınana kimi buxarlandırırlar. Qalığın üzərinə bir neçə damcı qatı nitrat turşusu əlavə edib yenidən quru qalıq alınana kimi buxarlandırırlar. Qalığı KOH-in spirtdəki məhlulu ilə islatdıqda qırmızı-bənövşəyi rəng alınır (Vitali-Moren reaksiyası; aromatik nüvəyə aid olub, reksiyanın kimyası atropində göstərilmişdir).

4) 0,1%-li məhlulunun pH-ı 3,0-3,7 arasında olmalıdır.

**Miqdarı təyini**

Neytrallaşma (alkalimetriya) ilə aparılır. Təyinat nəticəsində əmələ gələn strixnin-əsası həll etmək üçün spirt götürülür. Titrləmə 0,02 M NaOH məhlulu ilə yerinə yetirilir (indikator – fenolftalein; T=0,007948 qr/ml).

Strixnin-nitrat MSS-ni oyadır və orqanizmi tonusa gətirir. Bununla yanaşı ürəyin, skelet əzələlərinin fəaliyyətini və mübadilə proseslərini artırır. Preparatın 0,1%-li məhlulu inyeksiya üçün buraxılır. Qusdurucu hindqozunun quru ekstraktı (0,005-0,01 qr verilir) və tinkturası (15 damcı qəbul edilir) vardır.

Strixnin birdəfəlik yüksək dozası 0,002 qr, gündəlik dozası 0,005 qr-dır.

Strixnin “A” siyahısında saxlanılır.

**Sekurinin-nitrat – Securinini nitras**

**(Securininum)**

N

O

C

O

H

N

O

3

.

M.k.280,28

Sekurinin alkaloidi ilk dəfə 1954-cü ildə rus alimləri V.İ.Muravyova və A.İ.Bankovski tərəfindən Uzaq Şərqdə bitən Sekurineqa bitkisinin (*Securinega suffriticosa Pall.*) cavan budaqlarından alınmışdır. Sekurinində beşüzvlü lakton halqası vardır, odur ki, qələvilərdə həll olur və lakton halqasının açılması nəticəsində duz əmələ gətirir; turşular təsirindən yenidən ilkin əsas alınır.

Ağ, zəif çəhrayıyaçalar kristal poroşokdur. İşıq təsirindən çəhrayı rəngə keçir, suda həll olur, spirtdə az həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) 0,3 qr narın əzilmiş tabletlərin poroşoku 3 ml su ilə çalxalayıb süzürlər. 1 ml filtrata 1-2 damcı silisium-volframat turşusu məhlulu və ya Mayer reaktivi əlavə edirlər; çoxlu çökünta alınır.

Sekurinin-nitrat + H8[Si(W2O7)6]∙nH2O →

→ HNO3 + sekurinin ∙ H8 [Si(W2O7)6] ∙ H2O↓

2) Filtratın qalan hissəsini çini kasada buxarlandırırlar və üzərinə bir neçə damcı difenilamin məhlulu əlavə edirlər; göy rəng əmələ gəlir (nitrat ionu).

**Miqdarı təyini**

Neytrallaşma (alkalimetriya) üsulu ilə aparılır və titrləmə zamanı əmələgələn sekurinin əsası həll etmək üçün xloroform götürülür. 0,05 M NaOH məhlulu ilə titrlənir (indikator fenolftalein; T=0,01401qr/ ml).

Preparat strixninə oxşar təsir göstərir, lakin fəallığı strixninə nisbətən zəifdir, bununla belə strixnindən 10 dəfə toksikdir. 0,002 qr-lıq tabletlərdə, 0,4%-li məhlulu 20 ml flakonda və 0,2 %-li məhlulu 1 ml miqdarında i/ü buraxılır.

“A” siyahısında saxlanılır. Birdəfəlik yüksək dozası 0,005 qr, sutkalıq – 0,015 qr-dır.

**Vinblastin – Vinblastine (**Rosevinum; Vincaleukkoblastine**) və**

**Vinkristin – Vincristine** (Oncovin, Oncocristin)



**R** = - CH3 – vinblastin (rozevin) M.k.909,0

**R** = - CHO – vinkristin (onkovin) M.k.923,0

Hər iki maddə qıfotu (*Vinca rosea L.*) və Katarantus (*Catharanthus roseus L*.) növlərindən alınan alkaloidlərdir, sulfat duzları halında işlənirlər.

Vinblastin və vinkristin ağ və ya ağ sarıyaçalar narın kristal poroşokdur. Hiqroskopik və işığa qarşı həssasdırlar. Suda asan həll olur, spirtdə praktik həll olmurlar.

**Eyniliyinin təyini**

Reaksiyalar vinkristin üçün verilmişdir, lakin 1-ci və 3-cü təyinatları vinblastin də verir.

1) Preparatın İQ spektri standart vinkristinin İQ spektrinə uyğun olmalıdır.

2) Vanilinin qatı xlorid turşusunda olan məhlulu ilə narıncı rəng verir.

3) Preparatın suda məhlulu sulfatlara məxsus reaksiyanı verir.

4) Aldehidlərə məxsus reaksiyaları verir (Felinq mayesini və gümüş-nitratın ammonyakdakı məhlulunu reduksiya edir).

**Miqdarı təyini**

Spektrofotometriya üsulu ilə aparılır. 0,01 qr preparatı 500 ml metanolda həll edib optik sıxlığını 297 nm d. u.-da ölçürlər ().

Hər iki preparat sitostatik maddələrdir. Şiş əleyhinə aktivliyə malikdirlər. Kəskin leykozlarda və müxtəlif onkoloji xəstəliklərdə tətbiq olunurlar.

Vinkristin 0,5 və 1 mq, Vinblastin isə 5 və 10 mq miqdarında flakonlarda və ya ampullarda buraxılır.

**Karbazol törəmələri**

Karbazol (dibenz pirrol) iki benzol nüvəsi ilə kondensə olunmuş pirroldan ibarət heterotsiklik sistemdir:



N

H

7

9

8

1

2

3

4

5

6

indol karbazol

Karbazol qıfotu *(Vinca L.)* cinsinə aid bitki növlərinin tərkibində olan bir sıra alkaloidlərin quruluşunun əsasını təşkil edir. *Vinca minor L.-* kiçik qıfotu və *Vinca erecta* Rgl.- düzqalxan qıfotu növlərinin yerüstü hissələrində olan *devinkan (vinkamin)* alkaloidi hipotenziv təsirlə bərabər, beyin qan dövranını da fəal yaxşılaşdırır. Bu da həmin alkaloidin yarımsintetik oxşarı olan *vinposetin (Kavinton)* preparatının yaradılması üçün əsas olmuşdur.

Karbazolun sintetik törəmələrindən *ondansetron* hidroxlorid duzu şəklində dərman maddəsi kimi istifadə olunur.

**Vinposetin – Vinpocetine (Cavinton) (I)**

**Vinkamin – Vincaminum (Oxybral, Vincanor) (II)**

N

N

C

2

H

5

C

O

O

5

H

2

C

I

N

N

C

2

H

5

C

O

I

I

O

H

CH3O

H

***Vinposetin Devinkan (Vinkamin)***

apovinkamin turşusununvinkamin turşusunun

etil efiri metil efiri

Vinposetin Qıfotu (Vinca) cinsinə aid bitkilərdən alınan vinkamin alkaloidinin yarımsintetik törəməsidir, ağ kristal poroşokdur. Suda praktik həll olmur, spirtdə həll olur. Ərimə temperaturu 149-1530C, xüsusi fırlatması- +127 +1340-dir (dimetilformamiddə olan 1%-li məhlul).

Vinposetin devinkandan kimyəvi quruluşuna görə apovinkamin turşusunun törəməsi olması ilə fərqlənir:



apovinkamin turşusu

**Eyniliyinin təyini**

1. Vinposetin misalında verilmişdir. Nazik təbəqə üzərində qalxan üsulla

xromatoqrafiya aparılır. Sorbent kimi kizelgel Q, həlledici olaraq xloroform-etanol-benzol (8:2:4) götürülür. Preparatın və Vinposetinin standart nümunəsinin xloroformda olan 0,2%-li məhlulları hazırlanır və yanaşı yoxlanılır.

Xromatoqramma Dragendorf reaktivi ilə aydınlaşdırılır. Xromatoqrammada sarınarıncı rəngli, eyni Rf-ə malik iki ləkə olmalıdır.

2) İQ-spektroskopiya: vinposetinin İQ-spektrində 1720, 1607 və1630 sm-1 sahələrdə udma zonaları olmalıdır.

3) UB-spektroskopiya: vinposetinin metanolda olan məhlulu 202, 229, 274

və 314 nm d.u.-da maksimum udma verməlidir.

**Təmizliyinin təyini**

QMX üsulu ilə vinoposetində qalıq həlledicilər (etanol, etilasetat) daxili

standartla müqayisəli yoxlanılır.

YEMX üsulu ilə kənar qatışıqlar (apovinkamin, etilvinkaminat) yoxlanılır.

**Miqdarı təyini**

1) Spektrofotometriya üsulu. 0,05 qr preparatı (Vinposetin tableti) 50 ml həcmi olan ölçülü kolbada xloroformda həll edib, həcmini xloroformla ölçüyə çatdırırlar. Həmin məhluldan 2 ml götürüb 100 ml həcmi olan ölçülü kolbaya yerləşdirir və həcmini 0,01 M xlorid turşusu ilə ölçüyə çatdırırlar. Paralel olaraq eyni qaydada Vinposetinin standart nümunəsinin məhlulu hazırlanır. Hər iki məhlulun optik sıxlıqlarını spektrofotometrdə 312 nm d. u.-da ölçürlər və hesablama aparırlar.

2) Kompleksonometriya üsulu:

a) Vinposetinin tabletlərinin təyini: 1,0 qr-a yaxın (d.k.) narın əzilmiş tabletlərin poroşoku 50 ml həcmi olan ölçülü kolbaya yerləşdirib üzərinə 10 ml 0,1M xlorid turşusu əlavə edərək 10-15 dəqiqə saxlayırlar. Sonra 10 ml su əlavə edirlər və yenidən 5-10 dəqiqə çalxalayırlar. Məhlula 10 ml Marme reaktivi (1 qr kadmium-yodid və 6 qr kalium yodid 100 qr məhlulda) əlavə edərək məhlulun həcmini su ilə ölçüyə çatdırırlar, möhkəm çalxalayaraq 10-15 dəqiqə saxlayır və külsüz filtrdən quru kolbaya süzürlər. Filtratın ilk 10-15 ml atırlar. Filtratın 25 ml-ə 25 ml su əlavə edib qaynayana qədər qızdırırlar. Sonra üzərinə 15 ml ammonyak bufer məhlulu, 0.1 qr turşulu xrom tünd göyü əlavə edib 0,01 M trilon B məhlulu ilə göy - bənövşəyi rəngə kimi titrləyirlər (T=0,007 qr/ml).

Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur. Vinposetinin bir tabletin orta kütləsində qramlarla maiqdarını aşağıdakı düstura əsasən hesablayırlar:

burada,

V1 – kontrol məhlulun titrlənməsinə sərf olunan 0,01 M trilon B məhlulunun millilitrlərlə miqdarı;

V2 – yoxlanan məhlulun titrlənməsinə sərf olunan 0,01 M trilon B məhlulunun millilitrlərlə miqdarı;

a – preparatın nümunə kütləsi;

b – bir tabletin orta kütləsi.

b) Kavintonun inyeksiya məhlulunun təyini.

Təyinatı aparmaq üçün 6 ampuldan 10 ml miqdarında məhlul götürüb 50 ml həcmi olan ölçülü kolbaya yerləşdirirlər, üzərinə 20 ml su, 10 ml Marme reaktivi əlavə edirlər, məhlulun həcmini su ilə ölçüyə çatdırırlar və işin ardını vinposetin tabletlərində olduğu kimi aparırlar. 1 ml inyeksiya məhlulunda olan kavintonun qramlarla miqdarını aşağıdakı düsturla hesablayırlar:

3) YEMX üsulu ilə aparılır.

4) Susuz titrləmə üsulu ilə. Vinposetinin n.k. buzlu sirkə turşusunda həll edir və 0,1 M HClO4 ilə titirləyirlər (indikator-bənövşəyi kristal).

**Vinposetin** seçici olaraq beyin damarlarını genişləndirərək qan dövranını yaxşılaşdırır, beyinin işemiyaya məruz qalmış sahələrini qanla təchiz edir. Baş gicəllənməsində, insultdan sonra, aterosklerozda, yaddaş zəifliyində işlənir. 0,005 qr-lıq tabletlərdə və 0,5%-li məhlulu 2 ml (10 mq) miqdarında buraxılır.

**Vinkamin (Oksibral)** adı ilə kapsullarda (0,03 qr), 2 ml (0,015 qr) miqdarında inyeksiya üçün, şərbət formasında (5 ml-də 0,01 qr olmaqla) buraxılır və eyni məqsədlərlə işlənir.

Preparatlar işıqdan qorunmaqla otaq temperaturu şəraitində saxlanılır.

**Ondansetron-hidroxlorid-Ondansetron hydrochloride**

**(Zofran, Latran)**

N

C

H

3

O

C

H

2

.

N

N

C

H

3

H

C

l

2

H

2

O

.

4H-karbazol-4-on, 1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-

-imidazol-1-il)metil]-hidroxlorid dihidrat

Ondansetronun tərkibinə 2-metilimidazol qalığı daxildir. Kimyəvi quruluşu və farmakoloji təsirinə görə ondansetron indol törəməsi olan tropisetrone yaxındır.



Ondansetron ağ və ya zəif-sarımtıl kristal poroşokdur. İysizdir. Suda orta, spirtdə az həll olur. Ərimə temperaturu 174-1790C-dir.

**Eyniliyinin təyini**

1) İQ-spektroskopiya: preparatın və standart nümunənin İQ spektrləri eyni olmalıdır.

2) UB-spektrofotometriya: preparatın etanolda məhlulu 246, 265 və 303 nm d.u.-da maksimum udma verir.

3) Preparat xloridlərə məxsus reaksiyanı verir.

4) Ondansetron-hidroxlorid pikrin turşusu ilə pikrat duzu verir.

**Təmizliyinin təyini**

YEMX üsulu ilə kənar qatışıqlar (0,5%-dən çox olmamalıdır) yoxlanılır.

**Miqdarı təyini**

1. Susuz titrləmə üsulu ilə aparılır. Ondansetron-hidroxloridin n.k. qarışqa

turşusu və sirkə anhidridi qarışığında həll edirlər və 0,1 M HClO4 ilə titrləyirlər (indikator – bənövşəyi kristal).

Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur.

1. YEMX üsulu ilə aparılır.

Preparat periferik və mərkəzi serotonin reseptorlarını blokada edir. Tropisetron kimi qusma əleyhinə işlənir. 0,004 və 0,008 qr-lıq tabletləri, 0,2%-li məhlulu 2 və 4 ml inyeksiya üçün buraxılır. Preparat xroniki alkoqolizmin müalicəsində tətbiq olunur.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, işıqdan qorunmaqla, otaq temperaturu şəraitində saxlanır.

**Diazolin – Diazolinum**

**(Mebhydrolin, Omeril)**

N

C

H

2

N

C

H

3

C

6

H

5

1

2

3

4

5

6

7

8

9

1

2

3

4

5

6

7

8

S

O

3

H

2

S

O

3

H

.

3-metil-9-benzil-1,2,3,4-tetrahidrokarbolin-

-naftalin-1,5-disulfonat

Ağ və ya ağ sarıyaçalar kristal poroşokdur. Suda praktik həll olmur.

**Eyniliyinin təyini**

1) 0,1 qr diazolini bölücü qıfda 5 ml su və 3 ml 0,5 M NaOH məhlulu ilə çalxalıyır, sonra 10 ml efir əlavə edib yenidən çalxalıyırlar. Efir təbəqəsini ayırıb su ilə yuyurlar, içərisində susuz natrium-sulfat olan filtrdən süzürlər və efiri qovurlar. Qalığı 400C temperaturda qurudurlar və ərimə temperaturunu təyin edirlər; qalıq 93-970C-də əriməlidir (3-metil-9-benzil-1,2,3,4-tetrahidrokarbolin).

2) 0,01 qr preparatı 2 ml qatı sulfat turşusunda həll edib, üzərinə 0,01 qr NaNO2 əlavə edirlər; 1-2 dəqiqə sonra bənövşəyi rəng alınır (karbolin törəməsi).

3) 0,3 qr preparatın üzərinə 5 ml natrium-hidroksidin qaynar məhlulunu əlavə edirlər, soyudurlar, qarışığı bölücü qıfa yerləşdirib, üzərinə 5 ml su, 20 ml efir əlavə edirlər və çöküntü tam həll olana kimi silkələyirlər. Efirli təbəqəni atırlar. Sulu təbəqəni iki hissəyə ayırıb aşağıdakı təyinatları aparırlar:

a) 1,5 qr NaCl əlavə etdikdə çöküntü alınır (naftalin-1,5-disulfonat və ya naftalin-1,5-disulfoturşu);

b) sulu təbəqəyə keçən naftalin-1,5-disulfonat [C10H6(SO3H)2], s-benzilizotiuronium-xloridlə (C6H5 – CH2 – S – C(NH2)2+Cl-) duz verir:

[C6H5CH2SC(NH2)2]2+ [C10H6(SO3)2]2- və ya

[kat]+

S

S

O

O

O

O

O

O

[

k

a

t

.

]

+

[

k

a

t

.

]

+

Alınan duzun ərimə temperaturu 2570C olmalıdır.

**Təmizliyinin təyini**

Metil spirtinin olmaması yoxlanılır.

1 qr preparatı 10 ml su ilə 5 dəqiqə müddətində çalxalayıb süzürlər. Üzərinə 2 ml duru sulfat turşusu əlavə edib 2-3 dəqiqə çalxalayıb yenidən süzürlər. 5 ml filtrata kalium-permanqanatın fosfat turşusunda olan məhlulundan 2 ml əlavə edirlər və 10 dəqiqə saxlayırlar. Sonra məhlul rəngsizləşənə kimi damcı-damcı natrium-bisulfitin doymuş məhlulunu, 1 ml təzə hazırlanmış xromotrop turşusunun dinatrium duzunun 2%-li məhlulunu və 10 ml qatı sulfat turşusu əlavə edib qarışdırırlar; bənövşəyi boyanma alınmamalıdır (etil spirtinə bax).

**Miqdarı təyini**

Azota əsasən Keldal üsulu ilə aparılır (T=0,02103 qr/ml).

Preparat H2-histamin reseptorlarının blokatorudur. Digər antihistamin preparatlarından (**dimedrol, diprazin, tavegil, suprastin** və b.) fərqli olaraq sedativ və yuxugətirici təsir göstərmir. Belə təsirinə görə **loratadin (klaritin)** preparatına bənzəyir, lakin lokatadin ondan fərqli olaraq gündə bir dəfə qəbul edilir. Diazolin müxtəlif allergiya xəstəliklərinin (rinit, konyunktivit, övrə, kvinke ödemi, dermatoz və b.) müalicəsində işlənir.

Diazolin 0,05 və 0,1 qr-lıq tabletlərdə buraxılır və gündə 2-3 dəfə qəbul edilir.