**İzoxinolin törəmələri olan dərman preparatlarının analizi: papaverin-hidroxlorid,qlausin-hidroxlorid və drotaverin-hidroxloridin (No-şpa) dərman formaları.**

**İzoxinolin törəmələri**

İzoxinolin molekulunda azot atomunun yerləşmə yerinə görə xinolindən fərqlənir:



Izoxinolin və onun törəmələri bir çox alkaloidlərin molekuluna daxildir. Tibbdə işlənən bu qrup alkaloidlərin preparatları izoxinolin, 1-benzilzioxinolin (papeverin, drotaverin), morfinan ( morfin, koedin, etilmorfin, naltrekson ) və aporfin (apomorfin, qlausin) törəmələridir:



Morfinan və aporfik kondensə olunmuş mürəkkəb heterotsiklik sisemlərdir. Onların molekuluna qismən hidogenləşmiş aromatik fenetren nüvəsi daxildir. Fenantren nüvəsinin bəzi həlqələri isə tetrahidroizoxinolinin tərkib hissəsidir.

 1-benzilizoxinolin, aporfin və morfinan (fenantrenizoxinolin) törəməli alkaloidlərin alınmasında xammal mənbəyi kimi tiyəkdən istifadə olunur. Tiryək xaş-xaş bitkisinin (*Papaver somniferum* L.) yerüstü hissəsindən və ya qozalarından alınan süd şirəsindən ibarətdir. Tiryəkin tərkibində 25-ə qədər alkaloid, o cümlədən morfin, narkotin, papaverin, kodein, tebain və s. , həmçinin şəkərlər, zülallar, qatran maddələri, mineral duzlar və s. vardır. Tiryəkin tərkibində olan alkaloidlər tibb təcrübəsində dərman vasitəsi kimi və yaxud yarımsintetik oxşarlarının alınmasında istifadə olunur. Alkaloidlər tiyəkin ümumi çəkisinin təxminən 25%-ni təşkil edir, mekon (β-oksi-γ-piron-α,α1 –dikarbon), süd və sulfat turşuları duzları (mekonatlar, laktatlar və sulfatlar) şəklində olurlar:

laktatlar və sulfatlar) şəklində olurlar:



 mekon turşusu süd turşusu

Tiryəkdən alkaloidlər almaq üçün onu isti su (50-55 oC) ilə işləyirlər, alkaloidlərin duzları suya keçir. Sonra sulu çıxarışı qatılaşdırıb alkaloidləri fərdi maddələrə ayırırlar. Bu məqsədlə ayrı-ayrı alkaloidlərin müxtəlif əsaslıq dərəcəsindən və ya əsas şəklində üzvi həlledicilərdə həll olmasından və s. xassələrindən istifadə edirlər.

 Alkaloidləri çıxarış edib və ayırmaq üçün fiziki-kimyəvi üüsullardan xromatoqrafiya və elektroforezdən istifadə olunur.

 Təbii alkaloidlərlə yanaşı tibbdə onların yarımsintetik oxşarları da tətbiq olunur.

**Benzilizoxinolin törəmələri**

 Bu qrupun əsas nümayəndəsi papaverin alkaloididir. Papaverin ilk dəfə 1884-cü ildə tiryəkdən alınmış, 1910-cu ildə isə sintez olunmuşdur.

Tibb təcrübəsində papaverin-hidroxlorid və onun yarımsintetik oxşarı olan drotaverin-hidroxlorid preparatları istifadə olunur.

**Papaverin-hidroxlorid – Papaverine Hydrochloride**

O

C

H

3

7

6

8

1

2

3

4

5

O

3

H

C

N

O

3

H

C

C

H

2

O

3

H

C

5

4

6

3

1

2

R

R

1

v

ə

y

a

C

2

0

H

2

1

N

O

4

H

C

l

.

$∙$HCl

6,7-Dimetoksi-1-(3/,4/-dimetoksibenzil)-

-izoxinolin hidroxlorid

M.k.375,86

Papaverin ilk dəfə tiryəkdən alınmışdır. Tiryəkin tərkibində (xaş-xaş-*Papaver somniferum* bitkisinin yetişməmiş qozalarından alınan qurudulmuş süd şirəsidir) 0,4-1,5%-ə qədər papaverin vardır.

Tibbi məqsədlər üçün işlənən papaverin sintez vasitəsilə (3,4-dimetoksibenzaldehid və hippur turşusunun qarşılıqlı təsiri nəticəsində) alınır və hidroxlorid duzu formasında işlənir. Başqa üsulla da preparatı almaq mümkündür: 3,4-dimetoksifeniletilamin (I) və 3,4-dimetoksi-fenilasetat turşusunun xloranhidridindən (II) müvafiq amid (III) alınır; sonra dehidratlaşma nəticəsində 3,4-dihidropapaverin (IV), onun isə dehidrogenləşməsindən papaverin-əsas (V) alınır. Papaverin əsasın spirtli məhluluna hidrogen-xloridlə təsir etdikdə papaverin –hidroxlorid alınır:

N

H

2

O

3

H

C

O

3

H

C

+

O

3

H

C

C

H

2

C

O

C

l

O

C

H

3

-

H

C

l

I

I

I

I

I

I

N

H

2

O

3

H

C

O

3

H

C

C

O

C

H

2

O

3

H

C

O

3

H

C

-

H

2

O

I

V

N

O

3

H

C

O

3

H

C

-

2

H

O

3

H

C

C

H

2

O

3

H

C

V

N

O

3

H

C

O

3

H

C

O

3

H

C

O

3

H

C

C

H

2

H

C

l

P

a

p

a

v

e

r

i

n

h

i

d

r

o

x

l

o

r

i

d

Papaverin zəif əsasdır, duzları asanlıqla hidroliz olunur. Ağ kristal poroçokdur, iysiz və zəif acı dadlıdır. 40 h suda tədricən, 95%-li spirtdə, xloroformda həll olur, efirdə praktik həll olmur.

**Eyniliyinin təyini**

Benzilizoxinolin törəmələrinin eyniliyinin təyinində istifadə olunan kimyəvi reaksiyalar halogenlərlə əvəzetmə, oksidləşmə nəticəsində müxtəlif rəngli məhsulların əmələ gəlməsi, həmçinin turşu-əsası xassələrə əsaslanır.

1) Preparatın eyniliyinin təyinində alkaloidlərə aid xüsusi reaktivlərdən istifadə olunur. 0,05 qr preparatı çini kasaya yerləşdirib 2 damcı qatı nitrat turşusu ilə isladırlar; sarı rəng alınır, su hamamı üzərində qızdırdıqda rəng narıncıya keçir.

2) 0,1 qr preparata 1 ml qatı sulfat turşusu əlavə edirlər və qızdırırlar; bənövşəyi rəng (haloxrom birləşmə) əmələ gəlir.

C

H

2

R

1

R

[

O

]

C

R

1

H

S

O

4

R

O

H

.

+

3) Preparatın suda məhlulundan natrium-asetat məhlulu ilə papaverin-əsası çökdürüb, qurudub ərimə temperaturunu təyin edirlər. Papaverin-əsas 145-1470C temperaturda əriməlidir.

4) 3-cü təyinatdan qalan filtratda xloridləri təyin edirlər.

5) Papaverin hidroxlorid Marki reaktivi ilə (CH2O + H2SO4) rəngli məhsul verir. Həmin məhlula bromlu su və NH3 məhlulu əlavə etdikdə bənövşəyi çöküntü, spirt əlavə etdikdə isə qırmızı-bənövşəyi rəng – metilen-bispapaverin sulfat alınır. Bu reaksiyadan istifadə edərək papaverinin fotometriya üsulu ilə miqdarını təyin edirlər.

O

3

H

C

O

3

H

C

N

H

+

O

C

H

3

O

C

H

3

+

O

C

H

3

N

H

O

C

H

3

O

C

H

3

O

C

H

3

S

O

4

2

-

metilenbispapaverin-sulfat

6) Papaverin hidroxlorid bir çox çökdürücü reaktivlərlə (Dragendorf-(KBiI4), Mayer (K2HgI4), Marme (K2CdI4) və b.) çöküntü verir.

Bromlu su ilə sarı çöküntü$-$brompapaverin-hidrobromid (C20H20O4NBr ∙ HBr), yodun spirtdə məhlulu ilə tünd-qırmızı kristallar$-$diyodpapaverin-hidroyodid (C20H19O4N ∙ I2 ∙ HI), pikrin turşusu ilə sarı çöküntü$-$pikrat (ərimə temperaturu 2200C) əmələ gəlir.

7) Karolin sınağı. Preparatın kristalları üzərinə qatı sulfat turşusu, asetat anhidridi əlavə edib qızdırırlar, yaşıl fluoressensiyalı sarı rəng alınır. Frede reaktivi (qatı sulfat və nitrat turşuları) ilə də buna oxşar reaksiya baş verir.

8) Qatı H2SO4 və FeCl3 təsirindən yaşıl rəng verir. HNO3 əlavə edikdə rəng qırmızı-qəhvəyiyə keçir.

9) İQ-spektroskopiya: papaverin hidroxloridin 4000-400 sm-1 sahələrdə çəkilmiş İQ-spektri standart nümunənin İQ-spektri ilə eyni olmalıdır.

10) UB-spektrofotometriya: preparatın 0,01 M xlorid turşusunda olan məhlulu 251, 285 və 309 nm d.u.-da maksimum udma verir.

**Miqdarı təyini**

1) Susuz titrləmə üsulu. Preparatın n.k. buzlu asetat turşusu və civə 2-asetat qarışığında həll edilir və 0,1 M HClO4 ilə titrlənir (indikator bənövşəyi kristal; T=0,03759 qr/ml). Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur (morfin-hidroxloridə bax).

2) Neytrallaşma (alkalimetriya) üsulu. Preparatın n.k. fenolftaleinə görə neytrallaşdırılmış 5 ml spirt və su qarışığında həll edib 0,02 M NaOH məhlulu ilə çəhrayı rəngə kimi titrləyirlər (indikator - fenolftalein; T=0,0075 qr/ml).

3) Spektrofotometriya üsulu. Preparatın 2%-li inyeksiya məhlulunun optik sıxlığı 309 nm dalğa uzunluğu ilə ölçülür.

Paralel olaraq standart məhlulun optik sıxlığı təyin olunur.

Papaverin spazmolitik maddədir. Hipertoniyada, beyin damarlarının spazmında, stenokardiyada, saya əzələli daxili orqanların spazmında işlənir. **Papazol, Nikoverin, Andipal, Teodibaverin** adlı preparatların tərkib hissəsidir.

Kişilərdə impotensiya zamanı ereksiyanı stimullaşdırmaq üçün **Papaverine İntracavernosal** preparatı kişilərin cinsiyyət vəzilərinin məsaməli hissəsinə inyeksiya edilir. 0,01 və 0,04 qr-lıq tabletlərdə, 2%-li məhlulu 2 ml inyeksiya üçün, 0,2 qr-lıq şamları buraxılır.

Papaverin-hidroxlorid saxlanma müddətində işığın və oksigenin təsirindən sarı rəngə boyanır. Bunun səbəbi oksidləşmə məhsulları olan papaverinol və papaveraldinin əmələ gəlməsidir.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, işıqdan qorunmaqla saxlanır.

**Drotaverin hidroxlorid - Drotaverine Hydrochloride**

**(No-şpa – No-spa)**

C

H

O

5

H

2

C

O

5

H

2

C

O

5

H

2

C

O

5

H

2

C

N

H

H

C

l

.

1-(3,4-Dietoksibenziliden 6,7-dietoksi-1,2,3,4-

-tetrahidroizoxinolin hidroxlorid)

M.k.434

Açıq-sarı rəngli iysiz kristal poroşokdur. Suda və spirtdə həll olur. Ərimə temperaturu 208-211$℃$-dir.

**Eyniliyinin təyini**

1) UB-spektrofotometriya: preparatın 0,1 M xlorid turşusundakı 0,001%-li məhlulu spektrofotometrdə 241±1, 302±2 və 353±2 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

2) Preparatın qatı H2SO4 ilə məhlulu sarı rənglidir. Üzərinə 1 damcı 2 M HNO3 əlavə etdikdə məhlul qəhvəyi rəngdə olur.

3) Xloridlərə aid reaksiya aparılır.

4) Preparatın və papaverinin turş mühitdə məhlulları KMnO4 təsirindən mavi fluoressensiya verirlər.

**Miqdarı təyini**

1) Argentometriya (Folqard) üsulu (T=0,0434 qr/ml). Preparatın 5 ml (d.h.) 2%-li məhlulunu 100 ml həcmi olan kolbaya yerləşdirib 20 ml etil spirti əlavə edir və məhlulu HNO3 ilə turşulaşdırırlar. Sonra 10 ml 0,1 M gümüş-nitrat məhlulu əlavə edib, onun artığını 0,1 M ammonium rodanidlə titrləyirlər (indikator-dəmir ammonium zəyi). Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur. 1 ml preparatda No-şpanın miqdarı 0,019-0,021 qr olmalıdır.

2) Neytrallaşma (alkalimetriya) üsulu. Preparatın n.k. su-spirt və ya su xloroform iştirakı olmaqla 0,1 M NaOH məhlulu ilə titrləyirlər (indikator fenolftalein).

3) Spektrofotometriya üsulu. Preparatın və standart drotaverin-hidroxloridin 0,1 M xlorid turşusunda olan məhlulunun optik sıxlığı 353 nm dalğa uzunluğunda ölçülür.

4) Komplekssonometriya üsulu. Preparatın n.k. Marme reaktivi (K2CdI4) ilə çökdürülür (Marme reaktivinin tərkibi: 1 qr CdI2+ 6 qr KI + 100 ml-ə çatana kimi distillə edilmiş su ).

Məhlulun müəyyən hissəsi süzüldükdən sonra 0,01 M Trilon B ilə titrləməklə reaktivin artığını müəyyən edirlər. Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur (indikator-turşulu xrom tünd-göyü (T=0,00868 qr/ml).

Papaverindən daha qüvvətli və uzun müddətli spazmolitik təsir göstərir. Mədə və bağırsaqların spazmında, qəbizlikdə, öd və sidik yolları xəstəliklərində, mədə və onikibarmaq bağırsaq xoralarında, periferik damarların spazmında işlənir. Preparat 0,04 qr-lıq tabletlərdə, 2%-li məhlulu 2 ml miqdarında inyeksiya üçün buraxılır. **No-şpa, nikoşpan (Nicospanum)** adlı kombinə edilmiş preparatların tərkibinə daxildir.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, işıqdan qorunmaqla saxlanır.

**APORFİN TÖRƏMƏLƏRİ**

 Aprofin törəmələrindən tibb təcrübəsində apomrofin-hidroxlorid və qlausin-hidroxlorid istifadə olunur.

**Qlausin-hidroxlorid (hidrobromid) – Glaucine Hydrochloride (Hydrobromide)**

C

H

3

N

.

O

3

H

C

1

2

3

4

5

6

7

8

9

1

0

H

C

l

(

H

B

r

)

O

C

H

3

O

3

H

C

O

3

H

C

M.k. 391,9

4,5,7,8-tetrametoksiaporfin hidroxlorid

Qlausinin-hidrobromid duzu **Qlauvent** adı ilə, həmçinin son zamanlar fosfat duzu da buraxılır.

Qlausin, *Papaveraceae*-xaşxaşkimilər fəsiləsindən olan *Glaucium flavum Grantz* $-$sarı buynuz lalə bitkisinin yerüstü hissəsindən alınır.

Qlausin-hidroxlorid ağ və ya açıq-sarımtıl, narın poroşokdur. Suda tədricən həll olaraq, bulanıq məhlul əmələ gətirir. Etanolda çətin həll olur, xloroformda həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) 0,2 qr narın əzilmiş tabletlərin poroşokunu 20 ml su ilə 5 dəqiqə müddətində qarışdırıb süzürlər. 2 ml filtrata 5-6 damcı Marki reaktivi əlavə edirlər; tünd-qırmızı rəng əmələ gəlir.

2) Həmin filtratın 5 ml-i üzərində xloridlərə və ya bromidlərə məxsus reaksiya aparırlar.

3) Dragendorf reaktivi ilə narıncı-qırmızı, Mayer və Marme reaktivləri ilə ağ çöküntü verir.

4) Ərimə temperaturu 115-1190C-dir.

5) UB-spektrofotometriya: preparatın suda məhlulu 300 nm dalğa uzunlu-ğunda maksimum udma verir.

**Miqdarı təyini**

1) Susuz titrləmə üsulu. 3 tableti narın poroşok halına salıb bir neçə dəfə xloroformla çıxarış aparırlar. Xloroformlu çıxarışları birləşdirib xloroformu qovurlar. Qalığı buzlu asetat turşusu ilə civə 2-asetat qarışığında həll edib 0,1 M HClO4 ilə yaşıl rəngə kimi titrləyirlər (indikator$-$bənövşəyi kristal; T=0,03919 qr/ml).

2) Kompleksonometriya üsulu. Burada dolayı təyinat aparılır. Qlausin Marme reaktivi (100 ml məhlulda 1 qr CdI2 və 6 qr KI) ilə çökdürülür, reaktivin artığı 0,01 M Trilon B məhlulu ilə titrlənir (indikator - turşulu xrom tünd göyü). Təyinat ammonyak bufer məhlulunun iştirakı ilə qırmızı rəngdən göy bənövşəyi rəngə kimi titrləməklə başa çatdırılır (T=0,00784 qr/ml).

Öskürəkkəsici təsirə malikdir. **Qlausin** 0,05 qr-lıq, **Qlauvent** isə 0,04 qr-lıq tabletlərdə buraxılır. **Bronxolitin (Broncholytin)** şərbətinin tərkibi 0,125 qr qlausin-hidroxlorid, 0,1 qr efedrin, 0,125 qr adaçayı yağı və limon turşusundan ibarətdir. Şərbətin kütləsi 125 qr-dır.

 Qlausinin preparatları işıqdan qorunmaqla saxlanır.