**ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ**

**Химия және химиялық технология факультеті**

**Органикалық заттар, табиғи қосылыстар және полимерлер химиясы мен технология кафедрасы**

**ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАРДЫ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ САРАПТАУ**

5В060600 - Химия

*мамандық аты*



Алматы, 2018

Пән бойынша лабораториялық жұмыстарды құрастырушылар:

Бурашева Гаухар Шахмақызы- *х. ғ. д, профессор;*

Кипчакбаева Алия Куанышевна *– Ph.D.,*

Сейтимова Гульназ Абсаттаровна*- Ph.D.*

Оқу әдістемелік кешен кредиттік жүйеге сәйкес «5В060600 - Химия » мамандығына арналып, эксперименталді білім беру бағдарламасы негізінде және типтік оқу бағдарламасына жасалған.

**Бурашева Г.Ш., Кипчакбаева А.К., Сейтимова Г.А.**

**ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАРДЫ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ САРАПТАУ**

пәні бойынша жүргізілетін лабораториялық жұмыстар.

Осы материалда келтірілген лабораториялық жұмыстар Қазақстан мемлекеттік Фармакопеясына негізделіп жасалған, жабайы және дәрілік өсімдік шикізатының сапасын және дәрілік заттардың сандық құрамын анықтау үшін қажетті әдістер берілген. Бұл лабораториялық жұмыстар «Химия» мамандығы бойынша 3-ші курс студенттеріне арналған.

Химия және химиялық технология факультетінің әдістемелік бюросының ұсынуы бойынша шығарылып отыр.

**АНЫҚТАМАЛАР, БЕЛГІЛЕУЛЕР ЖӘНЕ ҚЫСҚАРТУЛЕР**

**Шикізат** –үш шикізат бар: минералды, жануарлар және өсімдік.

**Галофиттер** – топырақтың белгілі дәрежеге дейін минералдануына төзе алатын тұзды жерде өсе алатын өсімдіктер.

**Өсімдік шикізаты** – жердің үстінде және жердің астында болады. **Биологиялық белсенді заттар** – тірі ағзаға белгілі әсері бар қосылыстарды айтады.

**Әсер еткіш заттар** – субстанциялардың және олардың негізінде барлық дәрілік түрлердің фармакологиялық белсенділігіне жауап беретін, биологиялық белсенді заттар тобы.

**Дәрілік өсімдік шикізатының сапалылығы** – техникалық талаптарға шикізат сапасының сәйкестілігі, оларға мыналар жатады: сандық көрсеткіштер (құрамында әсер еткіш заттардың, ылғалдың, күлдің, экстрактивті заттардың бар болуы), бөтен қоспалардың саны мен сапасы.

**Дәрілік өсімдік шикізаты** – дәрілік фитопрепараттар немесе басқа фармацевтикалық өнімдер немесе жартылай фабрикаттар өндіру мақсатымен медициналық қолданысқа рұқсат етілген дәрілік заттар, фитоперпараттар, дәрілік өсімдік шикізаты немесе көмекші заттар.

**Фармакологиялық заттар** – анықталған фармакологиялық белсенділігі бар зат немесе заттар кешені.

**Экстрагент** - өсмідіктен биологиялық белсенді заттарды экстракциялауға қолданатын ерткіш.

**Айқындағыштар**- қосылыс құрамындағы арнайы топтарды анықтайтын реагенттер.

**Хроматография** – органикалық заттарды екі фаза арасында әр түрлі орналасуы негізінде бөлу, алу және идентификациялау.

**Жұқа қабатты хроматография** – дара заттың немесе қоспаның жазық жұқа қабатты сорбент бетінде жылжымалы фазада қозғалуы.

**Гидролиз** – заттардың сұйытылған қышқылдық немесе сілтілік ортада ыдырауы.

**Май қышқылдары −** жоғарғы қаныққан және қанықпағанкарбон қышқылдары, жануарлар мен өсімдік ағзасында бос күйінде кездеседі және липидтердің құрамына кіргенде энергетикалық және пластикалық қасиет атқарады.

**Аминқышқылдар** – дегеніміз әр түрлі ақуыздардың молекулаларын түзететін мономерлі заттар, сондықтанда олар өте маңызды.

ББЗ – биолиогиялық белсенді заттар

ЖҚХ − жұқа қабатты хроматография

ҚХ – қағазды хроматография

УК – ультра күлгін спектр

ИҚ – инфра қызыл спектр

GC/MS-газды хроматограпия масс спектрскопия

 **компоненттердің биологиялық белсенділігі.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Компонент аты** | **Сипаттамасы**  |
| Тері илегіш заттар | Тері илегіш заттар – азотсыз ароматикалық қосылыстар. Полифенолдар, флавоноидтар және танниндерден тұрады. Тері илегіш заттар жара жазатын, қабынуға қарсы, ісікке қарсы, қан тоқтататын және бактерицидті қасиеттері бар.  |
| Терпе-ноидтар  | Терпеноидтар деп құрамы С10Н16 болатын және оның көптеген туындыларынан (спирттер, альдегидтер, кетондар, қышқылдар, тотықтар және т.б.). тұратын табиғи көмірсутектерді айтады. Терпеноидтар ауруды басатын, ісікке қасы, микробтарға қарсы, вирустарға қарсы, қабынуға қарсы қасиеттері бар. |
| Е витамині | Е витамині (токоферолдар) ісікке қарсы, цистидке қарсы қасиеттері бар, антиоксиданттық белсенділікке ие, капилярлардың әлсіреуіне жол бермейді, атесклероздың пайда болуына, жүрек және сүйек бұлшықеттерінің бұзылуына жол бермейді. Теріні радикалдардың артық мөлшерінің әсерінен және асқын тотықтарының әсерінен қорғайды.  |
| РР витамині | РР витамині (никотин қышқылы) аллергияға қарсы, тамырларды кеңейтетін, қандағы липопротеиндердің мөлшерін қалпына келтіретін қасиеттері бар. Микроциркуляцияның корректоры болып табылады, ағзадағы холестириннің мөлшерін төмендетеді.  |
| Бетулин | Бетулин (Тритерпеноид) вирустарға қарсы, грибоктарға қарсы, ісікке қарсы, қабынуға қарсы, антиоксидантты, регенерациялық, теріні жұмсартатын, аллергияға қарсы қасиеттері бар. Терінің қартаю процесін тежейді.  |
| Гиперозид | Гиперозид жүректің және ми қантамырларындағы қан айналымды жақсартады, орталық жүйке жүйесінің қозуын және қан құрамындағы холестирин мөлшерін төмендетеді  |
| Флавон-гликозидтер | Флавонгликозидтер ауруды басатын, ісікке қарсы, бактерияларға қарсы, микробтарға қарсы, антиоксиданттық қасиеттері бар. Мидың қан айналу процестерін жақсартып, мидың тамырларын кеңейтеді.  |
| Кофеин | Кофеин жүйке жүйесінің стимуляторы болып табылады, энергетикалық алмасуды жақсартады, күш қуат береді. |
| Кумарин  | Кумариннің тырысқанға қарсы, ауруды басатын, антикоагулянтты қасиеттері бар. Мидың және перифериядағы қан айналымын жақсартып, жүрек жұмысын қалпына келтіреді. |
| Флаво-ноидтар  | **қ**ұрамында екі фенилдік қалдықтар бар гамма-пирон сақинасымен қосылған органикалық зат. Флавоноидтар спазматикалық, бактерияларға қарсы, ісікке қарсы қасиеттері бар. Зәр шығару процестерін жақсартады. Нәзік және аллергияға төзімсіз тері клеткаларының қорғаныш қасиетін жоғарлатады.  |
| Гиперицин | Гиперицин ісікке қарсы, микробтарға қарсы, жара жазатын, қан тоқтататын, аллергияға қарсы және жалпы ағзаны қанықтыратын қасиеттері бар.  |
| Кароти-ноидтар | Каротиноидтар антиоксиданттық белсенділікке ие, жүрек қантамыр ауруларын емдеуде қолданылады, қартаю процесін тежейді, теріге радиациялық әсерді емдеуге қолданылады.  |
| Эсцин | Эсцин тері ұлпаларының зақымдануға әсерін төмендетеді, тамырлардың қанға толу процесін жылдамдатады, қанның тұтқырлығын төмендетеді.  |
| Ретинол  | Ретинол (А витамині) жара жазу процесін жылдамдатады және сүйектердің қалыпты өсуіне жақсы әсер етеді. Ретинол – тері, шаш және тырнақ жаңаруының негізгі компоненті болып табылады.  |
| Лактондар | Лактондар ісікке қарсы белсенді әсер етеді, қан құрамын жақсартып, ағзаның жарыққа сезімталдығын азайтады. |
| Капсаицин | Капсаицин жергілікті жазғыш, жалпы ауқат беретін қасиеті бар, ұлпалардың өсу процесін жылдамдатады. |
| Пиперин | Пиперин ағзаның тағамға тәбетін жоғарлатады. Тамақ өнеркәсібінде ет өнімдерін, көк-өніс және балық консерванттарын жасауда қолданылады.  |
| Полипре-нолдар | Полипренолдар ісікке қарсы, иммунитетті нығайтатын, ашық жараға қарсы қасиеттері бар. |
| Азулен | Азулен аллергияға қарсы, ісікке қарсы, қабынуға қарсы, антисептикалық, ауруды қойдыратын және жазатын қасиеттері бар. |
| Глико-зидтер | агликон мен көмірсу өзара байланысқан органикалық заттар, олар 3 түрге бөлінеді:О-гликозидтер, С-гликозидтер және ацилдеуші О-гликозидтер.Гликозидтер антиоксидантты, бактерияларға қарсы, қабынуға қарсы, тыныштандыратын қасиеттері бар. |
| Дитерпенді фенолдар | Дитерпенді фенолдар айқын байқалатын антиоксидантты қасиетке ие. |

**Дәрілік заттарды сандық сараптау әдістемелері.**

*10%  - кальций хлоридінің ертіндісі*  *(Мr    219, 08).* 10 мл препарата помещают в мерную колбу вместительностью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

*Комплексонометрлі анықтау.* (МФ ҚР 1). 10 мл зерттелетін сынаманы титрлейтін колбаға құяды да, 15 мл су, 5 мл аммиактың буферлі ертіндісін, 0,12 г индикатор қоспасын немесе 7 тамшы күңгірт-көк қышқылды хром ертіндісін қосып, трилона Б ертіндісімен титрлейді (0,05 моль/л) көкшіл – сиякөк түске дейін.

*Аргентометрлі анықтау.* 5 мл сыналатын ертіндіге 1-2 тамшы калий хроматын қосып, күміс нитратының ертіндісімен титрлейді (0,05 моль/л) қызғылт тұнбаға дейін.

*Сутек пероксидінің 3%-ті ертіндісі* **(***Мr    34,01).* 10 мл сутек пероксидінің ертіндісін 100 мл өлшеуіш колбаға құйып, ертіндіні белгіге дейін жеткізеді.

*Перманганатометрлі анықтау*(МФ ҚР 1). 10 мл зерттелетін ертіндіге 5 мл сұйытылған күкірт қышқылын қосып, калий перманганатының 0,1 моль/л, (УЧ 1/5 КМnО4) ертіндісімен титрлейді әлсіз күлгін қызыл түске дейін.

*Йодометрлі анықтау.*10 мл зерттелетін зат ертіндісін аузында қақпағы бар шлифталған колбаға салып, 5 мл 10% калий йодидінің ертіндісін және 5 мл сұйытылған күкірт қышқылының ертіндісін қосып, 10 минутқа аузын жауып қоямыз да, натрий тиосульфатының (0,1 моль/л) ертіндісімен түссізденгенше титрлейді (индикатор - крахмал).

*Магний оксиді**(Мr    40,32).* 0,5 г препаратты (нақты өлшем) 250 мл көлемдегі колбаға салып, 40 мл тұз қышқылының ертіндісінде ерітеді де (0,1 моль/л) еріген соң колбаның белгісіне дейін дистилденген сумен жеткізеді.

*Ацидиметрлі анықтау.* 20 мл зерттелетін ертіндіге 2-3 тамшы раствора метилоранж ертіндісін тамғызады да, натрий гидроксидінің ертіндісімен (0,1 моль/л) сары түске дейін титрлейді.

*Аскорбин қышқылы**(Мr    176,13.).* 0,5 г. препаратты (нақты өлшем) көлемі 50 мл. колбада суда ерітіп, белгісіне жеткізеді, араластырады.

*Йодатометрлі анықтау*(МФ ҚР 1). 10 мл зерттелетін ертіндіге 0,5 мл 1%- калий иодидінің ертіндісін, 2 мл крахмал ертіндісін және 1 мл 2% - тұз қышқылының ертіндісін қосып, калий йодатының ертіндісімен 0,1 моль/л (УЧ 1/6 КIO3,) тұрақты әлсіз көк түске дейін титрлейді.

*Алкалиметрлі анықтау.* 20 мл зерттелетін ертіндіге 5-7тамшы фенолфталеин ертіндісін қосып, натрий гидроксидінің ертіндісімен (0,1 моль/л) әлсіз қызғылт түске дейін титрлейді.

*Йодометрлі анықтау.* 10 мл зерттелетін ертіндіге 1-2 мл крахмал ертіндісін қосып, йод 0,1 моль/л (УЧ 1/2 I2,) ертіндісімен көк түске дейін титрлейді.

*Нитритометрлі анықтау*(МФ ҚР 1). 0,3 г препаратты (нақты өлшем) 10 мл су және 10 мл сұйытылған тұз қышқылының қоспасында ерітеді де, көлемі 80 мл-ге дейін су, 1 г. калий бромидін, 3 тамшы нейтралды қызылды қосады да, жәймен араластыра отырып натрий нитритінің (0,1 моль/л) ертіндісімен малина түсі көкке ауысқанша титрлейді. Немесе тропеолина 00 индикаторының 4 тамшы ертіндісін және 2 тамшы метилен көгінің ертіндісімен қызғылт-сиякөк түстен ашық көк түске дейін титрлейді.

*Аргентометрлі анықтау.* 0,1 г препаратты (нақты өлшем) 10 мл. суда ерітіп, 2-3 тамшы бромфенол көгінің ертіндісін қосып, сосын тамшылатын сірке қышқылының сұйытылған ертіндісін қосады, ол кезде қызғылт-сиякөк түс сарғыш-жасылға ауысады. Сол сарғыш-жасыл түсті ертіндіні күміс нитратының ертіндісімен (0,05 моль/л) қызғылт-сиякөк түске дейін титрлейді.

 *Алкалиметрлі анықтау***.** 0,3 г препаратты (нақты өлшем) 10 мл. суда ерітіп, 5 мл этил спирті мен хлороформ ертіндісінің қоспасын (1:2), 3-5 тамшы фенолфталеин ертіндісін қосып, натрий гидроксидімен (0,1 моль/л) сулы бөлік әлсіз қызғылт түске дейін титрлейді.

*Қағазды хроматография.* Пайдаланылатын заттың хроматограммасы Rf шамасымен анықталады. Бұл шама зерттелетін заттың жүрген жолының, еріткіш фронтының өткен жолының қатынасына тең. Флавоноид құрылысын Rf шамасының өзгеру шамасы бойынша жорамалдауға болады.

***Қағазды хроматографияны және келесі айқындағыштарды пайдалану****:*

Қағазды хроматография үшін пайдаланған еріткіштер жүйесі*-*

1. Бутанол: сірке қышқылы: су (БСС) (40:12,5:29)

2. 6%-тік сірке қышқылы

3. Бутанол: сірке қышқылы: су (6:7:3) + 0,01г нингидрин

4. ЭА: Нас: су (5:3:2)

 5. Бензол: сірке қышқылы: су (6:7:3)

 6. Бутанол: сірке қышқылы: су (6:7:3)

*Қағазды хроматография үшін айқындағыштар-*

*1. Алюминий хлориді*

1%-ті алюминий хлоридінің этанолдағы ерітіндісі, флавоноидтарды айқындау үшін қолданылады.

*2. Диазотталған п-нитроанилин (ДЗПНА)*

0.3%-ды п-нитроанилин ерітіндісін 8%-ды тұз қышқылында дайындап, 5%-ды натрий нитритінің бірнеше тамшысын қосып, пайдаланар алдында араластырады, қоспаны тек пайдалану кезінде даярлайды. Хромотограммаға дайындалған ерітіндіні бүркеді де, бөлме температурасында кептіріп, содан кейін 20%-ды сода ерітіндісімен өңдейді.

*3. о-толуидин айқындағышы*

96%-дық 10 мл этанолда 0.4 г салицил қышқылын және 0.5 мл о-толуидинді ерітеді. Хроматограмманы айқындағышпен өңдеп, кептіріп, 5 минут 105ºС температурада қыздырады.

*4. Нингидринді реактив*

Нингидриннің ацетондағы 1%-тік ерітіндісі, амин қышқылдарды анықтайды.

*5. Ванилинді реактив*

Тұз қышқылындағы 1%-дық ванилин ерітіндісі, флавоноидтарды анықтайды.

*6.Аммиак буы*

Флавон, флавонолдарды анықтайды.

жұқа қабатты хроматография үшін еріткіштер жүйесі:

1. хлороформ:гексан 8: 2

2. хлороформ: ЭАс 8:2

3. гексан: ацетон 8:2

4. гексан : этанол 9:1

Жұқа қабатты хроматография үшін айқындағыш:

1. SeSO4  6%

**1-зертханалық жұмыс.  Дәрілік заттардың шынайылығын анықтау.**

**Парацетамол**

*Фенолды гидроксил бойынша реакция.* Препарат фенолды гидроксилдың арқасында әлсіз қышқылдық қасиет көрсетеді. Темір хлоридімен күлгін-көк түс береді.

2) *Бромдай реакциясы.* Бромдау кезінде ақ аморфты тұнба дибром-парацетомол түзіледі.

|

НО NH-R + 2 Br2 + H2O → HO NH-R↓ + 2 HBr

3)  *Азобояғыш түзу реакциясы.*  Препаратты сілті ертіндісін ерітіп, сосын жаңадан даярланған диазоний тұзын қосады. Қызыл түс түзілгенін көреміз.

4) *Тотығу реакциясы.* Күміс нитратының аммиактағы ертіндісімен күміс айна реакциясын береді.

5) *Ауринді бояғыш түзу реакциясы.* Уротропинмен концентрлі күкірт қышқыл қатысында қыздырсақ парацетамол күңгірт-қызыл түс береді.

 6) Парацетамол, аланин препараттарының ертіндісін бутанол-сірке қышқылын-су (40-12,5-29) жүйесінде бір жүйедегі хроматограммасын қойып, УК-жарықта қарап, тазалығын анықта. Айқындағыш – нингидрин.



НО NH–С–СН3 + H2O + HCl → HO NH2 + CH3COOH.

**Ацетилсалицил қышқылы.**

*Сандық сараптау.* Сандық сараптау үшін ацетилсалицил қышқылының белгілі мөлшерін алып, оған 0,5 М натрий гидроксидінің ертіндісін құйып, кері мұздатқышпен сілтілік гидролиз жүргізеді де, сілтінің артық мөлшерін 0,5 М тұз қышқылымен титрлейді.

 Ал метилсалицилат және фенилсалицилат үшін алкалиметрлі гидролиздеу әдісін пайдаланады. (МФ ҚР 1) сілтінің артық мөлшерін және фенолды бромкрезолды пурпурмен титрлейді.



Индикатор – фенолфталеин



**2 - тапсырма  Антигриппин препаратындағы рутиннің мөлшерін анықтау.**

**Кверцетин бойынша флавоноидтардың сандық мөлшерін анықтау**

1г ұнтақталған шикізатты сыйымдылығы 150 мл колбаға салып, үстіне 1%-дық НСI бар 30 мл 90%-ды сулы спирт құяды. Колбаны кері тоңазытқышқа жалғап, су моншасында 30 мин қайнатады. Суытылғаннан кейін сыйымдылығы 100 мл колбаға фильтр қағазы арқылы фильтрлейді. Экстракцияны сол ерітіндімен екі рет қайталайды да, колбадағы ерітіндіні белгіге дейін 90% спиртпен жеткізеді (А ерітіндісі ).

Сыйымдылығы 25 мл колбаға А ерітіндісінің 2 мл алып, оған алюминий хлоридінің 95%-дық спирттегі 1%-дық ерітіндісінің 1 мл құйып, ерітіндінің көлемін белгіге дейін спиртпен жеткіземіз. 20 мин кейін ерітіндінің оптикалық тығыздығын қалыңдығы 10 мм кюветада, 430 нм толқын ұзындығында спектрофотометрде өлшейді.

Салыстырмалы ерітінді ретінде сыйымдылығы 25 мл колбада 95%-дық спиртпен жеткізілген 2 мл А ерітіндісі қолданылады.

Абсолютті құрғақ шикізаттағы флавоноидтардың мөлшері кверцетин бойынша мына формула арқылы есептейді:

****

мұндағы: D – ерітіндінің оптикалық тығыздығы,

 M – шикізат салмағы,г;

 W – шикізатты кептіру кезіндегі жоғалған масса,%.

 764,6 - 430нм - де алюминий хлоридінің қатысында кверцетин комплексінің жұтылу көрсеткіші.

**3- тапсырма  Кора дуба (емен ағашының қабығындағы) тері илегіш заттарды анықтау.**

**Шикізат құрамынан конденсирленген тері илегіш заттарды перманганатты әдіспен анықтау**

Ұсақталған шикізаттың 2г-ын сыйымдылығы 125мл конустық колбаға салады. Оған 65мл қайнаған ыстық су құяды да, кері тоңазытқышқа жалғап, сулы моншада 30 мин бойы араластыра отырып қайнатады.

Сұйықтықты бөлме температурасында суытады және сыйымдылығы 200-250мл конустық колбаға шикізаттың бөлшектері колбаға түсіп кетпейтіндей етіп мақта арқылы сүзеді,

Пипетка арқылы 62 мл ерітіндіні басқа колбаға алып, оның үстіне 125мл су, 6.25мл индигоқышқыл құяды және калий перманганаты ерітіндісімен (0.02 моль/л) сары-жасыл түс пайда болғанша титрлейді.

Сонымен қатар бақылау тәжірибесін жүргізеді, 1мл калий перманганаты ерітіндісіне таннинге есептегенде 0.004157 тері илегіш заттар тиісті келеді.

Шикізат құрамындағы илік заттардың пайыздық мөлшерін мына формула бойынша есептейді.

****

мұндағы: V1 – титрлеуге кеткен калий перманганаты ерітіндісінің (0.02 моль/л) көлемі, мл.

V2 – бақылау тәжірибесінде титрлеуге кеткен калий перманганатының (0.02моль/л) көлемі, мл.

 M – шикізат массасы, г.

 W – шикізатты кептіру кезіндегі жоғалған масса, %.

**4-зертханалық жұмыс.  Дәрілік заттардың шынайылығын анықтау.**

**Тиамина хлорид**

1. 0,01 г препаратты 0,5 мл суда ерітеміз де, 1 мл калий феррицианидінің ертіндісін, 1 мл натрий гидроксидінің ертіндісін, 5 мл н-бутил немесе изоамил спиртін қосып, қоспаны жақсылап шайқаймызда қойып қоямыз. Жоғарғы органикалық бөлікте УК-жарықта көк флюоресценция көрінеді, оған қышқылды қосқанда жойылып, ал сілті ертіндісін қосқанда қайта пайда болады.  *(тиохром реакциясы).*
2. 0,03 г препаратты 5 мл. суда ерітеміз. Ертіндіні екіге бөлеміз. Бір бөлікке 5 тамшы сұйытылған азот қышқылымен күміс нитратын қоссақ сарғыш тұнба түзіледі. Ал екінші бөлікке – 5 тамшы сұйытылған тұз қышқылы, 10 тамшы хлорамин ертіндісін және 1 мл хлороформ қосылады да, шайқаймыз; хлороформ бөлігінде сары түс болмауы тиіс. (*хлоридтарге арналған реакция);*
3. Шыны пластинкаға екі жерге 5 мг препарат тамғызып және әрқайсысына 1-2 тамшы Драгендорф реактивін және фосфорно-молибден қышқылының ертіндісін тамғызамыз ( қызғылт-сары және сары түс көреміз).
4. Тиамин хлорид формуласын келтір.
5. Новокаин, глицин препараттарының ертіндісін бутанол-сірке қышқылын-су (40-12,5-29) жүйесінде бір жүйедегі хроматограммасын қойып, УК-жарықта қарап, тазалығын анықта. Айқындағыш – нингидрин.

**5-зертханалық жұмыс.  Дәрілік заттардың шынайылығын анықтау.**

**Фолий қышқылы.**

1. 0,01 г препаратты 5 мл 0,1 моль/л натрий гидроксид ертіндісінде ерітіп, оған 5 мл 0,1 моль/л тұз қышқылының ертіндісін және 1 мл калий перманганатының ертіндісін қосып, реакциялық қоспаны 3 минутқа 80 - 850С температуралы сулы моншаға салып қыздырады. Ертіндіні суытып, оған тамшылатып 0,2 мл сутек пероксидінің ертіндісін қосып, сосын фильтрлейді. Фильтрат УК-жарықта көгілдір флюоресценция береді. *(6-птеридилкарбон қышқылының түзілу реакицясы)*
2. 0,01 г препаратты 2-3 минут 1-1,5 мл 0,1 моль/л натрий гидроксидінің ертіндісімен араластырады да, сосын фильтрлейді; 1-2 тамшы фильтратты шыны пластинкаға тамғызып, оған 2 тамшыдан металдар тұзының ертіндісін тамғызады да келесі түзілген тұнба түстерін көресіз:

Қорғасын ацетаты – лимонды-сары;

Кобальт нитраты – күңгірт- сары;

Күміс нитраты – қызғылт-сары;

Мыс сульфаты (II) – жасыл;

Темір хлориді (III) – қызыл-сарғыш.

1. 0,005-0,01г препаратқа 2-3 мл сұйытылған тұз қышқылын және 0,1-0,2 г цинк ұнтағын қосады да, 2-3 минуттан соң ертіндіні фильтрлейді. Фильтратқа 2-3 тамшы натрий нитритінің ертіндісін қосады. Сосын алынған 0,2-0,3 мл қоспаға 1-2 мл β-нафтолдың сілтілік ертіндісін қосады; қызғылт-сары (оранжево-красное) түс көреміз.
2. Фолий қышқылының формуласын келтір.
3. Глутамин қышқылы, тиамин хлорид препараттарының ертіндісін бутанол-сірке қышқылын-су (40-12,5-29) жүйесінде бір жүйедегі хроматограммасын қойып, УК-жарықта қарап, тазалығын анықта. Айқындағыш – нингидрин.

**6-зертханалық жұмыс. Дәрілік заттардың шынайылығын анықтау.**

**Рибофлавин.**

1. 0,001 г препаратты 100 мл суда ерітеді, ертіндінің сарғыш жасыл түсі бар, УК-жарықта интенсивті жасыл флюоресценция көруге болады, егер сұйытылған тұз қышқылын немесе натрий гидроксидінің ертіндісін қоссақ түс жойылады. Егер ертіндіге натрий гидросульфитін қоссақ флуоресценция да, түсте жойылады.
2. Егер препараттың аз мөлшеріне 2-3 тамшы концентрленген күкірт қышқылын қоссақ қызыл түс пайда болады, ал бұл ертіндіге судың бірнеше тамшысын қоссақ түс сары ауысады. (Тяга астында жүргізу керек!)
3. Егер препараттың аз мөлшеріне 3-4 тамшы күміс нитратының ертіндісін қоссақ қызғылт-сарғыш (оранжево-красное) түсті кешен түзіледі.
4. Пробиркадағы 0,02% рибофлавин ертіндісінің 3-4 тамшысына 1 тамшы 0,1 моль/л натрий гидроксидінің, 3-4 тамшы 0,25% нингидрин ертіндісін қосып қыздырсақ, қайнауға дейін жеткізсек; жасыл түс көреміз.
5. Рибофлавин формуласын келтір.
6. Пробиркадағы 2-3 мл 0,02% рибофлавин ертіндісіне 0,1 г цинк ұнтағын қосып, тамшылатып тұз қышқылын қосамыз, газ шығып жатқанын байқаймыз. Реакцияны жылдамдату үшін пробирканы сулы моншада қыздырамыз, нәтижесінде препарат ертіндісінің түссізденгенін көреміз. *( лейкофлавина түзілу реакциясы).*

**7 - тапсырма  Аскорутин препаратындағы рутиннің мөлшерін анықтау.**

**Рутиннің сандық мөлшерін анықтау**

1г ұнтақталған шикізатты сыйымдылығы 150 мл колбаға салып, үстіне 1%-дық НСI бар 30 мл 90%-ды сулы спирт құяды. Колбаны кері тоңазытқышқа жалғап, су моншасында 30 мин қайнатады. Суытылғаннан кейін сыйымдылығы 100 мл колбаға фильтр қағазы арқылы фильтрлейді. Экстракцияны сол ерітіндімен екі рет қайталайды да, колбадағы ерітіндіні белгіге дейін 90% спиртпен жеткізеді (А ерітіндісі ).

Сыйымдылығы 25 мл колбаға А ерітіндісінің 2 мл алып, оған алюминий хлоридінің 95%-дық спирттегі 1%-дық ерітіндісінің 1 мл құйып, ерітіндінің көлемін белгіге дейін спиртпен жеткіземіз. 20 мин кейін ерітіндінің оптикалық тығыздығын қалыңдығы 10 мм кюветада, 430 нм толқын ұзындығында спектрофотометрде өлшейді.

Салыстырмалы ерітінді ретінде сыйымдылығы 25 мл колбада 95%-дық спиртпен жеткізілген 2 мл А ерітіндісі қолданылады.

Абсолютті құрғақ шикізаттағы флавоноидтардың мөлшері кверцетин бойынша мына формула арқылы есептейді:

****

мұндағы: D – ерітіндінің оптикалық тығыздығы,

 M – шикізат салмағы,г;

 W – шикізатты кептіру кезіндегі жоғалған масса,%.

 764,6 - 430нм - де алюминий хлоридінің қатысында кверцетин комплексінің жұтылу көрсеткіші.

**8- тапсырма  Жантақ өсімдігіндегі конденсирленген тері илегіш заттарды анықтау.**

**Шикізат құрамынан тері илегіш заттарды перманганатты әдіспен анықтау**

Ұсақталған шикізаттың 2г-ын сыйымдылығы 125мл конустық колбаға салады. Оған 65мл қайнаған ыстық су құяды да, кері тоңазытқышқа жалғап, сулы моншада 30 мин бойы араластыра отырып қайнатады.

Сұйықтықты бөлме температурасында суытады және сыйымдылығы 200-250мл конустық колбаға шикізаттың бөлшектері колбаға түсіп кетпейтіндей етіп мақта арқылы сүзеді,

Пипетка арқылы 62 мл ерітіндіні басқа колбаға алып, оның үстіне 125мл су, 6.25мл индигоқышқыл құяды және калий перманганаты ерітіндісімен (0.02 моль/л) сары-жасыл түс пайда болғанша титрлейді.

Сонымен қатар бақылау тәжірибесін жүргізеді, 1мл калий перманганаты ерітіндісіне таннинге есептегенде 0.004157 тері илегіш заттар тиісті келеді.

Шикізат құрамындағы илік заттардың пайыздық мөлшерін мына формула бойынша есептейді.

****

мұндағы: V1 – титрлеуге кеткен калий перманганаты ерітіндісінің (0.02 моль/л) көлемі, мл.

V2 – бақылау тәжірибесінде титрлеуге кеткен калий перманганатының (0.02моль/л) көлемі, мл.

 M – шикізат массасы, г.

 W – шикізатты кептіру кезіндегі жоғалған масса, %.

**9- тапсырма  Алхидин субстанциясындағы тері илегіш заттарды анықтау.**

**Полимерлі проантоцианидинді сандық сараптау**.

 0,3г (нақты өлшем) ұнтақты көлемі 100 мл болатын жайпақ түпті колбаға салып, оған 96%- этил спиртіндегі 6,0 % хлорлысутек қышқылының 20 мл қосамыз да, колбаны кері тоңазытқышқа қосып, ыстық 850С сулы моншаға салып, 30 минут араластыра отырып, қыздырамыз.

 Қызғылт ыстық ертіндіні көлемі 100 мл болатын өлшемді колбаға толық көшіреміз, фильтрлеуді мақта арқылы жүргіземіз, жетпеген көлемін 96%- этил спиртіндегі 6,0 % хлорлысутек қышқылының ертіндісімен келтіреміз.

 Алынған қызғылт ертіндіні 200С –қа деәін суытып, ертіндіні колбаның белгісіне дейін 96%- этил спиртіндегі 6,0 % хлорлысутек қышқылының ертіндісімен жеткіземіз.

 Дайын фильтраттан 1 мл ертінді алып, оны белгісі бар пробиркаға құямыз да, белгіге дейін 96% этил спиртімен 10 мл-ге дейін келтіреміз. Алынған ертіндінің оптикалық тығыздығын 550 нм-де 10мм қалыңдықтағы кюветаға құйып спектрофотометрде өлшейміз. Салыстырмалы ертінді есебінде 96% этил спирті алынады.

 Полимерлі проантоцианидиннің ертіндідегі концентрациясы 1 миллилитрдегі миллиграмм (мг/мл) мөлшерін анықтау үшін, калибровалық қисықты цианокобаламин ертіндісімен түсіріп, сосын сол бойынша анықтайды.

;

Бұл жерде: С – калибрлі қисық арқылы анықталған полимерлі проантоцианидин мөлшері, мг/мл;

 m – навеска массасы, граммда; b - бір таблетканың орташа массасы, в граммда. Бір таблеткадағы полифлаван 0,15 г.- нан аз болмауы керек

**10-12 тапсырма  Дәрілік қоспа даярлап, қоспаға сараптау жүргіз.**

*Тиамина хлорид – 0,005;*

*Аскорбин қышқылы – 0,1;*

*Глюкоза – 0,2*

**Қоспа шынайылығын анықтау.**

1.  0,2 г дәрілік түрді 0,5 мл суда ерітіп, 1 мл калий феррицианид ертіндісін, 1 мл натрий гидроксидінің ертіндісін, 0,5 мл хлороформ қосады. Қоспаны жақсылап шайқап, аз уақытқа қалдырады. Органикалық қабатта УК-жарықта көк флюоресценция көрінеді (*рибофлавин*)

2. 0,05 г дәрілік түрді 3 мл суда ерітіп, ертіндіге 1-2 тамшы феррицианид ертіндісін және темір хлоридінің (III) ертіндісін қосқанда көк түс түзіледі (*аскорбин қышқылы*)

 3. 0,01 г дәрілік түрді сулы спиртте ерітіп, бір жүйелі қағазды хроматографияға, бутанол-сірке қышқылы-су (40-12,5-29) жүйесіне қойып, о-толуидин айқындағышымен анықтайды (*глюкоза - көкшіл жасыл түс береді*).

**Количественное определение.**

***Тиамина хлорид.***0,2 г дәрілік түрді 2 мл суда ерітеді де, ЖАК ертіндісін көк түс жойылғанша (шамамен 3,5 мл), 0,2 мл (нақты пипеткамен) аммоний роданидінің ертіндісін (0,02 моль/л) қосады. Сосын күміс нитратының ертіндісімен (0,02 моль/л) титрлейді түссізденгенше. Титрлеуге кеткен күміс интратының көлемінен 0,2 мл аммоний роданидінің ертіндісін алып тастайды.

***Аскорбин қышқылы.***0,1 г дәрілік түрді 3-5 мл суда ерітіп, йод ертіндісімен титрлейді (0,1 моль/л) көк түске дейін (индикатор крахмал)

***Глюкоза.***0,1 г дәрілік түрді 2 мл суда ерітіп (пипеткамен алынатын нақты көлем) рефрактометр көмегімен сыну көрсеткішін анықтайды.

Глюкоза препаратының ертіндісін бутанол-сірке қышқылын-су (40-12,5-29) жүйесінде бір жүйедегі хроматограммасын қойып, УК-жарықта қара. Айқындағыш –о-толуидин.

**13-15 тапсырма.  Дәрілік затқа спектралді сараптау жүргіз.**

|  |  |
| --- | --- |
|  Стандартты дәрілік затты ультра күлгін спектрофотометрлі әдіспен әртүрлі толқын ұзындықтарында зерттеу жүргіз. Дәрілік затты ерітіп, әр 5-10 нм. сайын оптикалық тығыздығын (Д) өлше. Алынған мәліметтермен график тұрғыз оптикалық тығыздықтың толқын ұзындығына қатынасымен. Спектр сипатын анықта: λmax и λmin  |  |

**Дәрілік заттар.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № вариант | Дәрілік заттар | Концентрация ГСО ДЗ стандартты ертіндіде, % | Ертінді (салыстыр ертінді) | Толқын ұзындығыдиапазоны, нм |
| 1 | Папаверина гидрохлорид | 0,002 | 0,1 моль/л HCl(0,1 моль/л HCl) | 260-350 |
| 2 | Кордиамин(никотин қышқылының диэтиламиді) | 0,001 | 0,01 моль/л HCl(0,01 моль/л HCl) | 220-350 |
| 3 | Левомицетин (хлорамфеникол) | 0,002 | вода | 220-350 |

**Стандартты ертінділерді даярлау.**

***Папаверина гидрохлорид:*** Папаверин гидрохлоридтің 0,05 г (нақты мөлшер) 0,1 моль/л тұз қышқылының ертіндісінде, белгісі бар 100 мл. колбада ерітеміз де, белгісіне дейін ертіндіні жеткіземіз. 2 мл ертіндіні белгісі бар 50 мл. колбаға құйып, белгіге кышқыл ертіндісімен жеткіземіз.

***Кордиамин*:** Никотин қышқылының диэтиламиді 0,05 г (нақты мөлшер) белгісі бар 25 мл. колбаға салып, 10 мл 0,01 М тұз қышқылының ертіндісінде, ерітеміз де, белгісіне дейін ертіндіні жеткіземіз. 1 мл кордиамин ертіндісін белгісі бар 200 мл белгісі бар колбаға құйып тұз қышқылымен ерітеміз.

***Левомицетин*:**  Левомицетиннің 0,05 г (нақты мөлшер) белгісі бар 50 мл. колбаға салып, сумен ерітеміз де, белгісіне дейін ертіндіні жеткіземіз. 1 мл алынған ертіндіні 50 мл. белгісі бар колбаға құйып суға дейін.

***16-17- тапсырма. Дәрілік қоспаға сараптау жүргіз:***

*Рибофлавин – 0,002*

*Аскорбин қышқылы – 0,1*

*Глюкоза – 0,25*

**Шынайылықты анықтау.**

1. 0,01 г дәрілік түрге 2-3 тамшы концентрлі күріт қышқылын қосамыз; қызыл түс пайда болады, егер 1 тамшы су қоссақ сары түске ауысады (*рибофлавин*).
2. 0,01 г дәрілік түрді 3 мл суда ерітіп, ертіндіге 1-2 тамшы феррицианид ертіндісін және темір хлоридінің (III) ертіндісін қосқанда көк түс түзіледі (*аскорбин қышқылы*)
3. 0,01 г дәрілік түрді сулы спиртте ерітіп, бір жүйелі қағазды хроматографияға, бутанол-сірке қышқылы-су (40-12,5-29) жүйесіне қойып, о-толуидин айқындағышымен анықтайды (*глюкоза - көкшіл жасыл түс береді*).

**Количественное определение.**

***Рибофлавин.***0,05 г дәрілік түрді 25 мл. белгісі бар колбаға салып, су құйып ерітеміз де, сулы монша көмегімен ерітеміз, суған соң ертіндіні сумен белгңге жеткіземіз. Ертінді тығыздығын 445 нм толқын ұзындығында, 1 см кюветада анықтаймыз. Салыстырмалы ертінді –су. Параллель 2,5 мл 0,004% рибофлавин және 7,5 мл суы бар ертіндісінің оптикалық тығыздығын өлшейсіз.

Рибофлавиннің стардартты ертіндісін даярлау.

Рибофлавиннің 0,0100 г мөлшерін (нақты мөлшер) 150 мл суда 250 мл белгісі бар колбада ерітесіз, толық еру үшін сулы моншада қыздырып ерітесізде, сосын суыған ертіндіні сумен белгіге дейін жеткізесіз. 1 мл стандартты ертіндіде 0,00004 г  рибофлавин болады (0,004%). Ертінді бір айға жарады, оны қараңғы жерде бір ай сақтауға болады.

***Аскорбин қышқылы.***0,1 г дәрілік түрді 3-5 мл суда ерітіп, йод ертіндісімен титрлейді (0,1 моль/л) көк түске дейін (индикатор крахмал)

***Глюкоза.***0,1 г дәрілік түрді 2 мл суда ерітіп (пипеткамен алынатын нақты көлем) рефрактометр көмегімен сыну көрсеткішін анықтайды.

Глюкоза препаратының ертіндісін бутанол-сірке қышқылын-су (40-12,5-29) жүйесінде бір жүйедегі хроматограммасын қойып, УК-жарықта қара. Айқындағыш –о-толуидин.

**Бақылауға арналған сұрақтар.**

1. Тимминнің химиялық қасиеті.
2. Тиамин бромид, тиамин хлорид, фосфотиамин, кокарбоксилаза құрлысы, химиялық аттары.
3. Рибофлавин, рибофлавин мононуклеотид, флавинат, бензафлавин құрлысы, химиялық аттары.
4. Алынатын көздері, алу жолдары.
5. Идентификациялау әдісі.
6. Фолий қышқылының құрлысы, номенклатурасы, құрамдас бөлігі.
7. Фолий қышқылының шынайылығы. Физико-химиялық қасиеті.
8. Фолий қышқылын сандық сараптау.
9. Парацетамол, новокаин, глицин, глутамин қышқылдарының қасиеттері, химиялық атауы және құрлысы.
10. Аскорутин құрамын жазып, формулаларын көрсет.
11. Антигриппин құрамы, ол препараттағы әр заттың әсер ету қасиеті, формуласы. *\*\*\**

 *Өзіндік дайындық кезінде тақырыптар бойынша пайдаланатын материалдар:*

- технологиялық блок-жүйелер, шикізаттар, ВФС, Лабораториялық, өндірістік регламенттер.

- Государственная фармакопея СССР: вып.2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. 11 изд. М:Медицина.-1991

- Положение о технологических регламентах производства лекарственных средств, выпускаемых фармацевтическими производственными предприятиями РК от N371 от 30.07.97.

- ГОСТ 24027.0-80 Сырье лекарственное растительное. Правила приемки и юды отбора проб.

- ГОСТ 24027.1-80 Сырье лекарственное растительное. Методы определения подлинности, зараженности амбарными вредителями, измельченности и содержание примесей

- ГОСТ 24027.2-80 Сырье лекарственное растительное. Методы определения влажности, содержания золы, экстрактивных, дубильных веществ, Лекарственное растительное сырье - анализ.

ГОСТ 42-3-84 Сырье лекарственное растительное, в порядок установления . сроков годности. Лекарственные растения- Контроль качества.