**Mühazirə 2**

**Mövzunun adı:** İzoxinolin törəmələri. Benzilizoxinolin törəmələri. Fenantrenizoxinolin törəmələri. Morfin, kodein alkaloidləri., onların preparatları. Aprofin törəmələri.

**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:



 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.

**Morfinan (fenantrenizoxinolin) törəmələri**

Morfin, kodein və onların yarımsintetik oxşarı olan etilmorfin narkotik analgetiklər qrupuna aiddirlər. Onlar kimyəvi quruluşlarına görə oxşardırlar və aşağıdakı ümumi formula malikdirlər:



burada: R$=$ $-$H; $-$ CH3, $-$ C2H5

Bu alkaloidlər N-metilmorfinan törəmələridir. Molekulda morfinan nüvəsi ilə bərabər furan həlqəsi də vardır.

Morfin və kodein tiryəkin tərkibində vardır. Tiryək və onun tərkibindəki morfinan törəməli alkaloidlər uzun müddət işlənildikdə vərdişetmə və narkomaniyaya səbəb olur. Odur ki, bu qrup preparatlar böyük ehtiyatla işlənməli və imkan dairəsində onların tətbiqi məhdudlaşdırılmalıdır.

**Morfin-hidroxlorid (və sulfat)**$-$

**Morphine Hydrochloride (sulfate)**

N

C

H

3

O

H

O

H

O

1

2

3

4

5

6

7

8

9

1

0

1

1

1

2

1

3

1

4

1

6

$∙$HCl $∙$3H2O

M.k.375,85

3,6-Dioksi-N-metil 4,5-epoksi-morfinen-7

Morfinan törəməsi olan alkaloidlər tiryəkdən alınır. Burada 13%-ə qədər morfin, 1%-ə qədər kodein və 0,5%-ə yaxın tebain vardır.

Tiryəkdə morfinan törəməli alkaloidlər bu xammal üçün səciyyəvi olan mekon turşusu (o cümlədən süd və sulfat turşuları) formasında olub, N-metilmor finan törəmələridir.

CH3$-$CHOH$-$COOH

O

O

H

C

O

O

H

C

O

O

H

O

 Mekon turşusu süd turşusu

Hazırda sənayedə morfini almaq üçün daha ucuz xammal-qurudulmuş xaş-xaş bitkisinin yerüstü hissəsindən və ya qozalarından istifadə olunur. Bu xammalda 0,5%-ə qədər morfin vardır.

Morfin 1804-1806-cı illərdə fransız əczaçısı Sertyuner tərəfindən tiryəkdən çıxarılmış, 1952-ci ildə isə tam sintezi aparılmışdır. Hazırda morfinin sintezinin yalnız nəzəri əhəmiyyəti vardır. Iqtisadi cəhətdən morfini təbii xammal əsasında almaq daha əlverişlidir.

Ağ iynəvari kristallar və ya ağ kristal poroşokdur, qaldıqda açıq-sarımtıl rəng alır. Suda tədricən, 95%-li spirtdə orta, xloroform və efirdə çox az həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

Morfin 3-cü vəziyyətdəki fenol hidroksilinə görə fenollara xas olan reaksiyaları, məsələn qələvilərlə suda həll olan fenolyatlar (morfinatlar), diazonium duzları ilə qırmızı rəngli azoboya, dəmir 3-xloridlə göy rəng, turş mühitdə NaNO2-lə çəhrayı rəngli nitrozomorfin, formaldehidlə kondensləşmə, oksidləşmə (oksidimorfin) və b. verir. Preparatın eyniliyinin təyini məqsədilə bu reaksiyalardan istifadə olunur.

N

N

R

O

H

N

O

H

O

N

O

O

H

N

H

3

;

Azoboya nitrozomorfin

(qırmızı) (çəhrayı)

N

O

O

N

H

4

O

H

O

H

oksidimorfin

 (dehidrodimorfin)

1) Preparatın kristallarını ammonium-molibidatın qatı H2SO4-da olan məhlulu (Frede reaktivi) ilə islatdıqda göy rəngə çevrilən bənövşəyi rəng əmələ gəlir; bir qədər sonra yaşıla keçir.

2) Preparatın 5 ml 2%-li məhlulu üzərinə 1 damcı NH3 məhlulu əlavə etdikdə ağ kristal çöküntü (morfin-əsas) alınır. Morfin-əsasın molekulunda hidroksil qrupu olduğuna görə çöküntü NaOH məhlulunun artığında həll olur (natrium-morfinat) və bununla morfin bu qrupa aid digər dərman maddələrindən fərqlənir.

3) Çini kasada preparatın kristalları üzərinə bir neçə damcı formaldehidin qatı sulfat turşusunda olan məhlulunu (Marki reaktivi) əlavə edirlər; al-qırmızı rəng alınır; bu rəng tez bir zamanda göy-bənövşəyi rəngə keçir (kodeindən fərqli olaraq):

2

m

o

r

f

i

n

-

h

i

d

r

o

x

l

o

r

i

d

+

2

C

H

2

O

-

2

H

2

O

O

O

H

O

O

 kondensləşmə məhsulu

4) 0,05 qr preparatı 2 ml suda həll edirlər və xloridlərə məxsus reaksiya aparırlar.

5) 0,01-0,02 qr preparatı 2 ml suda həll edirlər, bir neçə damcı diazoreaktiv və 3-5 damcı NH3 və ya NaOH məhlulu əlavə edirlər; qırmızı-narıncı rəngli azoboya alınır.

6) 0,01 qr preparatı 0,5 ml suda həll edirlər; 1-2 damcı FeCl3, kalium-heksasianoferrat (III) məhlulları və duru xlorid turşusu əlavə edirlər; göy rəng əmələ gəlir.

2Morfin + 4K3[Fe(CN)6] ⟶ oksidimorfin + 3K4[Fe(CN)6] + H4[Fe(CN)6]

K4[Fe(CN)6] + FeCl3⟶ KFe[Fe(CN)6] + 3KCl

7) Morfin-hidroxlorid Erdman reaktivi ilə (qatı sulfat turşusu + nitrat turşusu) qırmızı rəng verir:

C

H

3

N

O

H

O

H

M

o

r

f

i

n

-

h

i

d

r

o

x

l

o

r

i

d

1

2

3

4

5

6

7

8

9

1

0

H2SO4

$-$2H2O

 apomorpin

C

H

3

N

O

O

8) Morfin-hidroxloridin xüsusi fırlatması -111$-$ -1160 arasında olmalıdır (suda olan 2%-li məhlulu).

9) UB-spektrofotometiya: morfin-hidroxloridn suda və ya 0,1 M xlorid turşusunda olan məhlulu 285 nm d.u.-da maksimum udma verir.

**Miqdarı təyini**

Susuz titrləmə ilə aparılır. 0,15 qr-a yaxın (d.k.) preparatı 5 ml civə 2-asetat və 10 ml susuz asetat turşusu qarışığında həll edib 0,1 M HClO4 məhlulu ilə yaşıl rəngə kimi titrləyirlər (indikator-bənövşəyi kristal; T=0,03218 qr/ml):





Morfin qüvvətli ağrıkəsici (analgeziyaedici), narkotik-analgetik maddədir, 0,01 qr-lıq tabletlərdə və 1%-li məhlulu 1 ml miqdarında inyeksiya üçün buraxılır.

Birdəfəlik yüksək dozası 0,02 qr, sutkalıq 0,05 qr-dır.

Tibb təcrübəsində morfin digər preparatların tərkibində də istifadə olunur: 1 **MST Kontinus (MST Continus)**

Morfinin uzunmüddətli təsir göstərən dərman formasıdır. Tərkibində 0,01; 0,03; 0,06; 0,1 və ya 0,2 qr morfin-sulfat olmaqla tabletlərdə buraxılır.

2. **Morfilonq (Morphilongum)**. Morfin-hidroxloridin 30%-li polivinilpirrolidonda olan (m.k. 3500-5000) 0,5%-li məhluludur. Bu preparat uzun müddətli təsir göstərir. Preparat suda, spirtdə həll olur, pH-ı 3,5-4,5-dir. 1 ml-də 0,005 qr morfin hidroxlorid vardır və əzələyə vurulur. 2 ml miqdarında ampulda buraxılır.

3. **Omnopon (Omnoponum, Pantopon)** tiryəkdə olan alkaloidlərin hidroxlorid duzu olub tərkibində 48-50% morfin və 32-35 digər alkaloidlər vardır. Preparatın 1 və 2%-li məhlulları 1 ml miqdarında inyeksiya üçün buraxılır.

Tiryək və onun tərkibindəki morfinan törəməli alkaloidlər uzun müddət qəbul edildikdə vərdişetmə və narkomaniyaya səbəb olurlar. Odur ki, bu qrup preparatlar ehtiyatla işlənirlər.

Preparat narkotik maddələrin saxlanması qaydalarına ciddi riayət olunmaqla A siyahısı üzrə saxlanır.

**MORFİNİN SİNTETİK ƏVƏZEDİCİLƏRİ**

**(Piperidin və tsikloheksan törəmələri)**

 Məlum olduğu kimi morfin güclü ağrıkəsici vasitə olmasına baxmayarq, bir sıra əlavə təsirlərə, o cümlədən vərdişetmə və narkomaniya xüsusiyyətlərinə malikdir. Bu əlavə təsirlərə malik olmayan, lakin təsirinə görə morfinəoxşar sintetik törəmələrin alınması istiqamətində aparılan tədqiqat işləri nəticəsində piperidin və tsikloheksan törəmələri olan bir sıra maddələr sintez olunmuşdur.



Qeyd olunmalıdır ki, morfinin sintetik oxşarlarının yaradılması istiqa-mətində işlər 2 istiqamətdə yerinə yetirilmişdir. Birinci istiqamət – kimyəvi cəhətdən morfinəoxşar quruluşlu maddələrin alınması, ikinci istiqamət isə kimyəvi quruluşca morfindən fərqlənən, lakin onun molekulunun ayrı-ayrı hissələrini özündə əks etdirən maddələrin yaradılması olmuşdur. Sintez olunan maddələrin farmakoloji təsirlərinin öyrənilməsi nəticəsində ikinci istiqamət üzrə sintez olunan maddələr daha perspektiv hesab edilmiş və nəticədə morfin molekulunun N-metilpiperidin hissəsinin sintetik oxşarları olan analgetik təsirli piperidin törəmələri tibb təcrübəsinə daxil edilmişdir. Müqayisəli şəkildə verilmiş morfin və piperidin törəmələrinin quruluçlarında oxşar hissələr aydın görünür:



 morfin piperidin törəmələri

Piperidin törəmələrindən yüksək bioloji fəallığı ilə seçilən maddə-trimepridin-hidroxlorid (promedol), kimyəvi quruluş və təsirinə görə ona yaxın olan fentanil, həmçinin tramadol (molekullarında piperdinin əvəzinə tsikloheksan nüvəsi vardır) morfinin sintetik əvəzediciləri kimi tibb təcrübəsində istifadə olunur.

**Trimeperidin-hidroxlorid – Trimeperidine Hydrochloride**

**(Promedol)**

6

C

5

H

O

C

O

C

2

H

5

C

H

3

3

H

C

N

C

H

3

H

C

l

.

1,2,5-trimetil-4-propioniloksi-4-fenil

piperidin-hidroxlorid

M.k.311,85

**Alınması**

İ.N. Nazarov üsulu ilə sintez olunur. Metilvinilallilketona metilaminlə təsir edərək 1, 2, 5-trimetilpiperidon alınır ki, o da fenillitium təsirindən 1,2,5-trimetil-4-oksi-4-fenilpiperidinə, o isə propion turşusunun xloranhidridi təsirindən promedola çevrilir:



1,2,5 trimetil-4- 1,2,5 trimetil-4-fenil piperidol-

 -piperidon -4-ün litium alkoqolyatı

C

2

H

5

C

O

C

l

p

r

o

m

e

d

o

l

Premedol rəngsiz, ağ kristal poroşokdur. Suda, xloroformda və spirtdə həll olur. Efirdə həll olunur.

**Eyniliyinin təyini**

1) Preparatın xloroformdakı məhlulu Marki reaktivi ilə (CH2O + qatı H2SO4) iki mayenin təbəqələri sərhəddində qırmızı rəngli həlqə əmələ gətirir; əgər formaldehid məhlulu əvəzinə heksametilentetraminin 2%-li məhlulu götürülərsə, məhlul qırmızı rəngə boyanır; rəngin əmələ gəlməsi oksidləşdirici kondensasiya ilə əlaqədardır:



2) Preparatın suda məhlulu pikrin turşusunun doymuş məhlulu ilə sarı çöküntü (promedol-pikrat) verir.

3) Promedolun suda məhlulu xloridlərə məxsus reaksiya verir.

4) Preparat natrium-heksanitrokobaltatın (III)-Na3[Co(NO2)6] qatı H2SO4-da olan məhlulu ilə qırmızı rəng verir.

5) Çini kasada preparatın kristalları üzərinə ammonium-vanadatın qatı sulfat turşusundakı məhlulundan əlavə etdikdə yaşıl rəng alınır.

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

7) UB-spektrofotometriya: preparatın suda məhlulu 255 nm, 0,1 M xlorid turşusunda olan məhlulu isə 251, 257 və 262 nm d.u.-da maksimum udma verir.

8) QMX üsulu ilə nisbi saxlanma müddətinə əsasən aparılır; standart nümunə kimi anestezin və efedrin-hidroxlorid istifadə olunur.

**Təmizliyinin təyini**

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

**Miqdarı təyini**

Susuz titrləmə üsulu ilə aparılır. Preparatın n.k. 5 ml civə 2-asetatla 20 ml buzlu asetat turşusu qarışığında həll edib yaşıl rəngə kimi 0,1 M HClO4 ilə titrləyirlər (indikator - bənövşəyi kristal; T=0,03118 qr/ml).

Sintetik analgetik maddədir. 0,025 qr-lıq tabletlərdə və 1; 2% -li məhlulları 1 ml miqdarında inyeksiya üçün buraxılır.

Preparat narkotik analgetiklərin saxlanma qaydalarına ciddi riayət olun-maqla saxlanır.

**Fentanil – Phentanyl**

**(Fentanyl Citrate)**

N

C

H

2

3

1

2

6

5

4

C

H

2

C

6

H

5

N

6

C

5

H

C

O

C

2

H

5

C

C

H

2

C

O

O

H

C

O

O

H

C

H

2

C

O

O

H

O

H

.

1-(2-Feniletil)-4(N-propionil)-fenilamin piperidin-sitrat

M.k.336,48

Ağ kristal poroşokdur. Suda orta, spirtdə, xloroformda və efirdə asan həll olur. Fentanil-əsasın ərimə temperaturu 82-860C, fentanil-sitratın ərimə tempe-raturu isə 148-1500C olmalıdır.

**Eyniliyinin təyini**

1) Piperidin nüvəsinə aid yoxlama. Preparatı bölücü qıfda limon turşusu və pH-ı 5 olan buffer sistemi ilə çalxalayırlar. Üzərinə metiloranj məhlulu əlavə edib xloroformla çıxarış aparırlar. Xloroform təbəqəsini ayırıb 1 M xlorid turşusu ilə çalxalayırlar; turşu təbəqəsində qırmızı rəng əmələ glir.

2) Üçlü amin azotuna aid yoxlama. Preparatın limon turşusunun asetat anhidridində olan 1%-li məhlulunu ilə su hamamında qızdırdıqda qırmızı-bənövşəyi rəng alınır.

3) Preparatın və standart nümunənin İQ spektri eyni olmalıdır.

4) 0,1%-li məhlulu 251 nm (D$≈$0,72); 257 nm (D$≈$0,82) və 262 nm (D$≈$0,64) dalğa uzunluğunda üç maksimum udma verir.

**Miqdarı təyini**

Susuz titrləmə ilə aparılır. Preparatın n.k. asetat anhidridində həll edib 0,1 M HClO4 ilə yaşılımtıl-sarı rəngə kimi titrləyirlər (indicator - bənövşəyi kristal; T=0,03365 qr/ml).

Preparat sintetik analgetik maddədir. 0,005%-li məhlulu 1; 2 və 10 ml miqdarında inyeksiya üçün buraxılır.

**Talamonal** adlı kombinə edilmiş preparatın tərkibində fentanil və neyroleptik təsirli maddə-droperidol vardır. Digər sintetik analgetik preparatlardan **prosidol**u **(Prosidolum)** və **tramadol**u **(Tramadol, Tramal)** göstərmək olar:

6

C

5

H

O

C

O

C

2

H

5

.

H

C

l

N

C

H

2

C

H

2

O

C

2

H

5

2

1

3

4

5

6

**Prosidol**

1-(2-Etoksietil)-4-fenil-4-propioniloksipiperidin-

hidroxlorid

 Prosidolun 1%-li inyeksiya məhlulu 1 ml miqdarında, həmçinində 0,025 qr-lıq tabletləri buraxılır.

Prosidol fentanilə yaxın sintetik analgetik preparatdır. Kimyəvi təbiətinə görə xeyli fərqlənən və farmakoloji aktivliyinə görə yalnız morfindən geri qalan, nisbətən böyük dozalarda tətbiq olunan preparat **tramadol**dur.

**Tramadol-hidroxlorid – Tramadol Hydrochloride**

C

H

2

O

H

N

C

H

3

C

H

3

.

H

C

l

1

2

3

O

C

H

3

H

 (±)-*trans*-2-[(Dimetilamin)metil]-1-(metoksifenil)-

-tsikloheksan-1-ol-hidroxlorid

Fentanil və Tramadol Azərbaycan Respublikasının ərazisində dövriyyəsi məhdudlaşdırılan narkotik vasitələrin siyahısına daxildirlər.

**Eyniliyinin təyini**

Tramadol qatı H2SO4 ilə aydın sarı boyanma verir.

Tramadolun ərimə temperaturu 180-1830C-dir.

**Təmizliyinin təyini**

YEMX üsulu ilə preparatda tramadolun *sis-*izomerinin qatışıqları (0,3%-dən çox olmamalıdır) yoxlanılır.

Preparatın miqdarının təyini triheksifenidildə olduğu kimi susuz titrləmə ilə aparılır.

Tramadolun 5%-li inyeksiya məhlulu 1 və 2 ml miqdarında, 0,05 qr-lıq kapsullar, 0,1 qr miqdarında şamlar və damcı formasında (1 ml-də 100 mq olmaqla) buraxılır.

**Loperamid (Loperamide, İmodium)** Trimeperidin və Fentanil kimi piperidin törəməsi olub nəzərə çarpacaq dərəcədə analgetik təsir göstərmir, lakin aktiv olaraq bağırsağın peristaltikasını ləngidir, anal sfinkterin tonusunu artırır ki, buda opiat analgetiklərə xarakterdir. O, opiat reseptorları ilə birləşərək ishal əleyhinə təsir göstərir.

Preparat 0,002 qr-lıq tabletlərdə və 0,02%-li məhlulu daxilə qəbul etmək üçün 100 ml miqdarında buraxılır.

**Triheksifenidil – Trihexyphenidyl**

**(Benzhexol Hydrochloride, Cyclodolum, Artan, Parkopan)**

C

O

H

C

H

2

C

H

2

N

**R**

1

2

3

.

H

C

l

və enantiomer

1-Fenil-1-tsikloheksil-3-piperidin-propan-

-1-ol-hidroxlorid

M.k.337,94

Ağ narın kristal poroşokdur. Suda az, spirtdə tədricən həll olur. Ərimə temperaturu 249,50C-dir.

**Eyniliyinin təyini**

1) Preparatın suda məhluluna pikrin turşusunun xloroformda olan 2%-li məhlulunu əlavə etdikdə açıq-sarı çöküntü əmələ gəlir (triheksifenidil-pikrat).

2) 0,1 qr preparatı 10 ml suda qızdırmaqla həll edirlər və alınmış məhlulu bölücü qıfa yerləşdirib qələvi məhlulu və efir əlavə edirlər. Aşağı təbəqəni ayırıb xloridlərə məxsus reaksiya aparırlar. Efirli təbəqəni kolbaya yerləşdirib efiri quru qalıq alınana kimi qovurlar. Qalığı spirtdən kristallaşdırırlar, 70-800C temperaturda qurudurlar. Alınmış triheksifenidil-əsasın ərimə temperatunu təyin edirlər. O, 114-1160C-də əriməlidir.

3) Suda məhluluna 5%-li perxlorat turşusu məhlulu əlavə edirlər və əmələ gələn çöküntünü (perxlorat duzu) süzməklə ayırırlar, filtr kağızı arasında qurudurlar, spirtdən kristallaşdırıb 70-800C-də qurudurlar. Alınmış triheksifenidil-perxloratın ərimə temperaturu təyin edirlər. O, 173-1760C-də əriməlidir.

4) Preparatın spirtdə məhlulu 257 nm d.u. maksimum udma verir. 0,01 M xlorid turşusunda olan məhlulu isə 251, 257 və 263 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

**Miqdarı təyini**

Susuz titrləmə üsulu ilə aparılır. Preparatın n.k. qarışqa turşusu və sirkə anhidridi qarışığında həll edib 0,1 M HClO4 ilə titrləyirlər (indikator-bənövşəyi kristal).

Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur (T=0,03379 qr/ml).

P

r

e

p

a

r

a

t

+

O

C

3

H

C

O

C

3

H

C

O

+

H

C

l

O

4

H

C

O

O

H

C

H

3

C

O

C

l

+

C

H

3

C

O

O

H

+

N

R

H

+

.

C

l

O

4

Xolinolitik maddə olub parkinsonizmin müalicəsində tətbiq olunur. 0,001; 0,002 və 0,005 qr-lıq tabletlərdə buraxılır.

Preparat narkotik analgetiklərin saxlanma qaydalarına ciddi riayət olunmaqla saxlanır.

**MORFİN VƏ DİGƏR ANALGETİKLƏRİN ANTAQONİSTLƏRİ**

 Tibb təcrübəsində morfin və ona oxşar təsirli preparatlarla zəhərlənmələr zamanı onların antaqonistləri olan preparatlar işlənir. Bu qrup preparatlardan nolorfin, nalokson və naltreksonu göstərmək olar. Bu preparatlar kimyəvi quruluşuna görə morfinin oxşarlarıdır. Nalorfin molekulunda morfindən fərqli olaraq azot atomuna metil qrupu əvəzinə allil radikalının, naltrekson isə molekulunda metiltsiklopropil radikalının olması ilə fərqlənir. Morfin molekulunda belə kiçik dəyişikliklər onun antaqonist təsirli maddəyə çevrilməsinə səbəb olur.

**Nalorfin-hidroxlorid – Nalorphine Hydrochloride**

**(Tidigesic)**



N-Allilnormorfin-hidroxlorid

M.k.347,9

Ağ və ya ağ zəif sarıyaçalar kristal poroşokdur. Havada və işıqda tündləşir. Suda asan, spirtdə orta həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) Frede reaktivi (0,5 qr ammonium-molibidat ilə 10 ml qatı H2SO4 qarışığı) ilə qırmızı rəng verir.

2) Xüsusi fırlatması -1220 ilə -1250 arasında olmalıdır (suda olan 0,2%-li məhlulu).

**Miqdarı təyini**

Nalorfinin miqdarı təyini 3 üsulla aparılır:

1) YEMX üsulu ilə naktreksonun standart nümunəsindən istifadə olunmaqla aparılır. Hərəkətli faza kimi 1-oktansulfonat-natriu$-$natrium-asetat$–$trietanolamin $–$metanol$-$buzlu sirkə turşusu həlledicilər sistemindən istifadə olunur.

2) Argentometriya (əksinə titrləmə) üsulu.

3) Neytrallaşma (alkalimetriya) üsulu.

Nalorfin-hidroxlorid morfin və digər analgetiklərlə zəhərlənmələr zamanı baş verən tənəffüsün ləngiməsini, arterial təzyiqin aşağı düşməsini aradan qaldırır. 0,5%-li məhlulu 1 ml; 0,05%-li məhlulu 0,5 ml miqdarında inyeksiya üçün buraxılır.

Quruluşuna və farmakoloji təsirinə görə nalorfinə yaxın olan preparatlar vardır.

**Nalokson (Naloxone)** və **Naltrekson (Naltrexone)** bu qrupdandır:

1

6

1

4

1

3

1

2

1

1

1

0

9

8

7

6

5

4

3

2

1

N

R

O

H

O

O

1

5

9

a

O

H

.

H

C

l

**Nalokson:** R= – CH2– CH=CH2

(5R,14S)-9a-allil-4,5α-epoksi-3,14-dihidroksi morfinan-6-on-

-hidroxlorid naltrekson

C

C

C

H

H

2

H

2

2

H

C

R

Naltrekson:

(5R,14S)-9a-tsiklopropil-metil-4,5α-epoksi-3,14-dihidroksimorfinan-

-6-on hidroxlorid

Naltreksonun eyniliyinin və miqdarının təyinlərində UB sahədə spektrofotometriya (280 nm) və YEMX istifadə olunur. Paralel olaraq standart nümunə ilə təyinat aparılır.

Nalokson 1 ml miqdarında 0,04%-li inyeksiya məhlulu və təzə doğulmuş uşaqlar üçün xüsusi dərman forması-0,002%-li məhlulu **(Narcan neonatal)** 1 ml miqdarında, naltrekson isə 0,01 və 0,05 qr miqdarında tabletlər və kapsullarda buraxılır.

**MORFİNİN YARIMSİNTETİK TÖRƏMƏLƏRİ**

**Kodein-Codeinum**

N

C

H

3

O

3

H

C

O

H

O

H

2

O

.

M.k. 317,39

morfinin monometilefiri və ya

6-Oksi-3-metoksi-N-metil 4,5-epoksi-morfinen-7

Kodeində fenol hidroksili bağlı olduğu üçün o morfinə nisbətən daha qüvvətli əsasdır və NH3 məhlulu təsirindən çökmür. Tiryəkdə kodeinin miqdarı az olduğundan (0,2-2%) onu morfindən yarımsintez vasitəsilə, yəni onu metilləşdirməklə alırlar. Morfini adi metilləşdirici maddələrlə, o cümlədən metilhalogenlər və ya dimetilsulfatla işlədikdə müxtəlif metilləşmiş törəmələr alınır ki, bunları da ayırmaq çox çətindir. Morfində olan fenol hidroksilini metilləşdirmək üçün V.M. Rodionov və D.A. Şapoşnikov tərəfindən təklif edilmiş metilləşdirici maddə kimi *p*-toluolsulfonat-trimetilfenilammoniumdan istifadə olunur ki, bu zaman *p*-toluolsulfonat-trimetilammoniumu sintez etmək üçün metilanilin, para-toluolsulfonatın metil esteri ilə işlənir:



Sonra morfin metilləşdirilir:



Kodein rəngsiz kristallar və ya ağ kristal poroşokdur, iysiz və acı dadlıdır. Havada kristallaşma suyunu itirir. Suda tədricən və az, spirtdə, xloroformda, duru turşularda asan, isti suda həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) Formaldehidin qatı sulfat turşusunda olan 3 ml məhlulu üzərinə preparatın bir neçə kristalını əlavə edirlər, tədricən tündləşən göy-bənövşəyi rəng alınır.

2) 0,01 qr preparatı 5 ml qatı sulfat turşusunda həll edirlər və bir damcı FeCl3 məhlulu əlavə edirlər. Su hamamı üzərində zəif qızdırdıqda göy rəng əmələ gəlir; bir damcı duru HNO3 əlavə etdikdə rəng qırmızıya keçir. Bu təyinat zamanı əvvəl kodein morfinə çevrilir, morfin isə sərbəst fenol hidroksilinə görə FeCl3-lə göy rəng verir. Sonra qatı H2SO4 və HNO3 təsirindən morfin apomorfinə və onun oksidləşmə məhsullarına çevrilir:

C

H

3

N

O

H

O

H

K

o

d

e

i

n

1

2

3

4

5

6

7

8

9

1

0

[

O

]

,

H

+

H

N

O

3

Apomorfin

C

H

3

N

O

O

N

O

2

Apomorfinin oksidləşmə məhsulu

3) 0,05 qr preparat 1-2 damcı qatı HNO3 təsirindən əvvəl narıncı, sonra sarı rəng verir.

4) Ərimə temperaturu 154-1570C arasında olmalıdır.

5) UB-spektrofotometriya: kodeinin etanolda məhlulu 284 nm d.u.-da, 0,01M xorid turşusunda olan məhlulu isə 285 nm d.u.-da maksimum udma verir.

6) Çini kasada morfinan törəməsini kalium-arsenat və qatı H2SO4 ilə ehtiyatla qızdırdıqda morfində tünd-yaşıl, kodein və dionində göy rəng alınır; papaverin isə çaxırı-qırmızı rəng verir.

7) Morfini və ya kodeini saxaroza və qatı H2SO4 ilə ehtiyatla qızdırdıqda qırmızı rəng əmələ gəlir.

8) Kodein, morfindən fərqli olaraq NaNO2-lə turş mühitdə rəng vermir.

9) İQ-spektroskopiya ilə təyin olunur.

**Təmizliyinin təyini**

Sərbəst morfin qatışığı olmamalıdır. Bunu təyin etmək üçün 0,1 qr preparatı 5 ml 1%-li xlorid turşusunda həll edirlər, 2 ml 1%-li NaNO2 məhlulu və 15 dəqiqə sonra 2 ml NH3 məhlulu əlavə edirlər. Əmələ gələn rəng eyni reaktivlər əlavə edilmiş susuz morfin hidoxloridin 5 ml 0,0023%-li məhlulundan tünd olmamalıdır (morfin-hidroxloridə bax).

**Miqdarı təyini**

Neytrallaşma (asidimetriya) üsulu ilə aparılır.

Kodein + HCl ⟶ Kodein ∙ HCl

Preparatın n.k. metil qırmızısına görə neytrallaşdırılmış spirtdə qızdırmaqla həll edirlər, su əlavə edib 0,1 M xlorid turşusu ilə çəhrayı rəngə kimi titrləyirlər (indikator - metil qırmızısı; T=0,02944 qr/ml).

Kodein preparatları (**kodein, kodein-fosfat**) analgeziyaedici və öskürəkkəsici maddə kimi poroşok (0,015 qr), damcı və miksturaların tərkibində işlənirlər.

**Kodterpin, Pentalgin, Sedalgin,** **Codelac, “Öskürək üçün tabletlər”, DHC Continus** (Dihidrokodeinin uzunmüddətli təsir göstərən dərman formasıdır) preparatlarının tərkibində verilir: 0,06; 0,09; 0,12 qr-lıq tabletlərdə buraxılır.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, işıqdan qorunmaqla saxlanır.

**Kodein-fosfat – Codeine Phosphate**

Kodein-əsas ∙ H3PO4 ∙ 1,5H2O

Ağ kristal poroşokdur, iysiz və acı dadlıdır. Havanın təsirindən kristallaşma suyunu itirir. Suda asan, spirtdə az, efir və xloroformda çox az həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

Kodeində olan 1-ci və 2-ci reaksiyaları verir.

3) Preparatın suda məhluluna qələvi məhlulu ilə təsir edib kodein-əsası çökdürürlər. Onu ayırıb, qurudub ərimə temperaturunu təyin edirlər (154-1570C).

Kodein-fosfat + 3NaOH ⟶ Kodein-əsas↓ + Na3PO4 + 3H2O

4) Preparatın suda məhlulu AgNO3 məhlulu ilə sarı çöküntü verir; çöküntü nitrat turşusunda və NH3 məhlulunda həll olur.

Kodein-fosfat + 3AgNO3⟶kodein-nitrat + Ag3PO4↓

5) Metoksiqrup xinində olduğu kimi təyin olunur. Kodein benzoil-peroksid təsirindən formaldehid əmələ gəlir ki, o da qatı sulfat turşusu iştirakı olduqda xromotrop turşusu ilə bənövşəyi boyanma verir.

6) UB-spektrofotometriya: kodein-fosfatın etanolda olan məhlulu 284 nm, suda məhlulu isə 285 nm d.u.-da maksimum udma verir.

**Miqdarı təyini**

Susuz titrləmə üsulu ilə aparılır. Preparatın n.k. susuz asetat turşusunda qızdırmaqla həll edib 0,1 M HClO4 ilə mavi yaşıl rəngə kimi titrləyirlər (indikator-bənövşəyi kristal; T=0,03974 qr/ml).



Kodein kimi işlənir.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, işıqdan qorunmaqla saxlanır.

**Etilmorfin-hidroxlorid – Aethylmorphine Hydrochloride**

**(Dioninum)**

N

C

H

3

O

5

H

2

C

O

H

O

M.k.385,89

Morfinin etil efiri

Yarımsintetik preparatdır.

**Alınması**

Morfini qələvinin spirtdə məhlulunda həll edib p-toluolsulfoturşusunun etil esteri ilə etillləşdirirlər (A.M.Berkengeym və S.İ.Lurye):

O

a

N

+

C

6

H

4

S

O

2

O

C

2

H

5

3

H

C

O

5

H

2

C

+

3

H

C

C

6

H

4

S

O

2

O

N

a

Ağ kristal poroşokdur, iysiz və acı dadlıdır. Suda, spirtdə həll olur, xloroformda az həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

Preparatı qatı H2SO4-da həll edirlər və 1 damcı FeCl3 məhlulu əlavə edirlər, qarışığı ehtiyatla qızdırırlar; əvvəl yaşıl, sonra bənövşəyi rəng əmələ gəlir. Bir damcı HNO3 əlavə etdikdə rəng qırmızıya keçir.

2) Xloridlərə məxsus reaksiya aparılır.

3) Preparat, morfin və kodeindən fərqli olaraq yodoform sınağını verir:

R – OC2H5 + NaOH⟶R – ONa + C2H5OH

C2H5OH + 4I2 + 6NaOH⟶CHI3↓ + 5NaI + 5H2O + HCOONa

 4) İQ-spektroskopiya ilə 4000-400 sm-1 sahələrdə təyin olunur.

 5) UB-spektrofotometriya: etilmorfinin suda məhlulu 285 nm, etanolda məhlulu isə 284 nm d.u.-da maksimum udma verir.

**Miqdarı təyini**

Susuz titrləmə ilə aparılır.

Preparatın n.k. susuz asetat turşusu və civə 2 asetat qarışığında həll edib 0,1 M HClO4 ilə mavi rəngə kimi titrləyirlər (indikator - bənövşəyi kristal; T=0,0349 qr/ml).

Etilmorfin-hidroxlorid analgeziyaedici və öskürəkkəsici maddədir. Göz təcrübəsində damcılar və məlhəm (1-10%) formasında ağrıkəsici və iltihaba qarşı işlənir. Poroşok və 0,01; 0,015 qr-lıq tabletlərdə buraxılır.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, işıqdan qorunmaqla saxlanır.

**APORFİN TÖRƏMƏLƏRİ**

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

**Apomorfin-hidroxlorid – Apomorphine Hydrochloride**

C

H

3

N

O

H

O

H

1

2

3

4

5

6

7

8

9

1

0

3

/

4

H

2

O

.

$∙$HCl

M.k.317,3

 5,6-dioksiaporfin

**Alınması:**

Apomorfin yarımsintetik maddədir. Morfini qatı xlorid turşusu ilə 140-1500C temperaturda avtoklavda qızdırırlar; nəticədə furan həlqəsi açılır, 1 mol su ayrılır və dezoksimorfin törəməsi əmələ gəlir, sonra isə apomorfinə çevrilir:



Ağ, açıq-bozumtul və ya açıq sarımtıl kristal poroşokdur, iysizdir. Suda və spirtdə orta həll olur. Suda məhlulları havanın və işığın təsirindən yaşıl rəng alır (yaşıllaşır), fəallığını itirir.

**Eyniliyinin təyini**

1) Preparatın kristallarını bir neçə damcı HNO3 ilə islatdıqda al-qırmızı rəng alınır.

2) Preparatın suda məhlulu üzərinə NaHCO3, 0,05 M yod məhlulları və efir əlavə edib çalxaladıqda efir təbəqəsi bənövşəyi, su təbəqəsi isə yaşıl rəngə boyanır.

3) Atropin və tropasində olduğu kimi Vitali-Moren reaksiyasını verir. Preparatı qatı HNO3 ilə isladıb buxarlandırırlar, qalıq üzərinə KOH-in spirtdə məhlulunu və aseton əlavə etdikdə tez itən bənövşəyi rəng alınır (aromatik nüvə).

4) UB-spektrofotometriya: apomorfinin 0,1 M xlorid turşusunda olan məhlu-lu 275 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

**Miqdarı təyini**

1) Spektrofotometriya üsulu: preparatın suda və ya 0,01 M xlorid turşusundakı məhlulunun 272 nm dalğa uzunluğunda optik sıxlığının ölçülməsinə əsaslanır.

2) Susuz titrləmə üsulu (morfində olduğu kimi aparılır; T=0,03038 qr/ml).

Qusdurucu və bəlğəmgətirici təsir göstərir (analgeziyaedici təsiri zəifdir). 1%-li məhlulu aseptik şəraitdə hazırlanır və 1 ml miqdarında buraxılır.

Preparat möhkəm bağlı narıncı rəngli şüşə qablarda, işıqdan qorunmaqla saxlanır.

**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.