თბილისის სახელმწიფო საშვდიცინო უნივერსიტეტი
ფარმაცევტული და ტოქსიკოლოგიური ქიმიის კათედრა

ლია ადეიშვილი

ტოქსიკოლოგიური ქიმია

"სამკურნალო შხამები"

სახელმძღვანელო ფარმაცევტული
ფაკულტეტის სტუდენტებისათვის

თბილისი

2007

"სამკურნალო" შხამები

თემა 1: ნივთიერებათა ჯგუფი, რომელთა იზოლირებას ბიოლოგიური მასალიდან ახდენენ პოლარული გამხსნელებით (ე.წ. "სამკურნალო" შხამები).

1. **ჯგუფის ზოგადი დახასიათება. ნივთიერებათა ფიზიკური და ქიმიური თვისებები**
2. **იზოლირების თანამედროვე ზოგადი და კერძო მეთოდები. ჯგუფის დაყოფა ქვეჯგუფებად.**
3. **ნივთიერებათა იზოლირების ეფექტურობაზე მოქმედი ფაქტორები**
4. **გამონაწელილების მინარევებისაგან გასუფთავების და გამოყოფილი ნივთიერებების კონცენტრირების მეთოდები**

1. ჯგუფის ზოგადი დახასიათება. ნივთიერებათა ფიზიკური და ქიმიური თვისებები

ნივთიერებათა ჯგუფს, რომელთა იზოლირებას ბიოლოგიური მასალიდან ახდენენ პოლარული გამხსნელებით (წყლით, სპირტით) მიეკუთვნება მცენარეული წარმოშობის სამკურნალო ნივთიერებები (ალკალოიდები) და სინთეზური პრეპარატები (სილიცილის მჟავა და მისი წარმოებულები, ბარბიტურატები, პირაზოლონის, ფენოთიაზინის, 1,4-ბენზოდიაზეპინის და სხვათა წარმოებულები. სამკურნალო საშუალებები ორგანიზმზე სხვადასხვანაირად მოქმედებენ (ნარკოტიკული და არანარკოტიკული ანალგეტიკები, ნეიროლეპტიკები, სპაზმოლეტიკები, ანესთეტიკები, საძილე საშუალებები და სხვა).

"სამკურნალო" შხამებს ერთ-ერთი პირველი ადგილი უჭირავთ ტოქსიკურ ნივთიერებებს შორის სასიკვდილო მოწამვლების რიცხვით, რაც განპირობებულია:

სააფთიაქო ქსელში და მცენარეებში მათი ხელმისაწვდომობით.

სამკურნალო პრეპარატების დოზების გადაჭარბებით.

ავადმყოფების თვითმკურნალობით.

ცალკეული პრეპარატების ინდიეიდუალური აუტანლობით.

ალკოჰოლთან და სხვა სამკურნალო პრეპარატებთან შეთავსებით, რაც ანელებს მეტაბოლიზმს, იწვევს ტოქსიკური მოქმედების პოტენციირებას.

ნარკომანიის და ტოქსიკომანიის მოვლენებით,

სუიციდების შემთხვევებით.

ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები. "სამკურნალო" შხამები – ძირითადად თეთრი ან ყვითელი კრისტალური ფხვნილებია, რომლებიც ხასიათდებიან სხვადასხვა ხსნადობით, მჟავურ-ფუძური თვისებებით.

პოლარულ გამხსნელებში – წყალში, სპირტში – კარგად იხსნებიან მჟავა და ფუძე ხასიათის ნივთიერებათა მარილები (ალკალოიდთა მარილები, ბარბიტურატების იმიდოლური ფორმა), რომლებიც ხსნარებში წარმოქმნიან დამუხტულ იონებს.

ორგანულ გამხსნელებში – ქლოროფორმში, ეთერში – კარგად იხსნებიან სამკურნალო საშუალებები არაიონიზირებულ ფორმაში (ალკალოიდების ფუძეები, ბარბიტურატების იმიდური ფორმები).

ზოგიერთი "სამკურნალო შხამები" ხასიათდებიან აქროლების უნარით მაგ. – პირიდინის და პიპერიდინის წარმოებულები).

<u>სამკურნალო შხამების ორგანიზმში მოხვედრის გზებია:</u>

პირით (ტაბლეტები, ფხვნილები, მცენარეთა ნაწილები);

სასუნთქი ორგანოებით (ნიკოტინი, ანიბაზინი – მოწევისას, კოკაინი – კაკაინიზმისას);

პანენტერალური, რექტალური, ვაგინალური, პირკუტანული.

<u>შხამის შეწოვა, განაწილება და ლოკალიზაცია დამოკიდებულია მათ ფიზიკურ-ქიმიურ თვისებებზე:</u>

მჟავა ხასიათის ნივთიერებების (სალიცილის მჟავა, ბარბიტურები) შეწოვა ხდება კუჭიდან (pH=1);

ფუძე ხასიათის ნივთიერებების (ალკალოიდები, ფენოთიაზინის, პარაამინობენზოის მჟავას წარმოებულები) შეწოვა მიმდინარეობს წერილი ნაწლავიდან (pH=5,07 – 7.07);

ნიკოტინი და ანაბაზინი შეიწოვებიან პირის ღრუს ლორწოვანი გარსით, ფილტვებით.

"სამკურნალო" შხამების მეტაბოლიზმი ძირითადად ღვიძლში მიმდინარეობს. პრეპარატების ლოკალიზაცია და განაწილება დამოკიდებულია ორგანოების და ქსოვილების შემადგენლობასა და ფუნქციონალურ თავისებურებებზე. ლიპიდებში კარგად ხსნადი ტოქსიკური ნივთიერებანი (ბარბიტურატები, ფენოთიაზინის წარმოებულები) ადვილად აღწევენ უჯრედთა მემბრანებში, სწრაფად განაწილდებიან ლიპიდებით მდიდარ ორგანოებსა და ქსოვილებში, რომლებიც უხვად მარაგდებიან სისხლით – თავის და ძვლის ტვინში.

ნიეთიერებათა ლოკალიზაცია აგრეთვე დამოკიდებულია მოწამვლის ხასიათზე. მწვავე მოწამვლების დროს ისინი ნაწილდებიან კუჭში, ნაწლავებში, ღვიძლში, თირკმლებში, ქრონიკული მოწამვლისას თავის, ძვლის ტვინში.

სამკურნალო პრეპარატები ნატიური და მეტაბოლიტების სახით ორგანიზმიდან გამოიყოფიან თირკმლებით, ნაწლავებით და ფილტვებით.

იმის გამო, რომ შხამები ორგანოებსა და ქსოვილებში არათანაბრად ნაწილდებიან, მათი თვისებებისა და ორგანოებში ქცევის ცოდნას დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ანალიზის ობიექტების სწორად შერჩევისათვის.

2. ბიოლოგიური მასალიდან "სამკურნალო" შხამების იზოლირების თანამედროვე-ზოგადი და კერძო მეთოდები. ჯგუფის დაყოფა ქვეჯგუფებად.

"სამკურნალო" შხამების ბიოლოგიური მასალიდან იზოლირებისათვის იყენებენ ზოგად და კერძო მეთოდებს. იზოლირების ზოგად მეთოდებს მიეკუთვნებიან: მჟაუნმჟავით შემჟავებული წყლით (ა.ა. ვასილიევას) ან სპირტით (სტას-ოტოს) ექსტრაქციის მეთოდები, ექსტრაქცია ამფიფილური გამხსნელებით-აცეტონიტრილით (სშედზინსკის მეთოდი) ან აცეტონით (ე.ა. კარ-ტაშოვის მეთოდი).

მჟაუნმჟავით შემჟავებული წყლით და სპირტით ექსტრაქციის მეთოდი ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ანალიზის პრაქტიკაში ფართოდ არის დანერგილი; ამფიფილური გამხსნელებით ექსტრაქციის მეთოდები კი პერსპექტიული და განვითარებადი არიან.

შხამების იზოლირება პოლარული გამხსნელებით ექსტრაქციის გზით მოიცავს შემდეგ ეტაპებს:

1. გამოკვლევისათვის სინჯის მომზადებას: გვამის ორგანოების დაწვრილმანება მაკრატლების, ხორცის საკეპის, ჰომოგენიზატორის დახმარებით.
2. წონაკის აღებას (1-100გ) ობიექტში შხამიანი ნივთიერების რაოდენობის და კვლევის მეთოდის მგრძნობელობის მიხედვით).
3. შხამის ექსტრაქციას 2-3 ჯერ, შემჟავებული ან შეუმჟავებელი გამხსნელით.
4. ექსტრაქტების გაერთიანებას, გაწურვას და ცენტრიფუგირებას.
5. შხამების ექსტრაქციას ორგანული გამხსნელებით მჟავა წყლიანი ფაზიდან – "მჟავა" ქლოროფორმიანი გამონაწვლილის მიღებას.

6. შხამების ექსტრაქციას ორგანული გამხსნელებით ფუძე წყლიანი ფაზიდან – "ფუძე" ქლოროფორმიანი გამონაწელილის მიღებას.

ექსტრაჰენტის სახით სპირტის გამოყენებისას გათვალისწინებულია კონცენტრირებული სპირტიანი გამონაწელილიდან ცილების დალექვა აბსოლური სპირტით, გამონაწელილის შემდგომი ფილტრაცია და წყლით განზავება.

ექსტრაჰენტის სახით აცეტონიტრილის გამოყენებისას გათვალისწინებულია შხამების გამომარილება, რისთვისაც პოლარული და არა პოდარული გამხსნელებით (ჰექსანით, ეთერით, ქლოროფორმით) შხამების ექსტრაქციამდე აცეტონიტრილიან გამონაწელილს ანზავებენ ნატრიუმის სულფატის ხსნარით.

ექსტრაჰენტების სახით აცეტონის გამოყენებისას, ქლორწყალმჟავას ხსნარით აცეტონური გამონაწელილის განზავების შემდეგ, მინარევები ექსტრაჰირდებიან ჰექსანით. "სამკურნალო" შხამები ქლოროფორმით ან აცეტონით ექსტრაჰირდებიან გამომმარილებლების – ნატრიუმის ქლორიდის ან ნატრიუმის სულფატის თანაობისას.

ა.ა. ვასილიევას მეთოდი მიუღებელია გახრწნილ ბიოლოგიური მასალის ანალიზისათვის. იმის გამო, რომ ამ შემთხვევაში ორგანული გამხსნელით წყლიანი გამონაწელილებიდან ნივთიერებათა ექსტრაქციის სტადიაზე ადგილი აქვს მდგრადი ემულსიის წარმოქმნას და ექსტრაქტების არასაკმარის გასუფთავებას.

აღნიშნული მეთოდი ნაკლებად გამოსადეგია ბარბიტურატების და ისეთი ნივთიერებების ანალიზში, რომლებიც ცუდად იხსნებიან შემჟავებულ წყალში. ეს ნაკლოვანებები არ ახასიათებთ სტას-ოტოს, სშედზინსკის და კარტაშოვის მეთოდებს. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ შემჟავებული წყლით იზოლირების მეთოდი უფრო <u>იაფი და უსაფრთხოა</u>, ვიდრე "სამკურნალო" შხამების ორგანული ექსტრაჰენტებით იზოლირების მეთოდები და ფართოდ გამოიყენებიან <u>გაუხრწნელი</u> ობიექტების გამოკვლევებისას.

იზოლირების კერძო მეთოდებს იყენებენ მიმართული ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური გამოკვლევების დროს, შხამების გარკვეულ ქიმიური ჯგუფების ან ინდივიდუალურ ნივთიერებების იზოლირებისას, მათი ფიზიკურ-ქიმიური თვისებების გათვალისწინებით.

ბიოლოგიური ობიექტებიდან ბარბიტურატების იზოლირებისათვის გამოიყენება ნ. ვალოვას (ექსტრაქცია ნატრიუმის ჰიდროქსიდის წყლიანი ხსნარით) და ე. პოპოვას (ექსტრაქცია კონცენტრირებული გოგირდმჟავით

შემჟაეებული წყლით, მინარევებისაგან ექსტრაქტების გელ-ქრომატოგრაფიული მეთოდით შემდგომი გასუფთავებით) მეთოდები.

ალკალოიდების იზოლირებისათვის იყენებენ ე.ფ. კრამარენკოს მეთოდს – ექსტრაქცია გოგირდმჟავეთ შემჟაეებული წყლით.

ფენოთიაზინის წარმოებულების იზოლირებისათვის იყენებენ ე.მ. სოლომატინის მეთოდებს – სტას-ოტოს (მჟავეუნმჟავეთ შემჟაეებული სპირტით ექსტრაქცია) და სშედზინსკის (ექსტრაქცია მარილმჟავეთ შემჟავებული აცეტონტრილით) მეთოდიკის მოდიფიკაციებს

1,4-ბენზოდიაზეპინის წარმოებული მეტაბოლიტების იზოლირებისათვის გამოიყენება ბ.ნ. იზოტოვის მეთოდი – ჰიდროლიზატიდან ბენზოფენონების ექსტრაქცია ქლოროფორმის და პენტანოლის (9:1) ნარევით.

იზოლირების ზოგადი მეთოდების გამოყენებისას "სამკურნალო" შხამებს ყოფენ ორ ქვეჯგუფად:

ნივთიერებები, რომლებიც იზოლირდებიან ორგანული გამხსნელით "მჟაეა" წყლიანი არედან –"მჟაეა" ქლოროფორმიანი გამონაწელილი.

"მჟაეა" ქლოროფორმიან გამონაწელილში ხედებიან მჟაეა (სალიცილის მჟაეა და მისი წარმოებულები, ბარბიტურატები), ნეიტრალური (პარაცეტამოლი), სუსტი ფუძე (ალკალოიდები, პურინის, ინდოლის წარმოებულები) და ნაწილობრივ საშუალოდ ფუძე (პირაზოლონის, 1,4-ბენზოდიაზეპინის წარმოებულები) ხასიათის ნივთიერებანი, რომლებიც მჟაეებთან იძლეიან მდგრად მარილებს.

ნივთიერებანი, რომლებიც იზოლირდებიან ორგანული გამხსნელებით ფუძე წყლიანი არედან – "ფუძე" ქლოროფორმიანი გამონაწელილი.

"ფუძე" ქლოროფორმიან გამონაწელილში ხედებიან ფუძე ხასიათის (ალკალოიდები; ფენოთიაზინის, 1,4-ბენზოდიაზეპინის, პირაზოლონის, პარა-ამინობენზოის მჟაეას წარმოებული) სინთეზური პრეპარატები.

3. ნივთიერებათა იზოლირების ეფექტურობაზე მოქმედი ფაქტორები

ბიოლოგიური ობიექტიდან "სამკურნალო" შხამების ექსტრაქციის ეფექტურობა დამოკიდებულია რიგ ფაქტორებზე, რომლებიც გავლენას ახდენენ შხამის და თანმხლები მინარევების ექსტრაქციის ხარისხზე იზოლირების ყველა სტადიაზე.

იზოლირების პირობების შერჩევას განაპირობებს <u>შხამის და მინარევების რაოდენობრივი თანაფარდობა,</u> რადგან მინარევების მნიშვნელოვანი რაოდენობით არსებობა მოითხოვს მრავალსტადიანი გასუფთავების ჩატარებას, რომლის დროსაც იკარგება საანალიზო შხამიანი ნივთიერება.

ზოგადი და კერძო მეთოდებით იზოლირებისას შხამის ექსტრაქციის პროცესი ტარდება: I – სისტემაში მყარი სხეული – სითხე, ანუ შხამის ექსტრაქცია ბიოლოგიური ობიექტისაგან; II – სისტემაში სითხე-სითხე, ანუ შხამის ექსტრაქცია მიღებული წყლიანი გამონაწელილიდან ორგანულ გამხსნელში.

ბიოლოგიური მასალიდან შხამის ექსტრაქცია მრავალსტადიანი პროცესია. ამ პროცესის ძირითადი სტადიებია:

- ექტრაჰენტის შელწევა გვამური მასალის უჯრედებსა და ქსოვილებში, აგრეთვე სხვა ობიექტებში, რომლებშიც იმყოფება გამოსაკელელი ნივთიერება;

  შხამის და მინარევების გახსნა ექსტრაჰენტში ან უჯრედებსა და ქსოვილებში; ბიოლოგიური მასალის ურთიერთქმედება ექსტრაჰენტთან.

  გახსნილი შხამებისა და მინარევების გადასელა (უჯრედის გარსის გაელით) უჯრედშორისო სივრცეში და უჯრედიდან გამოწელილული ნიეთიერებების შერევა ექსტრაჰენტის ძირითად მასასთან.

<u>ბიოლოგიური მასალიდან "სამკურნალო" შხამების იზოლირების ხარისხზე მოქმედი ფაქტორებია:</u>

1. ბიოლოგიური მასალის დაწერილმანების ხარისხი
2. pH–ის მნიშვნელობა
3. შხამების იზოლირებისათვის გამოყენებული სითხეების ბუნება და თვისებები
4. ექსტრაჰენტის შესამეაებლად გამოყენებული მეავას ბუნება
5. ხსნარების იონური ძალა.

1. ბიოლოგიური მასალის <u>დაწერილმანების ხარისხის</u> გაზრდისას მაკრატლის გამოყენებით (0,3-0,5 სმ ზომის ნაჭრები), ხორცის მანქანის (0,05-0,1 სმ ზომის ნაჭრები); ჰომონეგიზატორის (0,01 სმ ზომის ნაჭრები) იზრდება <u>იზოლირების ხარისხი,</u> როგორც შხამებისა ასევე მინარევების, რაც

მოითხოეს გამონაწელილის მრავალსტადიან გასუფთავებას და რა თქმა უნდა საანალიზო ნივთიერებების შესაძლო დაკარგვას.

ბიოლოგიური მასალის დაწერილმანებისათვის კარგ შედეგს იძლევა ობიექტის გაყინვა, მისი შემდგომი გალღობა, ამ დროს ხდება უჯრედების გახლეჩვა და ექსტრაქციისათვის მათი შიგთავსის განთავისუფლება.

2. <u>pH–ის ოპტიმალური მნიშვნელობა</u>, რომლის დროსაც მაქსიმალურად ირღვევა კავშირი –"სამკურნალო" შხამსა და ცილას შორის და შხამები ექსტრაჰირდებიან გამხსნელებით, უდრის pH 2-3. pH–ის შერჩევა განპირობებულია ცილოვანი ნივთიერებების იზოელექტრული წერტილით, რომელიც დამოკიდებულია მათ ბუნებაზე.

ცილოვანი ნივთიერებები ამფოტერული ნაერთებია. pH–ის მიხედვით ისინი დისოცირდებიან როგორც მჟავები, ასევე ტუტეები. pH–ის გარკვეული მნიშვნელობისას (იზოელექტრული წერტილი) დადებითი და უარყოფითი მუხტები ცილაში ტოლი ხდება. ამ შემთხვევაში ცილის მუხტი ნულის ტოლი იქნება და ცილა ელექტრულ ველში უძრავია.

ალბუმინის იზოელექტრული წერტილი შეესაბამება pH 4,8; β-გლობულინისა-5,2; γ-გლობულინისა – 6,4; ფიბრინოგენისა – 5,5. იზოელექტრულ წერტილზე მაღალი pH–ის დროს ცილას აქვს უარყოფითი მუხტი, ხოლო იზოელექტრულ წერტილზე ნაკლები pH–ის დროს – დადებითი მუხტი.

"სამკურნალო" შხამების და ცილების ურთიერთქმედებისათვის ცოცხალ ორგანიზმში არსებობს აუცილებელი პირობები-სისხლის pH 7,35 – 7,40; ქსოვილებსა და ორგანოებში 6,8-7,2.

pH=2-3 შექმნით ბიოლოგიური ობიექტებიდან "სამკურნალო" შხამების წყლით ექსტრაქციის დროს გამონაწელილში იზრდება ცილოვანი მინარევების რაოდენობა, რაც განაპირობებულია ცილების, პეპტიდების, ამინომჟავების, პიგმენტების მოლეკულების ჰიდრატაციის გაზრდით და მათი წყალში ხსნადობის გაუმჯობესებით.

3. შხამების იზოლირებისათვის გამოყენებული სითხეების ბუნება განაპირობებს მათ უნარს:

შეაღწიონ ბიოლოგიური მასალის უჯრედებსა და ქსოვილებში;

გახსნან შხამიანი ნივთიერებები, მათი მეტაბოლიტები და მარილები;

გახსნან მინარევების რაც შეიძლება მცირე რაოდენობა, რომლებიც ბიოლოგიური მასალიდან გადადიან გამონაწელილში.

შხამიანი ნივთიერების ადამიანის ორგანიზმში მოხვედრისას ის შედის უჯრედის შიგნით, ნაწილდება უჯრედგარეთა სითხეში და ცხიმოვან ქსოვილში. თუ სიკვდილის შემდეგ შხამიანი ნივთიერება აღმოჩნდება უჯრედის შიგნით, მის გამოსაწელილად ექსტრაჰენტი უჯრედის მემბრანის გაელით შედის უჯრედში და შეერევა უჯრედშიგა სითხეს.

იმის გათვალისწინებით, რომ უჯრედის პლაზმატური მემბრანის შემადგენლობაში შედიან ცილები და ლიპიდები, დიდი მნიშვნელობა აქვს გამხსნელთა უნარს შეერიონ წყალს და ქსოვილთა და ორგანოთა ლიპიდებს, ანუ ჰიდრო-ლიპოფილურ თვისებებს, რის მიხედვითაც გამხსნელები იყოფიან სამ ჯგუფად:

1. <u>ჰიდროფილური გამხსნელები</u>, რომლებიც ერევიან წყალს და არ ერევიან ლიპიდებს (მაღალპოლარული გამხსნელები – მჟავათა და ტუტეთა წყლიანი ხსნარები, ბუფერული ხსნარები).

2. <u>ლიპოფილური გამხსნელები</u>, რომლებიც ერევიან ლიპიდებს და არ ერევიან წყალს (მცირედ პოლარული გამხსნელები – ქლოროფორმი, ეთერი, ბენზოლი, ჰექსანი და სხვები).

3. <u>ამფიფილური გამხსნელები</u>, რომლებიც ერევიან როგორც წყალს, ასევე ლიპიდებს (მეთანოლი, ეთანოლი, აცეტონიტრილი, აცეტონი და სხვები).

მაშასადამე, უჯრედის მემბრანაში ყველაზე ადვილად შედიან ამფიფილური გამხსნელები, <u>რადგან ისინი მსგავსნი არიან მემბრანის</u> როგორც ჰიდროფილური (ცილოვანი), ასევე ჰიდროფობური (ლიპიდური-ცხიმოვანი) უბნებისა. ამასთან, ამფიფილური ექსტრაჰენტები ხსნიან მემბრანების ცილოვან და ცხიმოვან უბნებს, ასევე უჯრედის შიგთავსს, რაც გამონაწელილში მნიშვნელოვნად ზრდის მინარევების რაოდენობას.

<u>pH-ის მიხედვით მჟავა და ფუძე ხასიათის სამკურნალო</u> საშუალებები ქსოვილებში შეიძლება იმყოფებოდნენ იონიზირებული და არაიონიზირებული (მოლეკულარული) ფორმით. იონიზირებული ფორმით ნივთიერებათა გამოსაწელილავად შეიძლება გამოყენებული იქნან ჰიდროფილური და ამფიფილური გამხსნელები, ხოლო არაიონიზირებული ანუ მოლეკულური ფორმით არსებული ნივთიერებების გამოსაწელილავად – ლიპოფილური და ამფიფილური გამხსნელები.

შხამების ხსნადობა დამოკიდებულია გამხსნელთა (ექსტრაჰენტთა) <u>დიელექტრიკულ შეღწევადობაზე</u>. ექსტრაჰენტების დიელექტრიკული შეღწევადო-

ბის შემცირებისას შხამიან ნივთიერებათა მოლეკულათა შორის მიზიდვის ძალები იზრდებიან, რაც აუარესებს მათ ხსნადობას.

4. ექსტრაჰენტის შესამჟავებლად გამოყენებული მჟავას ბუნება გაელენას ახდენს ფუძე ხასიათის ალკალოიდების და სინთეზური სამ-კურნალო საშუალებების ბიომასალიდან იზოლირების ხარისხზე, რაც გან-პირობებულია აზოტოვანი ფუძეების მარილების სხვადასხვა ხსნადობით სხვადასხვა მჟავეებში. მაგალითად – ძლიერი ფუძეების (ალკალოიდების) იზოლირებისათვის იყენებენ გოგირდმჟავით შემჟავებულ წყალს, რომელიც წარ-მოქმნის კარგად ხსნად მარილებს.

5. შხამიანი ნივთიერებების ხსნადობის გაზრდაზე გაელენას ახდენს ხსნართა იონური ძალა, რომელიც დამოკიდებულია ელექტროლიტების კონცენტრაციაზე ამ ხსნარებში – გამარილების ეფექტი.

<u>წყლიანი გამონაწელილებიდან ორგანული გამხსნელებით ნივთიერებათა ექსტრაქციის ხასიათზე მოქმედი ფაქტორები:</u>

გამოსაწელილი ნივთიერების ბუნება;

pH–ის მნიშვნელობა;

ექსტრაჰენტის ბუნება;

ტემპერატურა;

გამომმარილებლების არსებობა;

წყლიანი და ორგანული ფაზების თანაფარდობა;

განმეორებითი ექსტრაქციების რიცხვი.

ექსტრაჰირებული ნივთიერებების რაოდენობა დამოკიდებულია წყლიან ფაზაში მის დისოციაზე: $HA \leftrightarrow H^+ + A^-$

$$Ka = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

$$pKa = -lg[Ka] \quad pKa = -lg[H^+] - lg[A^-] + lg[HA]$$

$$pKa = pH + lg[HA] - lg[A^-]$$

ექსტრაქციის დროს არადისოცირებული მოლეკულები გადადიან ორგანულ ფაზაში, ხოლო იონები, რომლებიც კარგად არიან ჰიდრატირებული წყლის მოლეკულებით, რჩებიან წყლიან ფაზაში.

<u>წყლიანი ფაზის pH–ის შეცვლისას წყლიან</u> გამონაწვლილებში იცვლება "სამკურნალო" შხამების იონიზირებული და მოლეკულური ფორმების თანაფარდობა, რაც გავლენას ახდენს ორგანული გამხსნელებით არაიონიზირებულ ფორმაში არსებული ნივთიერებების ესტრაქციაზე.

<u>ექსტრაქციის ოპტიმალური</u> პირობების შერჩევა: pH, ორგანული გამხსნელის ბუნება – დამოკიდებულია შხამიანი ნივთიერებების ფიზიკურ-ქიმიურ თვისებებზე. მაგალითად, კოკაინის მაქსიმალური რაოდენობა წყლიანი ფაზიდან ექსტრაჰირდება ქლოროფორმით pH 7,-8,5 (80-83%) დროს, მინიმალური რაოდენობა – დიეთილის ეთერით pH 8,0-8,5 (57-62%).

<u>ტემპერატურის შეცვლა გავლენას ახდენს:</u>

<u>გამოსაწვლილი ნივთიერების განაწილების კონსტანტაზე</u> (მუდმივაზე). ტემპერატურის შეცვლისას შხამის და მინარევების ხსნადობა არაერთგვაროვნად იცვლება წყლიან და ორგანულ ფაზებში, იცვლება აგრეთვე ფაზების ურთიერთხსნადობა.

- <u>ნივთიერებების დისოციაციის და ასოციაციის</u> ცვლილებაზე შესაბამის ფაზაში.

<u>ექსტრაქციის თანმხლები მინარევების რაოდენობის ცვლილებაზე.</u> შხამების ექსტრაქციის პროცესის ჩასატარებლად ოპტიმალურ ტემპერატურად ითვლება 25°C, რადგან ტემპერატურის გაზრდით იზრდება მინარევების რაოდენობა.

<u>გამომმარილებლების –ბლების (NaCl; Na_2SO_4; $(NH_4)_2SO_4$) არსებობა აგრეთვე ზრდის შხამების და მინარევების ექსტრაქციის ხარისხს.</u>

<u>ექსტრაქციის ხარისხის, განაწილების მუდმივას და განმეორებითი ექსტრაქციების რიცხვის</u> გამოანგარიშებას, რომლებიც აუცილებელი არიან ხსნარებიდან საკვლევი ნივთიერებების პრაქტიკულად სრული გამოწვლილვისათვის ახდენენ შემდეგი ფორმულების დახმარებით:

განმეორებითი ექსტრაქციების რიცხვი (m)

$$m = \lg\frac{C_B}{[Am]_B} / \lg(1 + \frac{P_0}{r}),$$ სადაც

C_B - ნივთიერების საწყისი კონცენტრაცია წყლიან ხსნარებში (მოლ/ლ);

$[Am]_B$ - წყლიან ხსნარში დარჩენილი ნივთიერებების კონცენტრაცია m–ჯერ ექსტრაქციის შემდეგ (მოლ/ლ);

P_0 - განაწილების მუდმივა;

r წყლიანი ფაზის მოცულობის ფარდობა ორგანული გამხსნელის მოცულობასთან (V_B/V_0).

- <u>ექსტრაქტიის ხარისხი</u> (R). $R = \frac{P_0 \cdot 100}{P_0 + r}$

<u>განაწილების მუდმივა</u> (P_0). $P_0 = \frac{R \cdot r}{100 - R}$

<u>4. გამონაწვლილების გასუფთავება მინარევებისაგან და გამოყოფილი ნივთიერებების კონცენტრირება</u>

საწყისი ნივთიერებების ექსტრაქციის თანმდები ნივთიერებებისაგან (ცილები, ცხიმები, პიგმენტები და სხვა) გასასუფთავებლად იყენებენ სხვადასხვა მეთოდებს:

- ფილტრაციას და ცენტრიფუგირებას;
- ცილების დალექვას სხვადასხვა რეაქტივებით და ხერხებით;
  ექსტრაქციას;
- ქრომატოგრაფიას ქაღალდზე, კალონკაზე, სორბენტის თხელ ფენაში (თფქ), გელქრომატოგრაფიას;
  ელექტროფორეზს;
  წყლის ორთქლით გადადენას;
  აქროლებას;
  დიალიზს.

<u>ფილტრაცია და ცენტრიფუგირება.</u> ფილტრაცია საშუალებას იძლევა გამონაწვლილები გაეასუფთაოდ მექანიკური დაჭუჭყიანებისაგან (ბიოლოგიური მასალის წვრილი ნაწილაკებისაგან). თუმცა გამონაწვლილების ფილტრაციის დროს შესაძლებელია შხამის აბსორბცია ფილტრზე და მისი ნაწილობრივი დაკარგვა, აგრეთვე გამონაწვლილების არასრული გასუფთავება მინარევებისაგან, რომელიც განპირობებულია ფილტრის ფორების დიამეტრით. ამ ნაკლის აღმოსაფხვრელად ახდენენ <u>ცენტრიფუგირებას</u>.

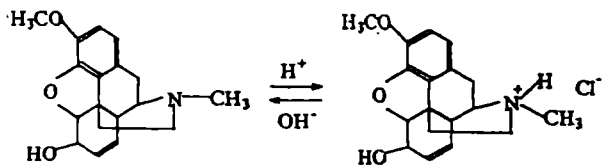
<u>ცილების დალექვა სხვადასხვა რეაქტივებით</u> განპირობებულია წყალში ცუდად ხსნადი კომპონენტების (ფოსფორვოლფრამის, ფოსფორმოლაბდენის, ეოლფრამის, სამქლორძმარმეავისა და მეტაფოსფორ-მეავეების) წარმოქმნით ან ცილების კოაგულაციით (ეთანოლი, აცეტონი). ცილების დალექვისათვის იყენებენ სხვადასხვა ხერხებს: გაცხელებას, გამომარილებას, არის pH–ის შეცვლას.

- 40°C-ზე ზევით ტემპერატურის მომატებისას ადგილი აქვს ცილების დენატურაციას, მცირდება მათი ხსნადობა.
- გამომარილების, როგორც გამონაწვლილის გასუფთავების მეთოდის, ეფექტურობა დამოკიდებულია ელექტროლიტის კონცენტრაციაზე და ბუნებაზე. დაბალი კონცენტრაციების დროს ელექტროლიტები (Na_2SO_4; NaCl; $(NH_4)_2SO_4$) ამაღლებენ ცილების ხსნადობას, რაც აიხსნება ცილების იონიზირებული (-COOH, -OH, -SH) ჯგუფების დისოციაციის ხარისხის ცვლილებით. მარილების კონცენტრაციის გაზრდა (ნავჯერი ხსნარები) იწვევს ცილების ჰიდრატულ გარსებში წყლის მოლეკულების და შეტანილი იონების Na^+; Cl^-; SO_4^{2-}; NH_4^+ გადანაწილებას, რითაც მცირდება ცილების ხსნადობა.
- გამონაწვლილებიდან ცილების დალექვა შესაძლებელია pH-ის შეცვლით იმ მნიშვნელობამდე, რომელიც შეესაბამება ცილის იზოელექტრულ წერტილს, ამ დროს ცილის მოლეკულებს შორის ადგილი აღარა აქვს ელექტროსტატიკურ განზიდვას, რაც ხელს უწყობს ცილების შეწებებას და წარმოიქმნება ნალექი.

ცილების დალექვის გზით გამონაწვლილების გასუფთავების მეთოდების ნაკლად ითვლება მინარევების ნალექების უნარი თავის ზედაპირზე შთანთქან საანალიზო შხამები, რაც შეიძლება გახდეს გამოკვლევის დროს მათი დანაკარგის გაზრდის ერთ-ერთი მიზეზი.

გასუფთავების ექსტრაქციულ მეთოდს საფუძვლად უდევს ურთიერთშეურევად ხსნარებს შორის ნივთიერებათა განაწილების კანონი, აგრეთვე მათი უნარი გაიხსნან ორგანულ გამხსნელებში, ხოლო მარილები, რომლებსაც ისინი წარმოქმნიან წყალში. მეთოდი ხელმისაწვდომი და ეფექტურია.

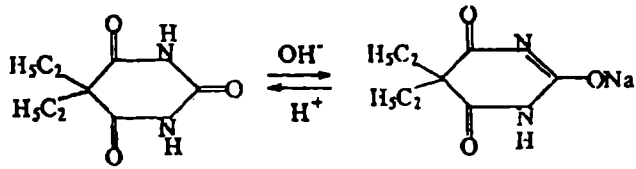
ფუძე ხასიათის შხამების ექსტრაქციული გასუფთავების სქემა



ფუძე კოდეინი (pH 9-10 დროს – შხამის ექსტრაპენტია-ქლოროფორმი, მინარევების ექსტრაპენტი-წყალი)	კოდეინის ჰიდროქლორიდი-მარილი (pH 2-3 დროს მარილის ექსტრაპენტია-წყალი, მინარევების ექსტრაპენტი-ქლოროფორმი)

გამონაწელილილებიდან მინარეეების ექსტრაქციისათვის აუცილებელია სარეაქციო არის შესაბამისი pH-ის მნიშვნელობის დამყარება და შესაბამისი გამხსნელის გამოყენება. ამ ფაქტორების არასწორი შერჩევისას მინარეებთან ერთად შესაძლებელია მოხდეს საანალიზო შხამების ექსტრაჰირებაც.

<u>მჟავა ხასიათის შხამების ექსტრაქციული გასუფთავების სქემა</u>



ბარბიტალი-იმიდური ფორმა (pH 2-3 –ის დროს – შხამის ექსტრაჰენტია-ქლოროფორმი, მინარეეების ექსტრაჰენტი-წყალი)

ნატრიუმის ბარბიტალი-იმიდოლური ფორმა (pH 9-10 დროს შხამის ექსტრაჰენტია-წყალი მინარეეების ექსტრაჰენტი-ქლოროფორმი)

<u>გასუფთავების თფქ – მეთოდს საფუძელად უდეეს შხამის განაწილება თხეეად და მყარ ფაზებს</u> შორის. არჩეენ გამხსნელთა სისტემებს, რომლებშიც მინარეეები რჩებიან სტარტზე ან გადაადგილდებიან გამხსნელის -ფრონტთან ერთად. მეთოდი მარტიეი და ხელმისაწედომია, იგი შხამების მინარეეებისაგან არა მარტო გასუფთავების საშუალებას იძლეეა, არამედ ერთდროულად შესაძლებელია მათი იგიეეობის დადგენაც.

ლპობითი ცელილებების სტადიაზე მყოფ ობიექტებისაგან მიღებული ექსტრაქტების გასასუფთავებლად ეფექტურია გასუფთავების ექსტრაქციული მეთოდის და თფქ-ის ერთროული გამოყენება

<u>ექსტრაქტების გასუფთავებისათვის ქაღალდზე ელექტროფორეზის გამოყენებას</u> საფუძელად უდეეს ნიეთიერებების განაწილება ქაღალდზე, რომელიც მოთავსებულია ელექტრულ ველის ზემოქმედების ქვეშ მყოფ ელექტროლიტში. გამოსაკელეი ნარეევის იონები გადაადგილებიან საწინააღმდეგო ნიშნის მქონე ელექტროდისაკენ. თავისი ეფექტურობით მეთოდი უახლოედება თფქ მეთოდს, მაგრამ საჭიროა სპეციალური აღჭურვილობა.

<u>ექსტრაქტების გასუფთავება გელ-ქრომატოგრაფიის</u> დახმარებით დამყარებულია მოლეკულების განსხვავებულ ქცევაზე გელების ფორების მიმართ: შხამის მცირე მოლეკულები შედიან ფორებში და შეკავდებიან მათში, მინარეეების დიდი მოლეკულები გარს უელიან ფორებს ან რჩებიან გელის ზედაპირ-

ზე. გელ-ქრომატოგრაფიული მეთოდი გამოიყენება წყლიანი გამონაწელილე-ბის გასუფთავებისათვის, ის შრომატევადი, მაგრამ ეფექტურია.

<u>წყლის ორთლით გადადენის და აქროლების მეთოდი</u> დამყარებულია შხამების მოცემული ჯგუფის (პირიდინის და პიპერიდინის წარმოებული ალკალოიდები, ბარბიტურატები) ცალკეული წარმომადგენლების აქროლების უნარზე. ეს მეთოდი მარტივია, მაგრამ მისი გამოყენება რაციონალურია მხოლოდ შხამების დიდი რაოდენობის ანალიზის დროს, რაც იშვიათია ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური გამოკვლევების ჩატარების დროს.

<u>დიალიზის მეთოდი</u> დამყარებულია ნახევარგამტარი მემბრანების გამოყენებაზე, რომელთა ფორებში გადიან ორგანული ნივთიერებების მცირე ზომის მოლეკულები მაშინ, როდესაც დიდი მოლეკულები (ცილები, პეპტიდები და სხვა) რჩებიან მემბრანის მეორე მხარეს. მეთოდის გამოყენება მოცემული ჯგუფის შხამების გასასუფთავებლად შეზღუდულია, რადგან მას სჭირდება დიდი დრო და შესაძლებელია საანალიზო ნაერთების მნიშვნელოვანი დანაკარგები.

ექსტრაქტების ანალიზის ჩასატარებლად აუცილებელია მათი <u>კონცენტ-რირება</u> (დიდ მოცულობებთან მუშაობა მოუხერხებელია). არსებობს ექსტრაქ-ტების კონცენტრირების რამდენიმე მეთოდი:

ექსტრაქციული

აქროლება ვაკუუმის ქვეშ

მყარ ადსორბენტზე შხამების ადსორბცია შემდგომი დესორბციით.

გასუფთავების მეთოდის შერჩევა დამოკიდებულია ობიექტის მდგომა-რეობაზე და საანალიზო შხამის ბიოლოგიური მასალიდან იზოლირების მეთოდზე.

იზოლირების მეთოდების შემადგენლობაში შედიან გასუფთავების ცალ-კეული ეტაპები, მაგრამ მათ არ შეუძლიათ მინარევების სრული მოცილების უზრუნველყოფა.

ამიტომ, პოლარული გამხსნელებით შხამების იზოლირების შემდეგ გამონაწელილების გასუფთავებისათვის გამოიყენებიან ქვემოთ მოყვანილი მე-თოდები, რომელთა შორის ყველაზე ხშირად იყენებენ ექსტრაქციული გასუფ-თავების და თფქ მეთოდებს ან მათ ერთობლიობას.

№	იზოლირებადი შხამების ჯგუფი	იზოლირების მეთოდები	მინარევებისაგან გასუფთავების მეთოდები, რომლებიც შედიან იზოლირების მეთოდის შემადგენლობაში
1	2	3	4
1.	"სამკურნალო" შხამები	• მჟაუნმჟავით შემჟავებული წყლით (ა. ეასილიევას მეთოდი)	• გამოწურვა • ცენტრიფუგირება
2.	"სამკურნალო" შხამები	• მჟაუნმჟავით შემჟავებული სპირტით (სტას-ოტოს მეთოდი)	• გამონაწვლილის აქროლება სქელი სიროფის კონსისტენციამდე • სპირტით ცილების დალექვა • გაფილტვრა
3.	"სამკურნალო" შხამები	• აცეტონით (ე.კარტა-შოვის მეთოდი)	• ცენტრიფუგირება • გაფილტვრა • მინარევების ექსტრაქცია ჰექსანით (pH 2-3)
4.	ალკალოიდები	• გოგირდმჟავით შემჟავებული წყლით (ე. კრა-მარენკოს მეთოდი)	• გამოწურვა • ცენტრიფუგირება • მინარევების გმომარილება $(NH_4)_2SO_4$ დახმარებით • მინარევების ეთერით ექსტრაქცია (pH 2-2,5)
5.	ბარბიტურის მჟავას წარმოებულები	• ნატრიუმის ჰიდროქსიდით შეტუტიანებული წყლით (ბ. ეალოვას მეთოდი)	• გამოწურვა • ცენტრიფუგირება • ცილების დალექვა ნატრიუმის ეოლფრამატით • მინარევების ექსტრაქცია ეთერით (pH 2)
		• გოგირდმჟავით შემჟავებული წყლით (ე.პოპოვას მეთოდი)	• გამოწურვა • ცენტრიფუგირება • გელ-ქრომატოგრაფია
6.	ფენოთიაზინის წარმოებულები	• მჟაუნმჟავით შემჟავებული წყლით (სტას-ოტოს მეთოდის მოდიფიკაცია ე. სოლომატინის მიხედვით)	• გამოწნაწვლილის აქროლება სიროფის კონსისტენციამდე; • ცილების დალექვა სპირტით • გაფილტრვა • მინარევების ექსტრაქცია ეთერით (pH 2-3)
		• ქლორწყალბადმჟავით შემჟავებული აცეტონიტრილით (სშედზინსკის მეთოდის მოდიფიკაცია ე. სოლომატინის მიხედვით)	• გაფილტრვა • მინარევების გმომარილება $(NH_4)_2SO_4$-ის დახმარებით • მინარევების ეთერით ექსტრაქცია (pH 2-3)
7.	1,4-ბენზოდიაზეპინის წარმოებულები	• 1,4-ბენზოდიაზეპინის წარმოებულების მეტაბოლიტების იზოლირება (ბ. იზოტოვის მეთოდი)	• ორგანოების ქსოვილების დესტრუქცია მჟავური ჰიდროლიზით • ცენტრიფუგირება • გაფილტრვა

<u>თემა 2:</u> "სამკურნალო" შხამების იდენტიფიკაციის და რაოდენობითი განსაზღვრის პრინციპული სქემა.

<u>გეგმა.</u> 1. "სამკურნალო" შხამების ანალიზის პრინციპული სქემა.

2. "სამკურნალო" შხამების თფქ სკრინინგი

3. "სამკურნალო" შხამების ანალიზის ქიმიური მეთოდები

4. პრეპარატების იდენტიფიკაციის ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები

5. "სამკურნალო" შხამების ფარმაკოლოგიური გამოკვლევები

6. "სამკურნალო" შხამების რაოდენობითი განსაზღვრა

<u>1. "სამკურნალო" შხამების ანალიზის პრინციპული სქემა.</u>

"სამკურნალო" შხამების ანალიზის პრინციპული სქემის შერჩევა დამოკიდებულია შემდეგ ფაქტორებზე:

საკვლევ ბიოლოგიურ ობიექტზე (ორგანოებზე და ქსოვილებზე, გვამისა და ცოცხალი პირების ბიოლოგიურ სითხეებზე);

- პრეპარატების მიმართული და არამიმართული ანალიზის ნატარებაზე;

სასამართლო-ქიმიური ან ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ლაბორატორიების აღჭურვილობაზე (აპარატურაზე, გამხსნელებზე, რეაქტივებზე).

ზემოაღნიშნულ ფაქტორებზე დამოკიდებულებით "სამკურნალო" შხამების ანალიზს ატარებენ ორი მიმართულებით:

<u>გვამიდან აღებული ბიოლოგიური მასალის</u> სასამართლო-ქიმიური გამოკვლევა ("სამკურნალო" შხამების ანალიზი ტოქსიკურ და სასიკვდილო დოზებში – 10^{-4} – 10^{-6} გ სინჯში);

<u>ცოცხალი პირების ბიოლოგიური სითხეების</u> ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური გამოკვლევა ("სამკურნალო" შხამების ანალიზი თერაპიულ და ტოქსიკურ დოზებში – 10^{-6} – 10^{-12} გ სინჯში);

"სამკურნალო შხამების" გამოკვლევის მეთოდების შერჩევა დამოკიდებულია ანალიზის მიმართულებაზე, ეტაპზე და მეთოდიკის მგრძნობელობაზე:

გვამის ბიოლოგიური მასალის სასამართლო-ქიმიური გამოკვლევა	ეტაპები	ცოცხალი პირის ბიოლოგიური სითხეების ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური გამოკვლევა
ქაღალდზე ქრომატოგრაფია		თხელფენოვანი ქრომატოგრაფია
თხელფენოვანი ქრომატოგრაფია	← ↖ ↗ → ↘ დაყოფა	გაზურ-სითხოვანი ქრომატოგრაფია
ექსტრაქცია		მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფია (მესქ)
ქიმიური მეთოდები	← ↖ ↗ → ↙ აღმოჩენა	ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები
ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები		იმუნოქიმიური მეთოდები
ფარმაკოლოგიური გამოკვლევები ცხოველებზე		
ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები	შხამის შემცველობის განსაზღვრა	ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები იმუნოქიმიური მეთოდები

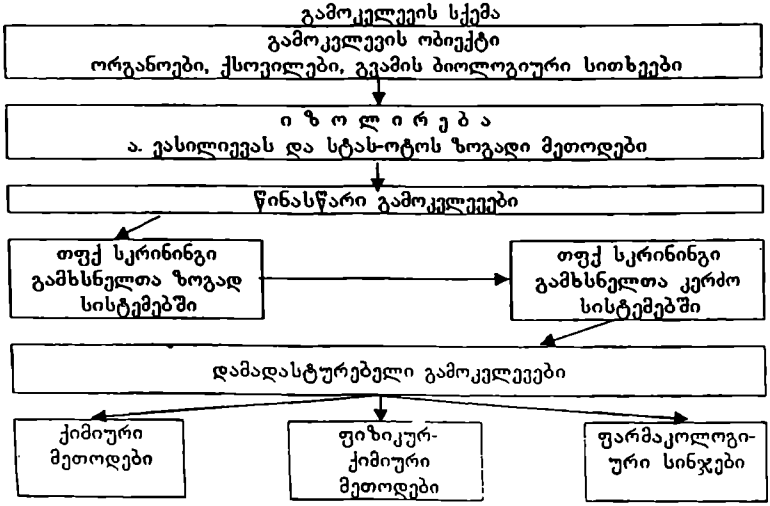
სხვადასხვა მეთოდების შეფასება მგრძნობელობის მიხედვით:

ქიმიური მეთოდები – 10^{-4} – 10^{-6} გ სინჯში

ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები – უი სპექტრომეტრია – 10^{-6} – 10^{-7} გ სინჯში; თფქ – 10^{-6} – 10^{-7} გ სინჯში; გსქ – 10^{-8} – 10^{-10} გ სინჯში; მესქ – 10^{-8} – 10^{-10} გ. სინჯში;

იმუნოქიმიური მეთოდები – 10^{-10} – 10^{-12} გ სინჯში

ბიოლოგიურ ობიექტში "სამკურნალო" შხამების არამიმართული გამოკვლევის სქემა



2. "სამკურნალო" შხამების თფქ სკრინინგი

მოწამელის გამომწვევი უცნობი სამკურნალო ნივთიერების იდენტიფიკაციის პროცესი შედგება ორი ეტაპისაგან: წინასწარი და დამადასტურებული.

> წინასწარი ეტაპი საშუალებას იძლევა შხამი მიეკუთნოდ ქიმიური ნაერთების განსაზღვრულ ჯგუფს და დამყარებულია თფქ მეთოდის და "სკრინინგის" სისტემის გამოყენებაზე ანუ შერჩევის, გაცხრილვის სისტემაზე.

არამიმართული გამოკვლევისას "სამკურნალო" შხამის ძიებისათვის თფქ-მეთოდის შერჩევა განპირობებულია მეთოდის მრავალი ფუნქციებით:

> პრეპარატების და მისი მეტაბოლიტების დაყოფა
>
> მინარევებისაგან გასუფთავება
>
> ნივთიერებათა ჯგუფის ან ინდივიდუალური ნივთიერების იდენტიფიკაცია
>
> საანალიზო პრეპარატის რაოდენობრივი შეფასება.

წინასწარი კვლევა შედგება ორი სტადიისაგან

I სტადია - გამოიყენებიან გამხსნელთა ზოგადი სისტემები, რომლებიც საშუალებას იძლევიან საანალიზო ნივთიერებანი დაიყონ გარკვეულ ქრომატოგრაფიულ ზონებში ლოკალიზებად ჯგუფებად. გამხსნელთა ზოგადი სისტემების გამოყენების დროს დადებითი შედეგების მიღების შემთხვევაში გადადიან II სტადიაზე.

II სტადია გამოიყენებიან გამხსნელთა კერძო სისტემები, რომლებიც საშუალებას იძლევიან ეფექტურად დაყოთ ამა თუ იმ ქრომატოგრაფიულ ზონაში შემავალი ნაერთები.

> დამადასტურებული ეტაპი – წინასწარი კვლევის ეტაპის ორი სტადიის ჩატარების შემდეგ ატარებენ დამადასტურებელ გამოკვლევას, რომელიც მოიცავს ქიმიური და ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდების კომპლექსს, აგრეთვე ფარმაკოლოგიურ სინჯებს.

წინასწარი კვლევის უარყოფითი შედეგი, თვით პირველ სტადიაზეც კი, მიუთითებს ბიოლოგიური მასალის ექსტრაქტებში სამკურნალო პრეპარატების ტოქსიკური დოზების არ არსებობაზე.

წინასწარი ქრომატოგრაფიული გამოკვლევა ეფექტურია გაუხრწნელი ბიოლოგიური მასალის გამოკვლევისას.

<u>მჟავა და სუსტი-ფუძე ხასიათის ნივთიერებათა თეჭ სკრინინგის პირობები:</u>

- გამხსნელთა ზოგადი სისტემა-აცეტონი-ქლოროფორმი (1:9)
- ქრომატოგრაფიული ფირფიტები სილიკაგელის დამაგრებული ფენით
- გამხსნელთა გარბენის სიგრძე – 10 სმ
- გამხსნელთა სისტემით კამერის გაჯერების დრო 15-20 წთ.

ქრომატოგრაფიული ფირფიტა იყოფა 5 ვერტიკალურ ზოლად

S	A	Б	B	Г
*	*	*	*	*

სტანდარტი "მჟავა" ქლოროფორმიანი ექსტრაქტის 1/25 – 1/10

სტანდარტის სახით გამოყენებულია ციკლობარბიტალი. ქრომატოგრაფირების ჩატარების და გამოშრობის შემდეგ ახდენენ ბარბიტურატების, სალიცილის მჟავას და პირაზოლონის წარმოებული; -პურინის და ინდოლის წარმოებულები ალკალოიდების; 1,4-ბენზოდიაზეპინის წარმოებულების გამჟღავნებას.

გამოსამჟღავნებელ რეაქტიეებად იყენებენ:

<u>ბარბიტურატებისათვის</u> – თანმიმდეერობით H_2SO_4 5% ხსნარს და დიფენილკარბაზონის 0,1%–იან ხსნარს ქლოროფორმში (მიიღება მოლურჯო-იისფერი ან მოწითალო-იისფერი ლაქები - S და A ზოლი).

<u>სალიცილის მჟავას და პირაზოლონის წარმოებულებისათვის</u> – $FeCl_3$-ის 5 და 10% ხსნარს (მიიღება მოლურჯო-იისფერი ან მოწითალო-იისფერი ლაქები - Б ზოლი).

<u>ალკალოიდებისა და 1,4-ბენზოდიაზეპინებისათვის</u>- დრაგენდორფის რეაქტიეს მუნეს მოდიფიკაციით (მიიღება ნარინჯისფერი, მოწითალო-ნარინჯისფერი ლაქები - B ზოლი).

Rf-ის მნიშვნელობების მიხედვით ქრომატოგრამაზე ნივთიერებებს ყოფენ სამ ქრომატოგრაფიულ ზონად:

1. ზონა Rf – 0,00 – 0,25 პირაზოლონის წარმოებულები, ალკალოიდებს;

2. ზონა Rf – 0,31 – 0,41 ბარბიტურატები, 1,4-ბენზოდიაზეპინის წარმოებულები;

3. ზონა Rf – 0,41 – 0,64 - 1,4-ბენზოდიაზეპინის წარმოებულები.

Rs-არის საანალიზო ნივთიერებების Rf-ის შეფარდება სტანდარტის (ციკლობარბიტალის) Rf-თან.

სტრანდარტად ირჩევენ იმ ნივთიერებას, რომლის Rs-ის მნიშვნელობა 0,5-2-ის ფარგლებშია. Rs-ის მნიშვნელობა ნაკლებ მგრძნობიარეა ექსპერიმენტის შემთხვევითი გადახრების მიმართ, ამიტომ იგი უფრო ზუსტად აფასებს ქრომატოგრაფიულ ძერადობას ვიდრე Rf.

სორბენტის ფენას გაუშლავნებელი Γ ზონიდან, რომელიც მდებარეობს სხვა ზონაში მოთავსებული საანალიზო ექსტრაქტის შეფერილი ლაქას დონეზე. ჩამოფხეკენ სკალპელის საშუალებით და ახდენენ საანალიზო ნივთიერების ელუირებას:

I ქრომატოგრაფიული ზონიდან – მეთანოლით

II და III ზონიდან – აცეტონით.

ელუატებს იკელევენ გამხსნელთა კერძო სისტემებში:

პირაზოლონის წარმოებულებს და ალკალოიდებს (I ზონა) – აცეტონი – ციკლოჰექსანი (5:1), სორბენტი – ალუმინის ფუძე – ჟანგი.

ბარბიტურატებს, 1,4-ბენზოდიაზეპინებს (II) ზონა: ქლოროფორმი-ბუთანოლი – 25% ამიაკის ხსნარი (70 40 5); სორბენტი – ბორის მჟავეით დაბუფერებული სილიკაგელი KCK

1,4-ბენზოდიაზინებს (III) ზონა – ეთილაცეტატი-ბენზოლი-ეთანოლი-ამიაკის – 25% ხსნარი (90 15 5 : 2,5), სილიკაგელი KCK

ფუძე და სუსტი ფუძე ხასიათის ნივთიერებათა თფქ სკრინინგის პირობები:

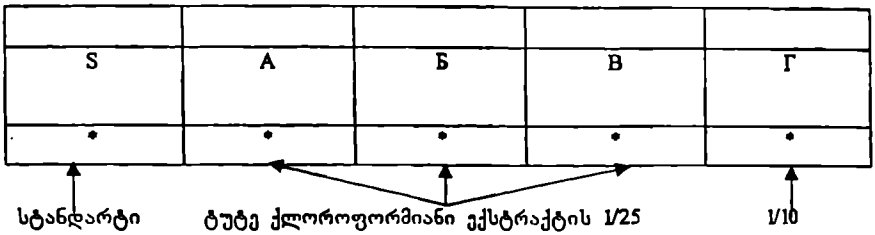
გამხსნელთა ზოგადი სისტემები-ქლოროფორმი-დიოქსანი-აცეტონი – ამიაკის 25% ხსნარი (45 : 47,5 : 5 : 2,5)

სილიკაგელის დამაგრებულ ფენიანი ქრომატოგრაფიული ფირფიტები

გამხსნელთა გარბენის სიგრძე – 10 სმ;

გამხსნელთა ორთქლით კამერის გაჯერების დრო – 15-20 წუთი.

ქრომატოგრაფიული ფირფიტა იყოფა 5 ვერტიკალურ ზოლად



სტანდარტის სახით გამოიყენება ეტაპერაზინი. ქრომატოგრაფირებისა და ფირფიტის გაშრობის შემდეგ ახდენენ ალკალოიდების; ფენოთიაზინის, 1,4-ბენზოდიზეპინის, პარა-ამინობენზოის მჟავას და პირაზოლონის წარმოებულების გამჟღავნებას.

გამოსამჟღავნებლად იყენებენ:

- <u>ფენოთიაზინის წარმოებულებისათვის</u> – გოგირმჟავას 10%-იან ხსნარს ეთანოლში (წარმოიქმნება წითელი და იისფერი ლაქები - S და A ზოლი);

  <u>ფენოთიაზინის და პირაზოლონის წარმოებულებისათვის</u> – $FeCl_3$-ის 5 და 10% -იან ხსნარებს (წარმოიქმნება მოლურჯო-იისფერი ან მოწითალო-იისფერი ლაქები - Б ზოლი).

  <u>ალკალოიდებისათვის, 1,4-ბენზოდიაზეპინის, პარა-ამინობენზოის მჟავას წარმოებულებისათვის</u> დრაგენდორფის რეაქტივს მუნეს მოდიფიკაციით (წარმოიქმნება ნარინჯისფერი, ნარინჯისფერ-ყავისფერი ლაქები B ზოლი).

Rf-ის მნიშვნელობების მიხედვით ნიეთიერებებს ქრომატოგრამაზე ყოფენ 4 ქრომატოგრაფიულ ზონად:

I - Rf – 0,12 – 0,36 ალკალოიდები;

II Rf – 0,50 – 0,58 პურინები, პირაზოლონისა და ფენოთიაზინის წარმოებულები;

III Rf – 0,69 – 0,83 –1,4-ბენზოდიაზეპინის და პარა-ამინობენზოის მჟავას წარმოებულები;

IV Rf – ˜0,67 0,98 ალკალოიდები, 1,4-ბენზოდიაზეპინის და ფენოთიაზინის წარმოებულები.

გაუმჟღავნებელი Г ზონის სორბენტის ფენას, რომელიც მოთავსებულია სხვა ზონებზე მდებარე საანალიზო ექსტრაქტიან შეფერილი ლაქის დონეზე

ფხიკავენ სკალპელის დახმარებით და ახდენენ საკელეკი ნიეთიერებების ელუირებას:

I ქრომატოგრაფიული ზონიდან – მეთანოლი-დიეთილამინის (9:I) ნარევით;

II და III ქრომატოგრაფიული ზონიდან – მეთანოლი – 25% ამიაკის სხნარის (9:I) ნარევით;

ელუენტებს იკელეკენ გამხსნელთა კერძო სისტემებში:

- ალკალოიდებს (I ზონა) – ქლოროფორმი-დეთილამინი (9:1), სორბენტი – სილიკაველი KCK

  პირაზოლონის და ფენოთიაზინის წარმოებულებს (II ზონა). ქლოროფორმი ეთანოლი (5:I), სორბენტი – ალუმინის ნეიტრალური ჟანგი;

  1,4-ბენზოდიაზეპინის, ფენოთიაზინის, პარა-ამინობენზოის მჟავას წარმოებულებს (III ზონა). ქლოროფორმი - ეთანოლი (20:I), სორბენტი – ალუმინის ფუძე ჟანგი;

  ალკალოიდებს, 1,4-ბენზოდიაზეპინის და ფენოთიაზინის წარმოებულებს (IV ზონა). ციკლოჰექსანი – აცეტონი (5:I), სორბენტი ალუმინის ფუძე ჟანგი;

წინასწარი ქრომატოგრაფიული კვლევის შედეგებს ადასტურებენ ანალიზის ქიმიური და ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით.

3. "სამკურნალო" შხამების კვლევის ქიმიური მეთოდებით

"სამკურნალო" შხამების აღმოსაჩენად გამოიყენებიან შემდეგი ქიმიური რეაქციები: - ფერადი, დალექვის და მიკროკრისტალოსკოპური.

ფერადი რეაქციებს – საფუძვლად უდევთ შემდეგი პროცესები:

წყლის წართმევა (კონცენტრირებული H_2SO_4-ის დახმარებით);

- პრეპარატის დაჟანგვა ($K_2Cr_2O_7$ - ით კონც. H_2SO_4 თანაობისას);

  ერთდროულად დაჟანგვა და წყლის წართმევა;

  ალდეჰიდებთან კონდენსაცია წყლის მშთანთქმელი ნიეთიერებების თანაობისას.

ფერადი რეაქციები სრულდება ქლოროფორმის მოცილების შემდეგ მშრალ გაციეებულ ნალექებზე, რისთვისაც იყენებენ შემდეგ რეაქტივებს: კონცენტრირებულ მჟავეებს (კონც. H_2SO_4, HNO_3, HCl); მარკის (კონც. H_2SO_4

და ფორმალდეჰიდი), ფრედეს (კონც. H_2SO_4 და ამონიუმის მოლიბდატი), ერდმანის (კონც. H_2SO_4 და კონც. HNO_3) და მანდელინის (კონც. H_2SO_4 და ამონიუმის ვანადატი).

ფერადი რეაქციები შედეგების შეფასება:

შესაძლებელია გამოირიცხოს ცალკეული სამკურნალო შხამები და მათი ჯგუფები, რაც საშუალებას იძლევა შეირჩეს ქლოროფორმიანი გამონაწელილების ანალიზის რაციონალური სქემა

შესაძლებელია აღმოჩენილი იქნას ცალკეული შხამები და მათი ჯგუფები (მაგ. მარკის რეაქტიეით შეიძლება ორიენტირება იზოქინოლინის წარმოებული ალკალოიდების ძიებაზე)

ნაკლოვანებაა არასპეციფიკურობა, დაბალი მგრძნობელობა, მიღებული ფერის არამდგრადობა, რომელიც შეიძლება შეიცვალოს ან გაქრეს ჰაერის დამჟანგველების და სინათლის მოქმედებით

ფერადი რეაქციების ჩატარების მთავარი პირობაა ქლოროფორმიანი გამონაწელილების სისუფთავის მაღალი ხარისხი, რადგან ცილების ნაშთები გოგირდმჟავას მოქმედებით ნახშირდებიან, აზოტმჟავით იჟანგებიან, რის გამოც ხდება ძირითადი შედეგების შენიღბვა.

<u>დალექვის რეაქციებს საფუძველად უდევთ შემდეგი პროცესები:</u>

წყლიან არეში ცუდად ხსნადი მარილების წარმოქმნა (ალკალოიდების ურთიერთქმედებისას ფოსფორმოლიბდენის მჟავასთან – ზონენშეინის რეაქტივი; ფოსფორვოლფრამის მჟავასთან შეიდლერის რეაქტივი; პიკრინის მჟავასთან, მთრიმლავ მჟავეებთან – ტანინთან და სხვა);

მძიმე მეტალებთან წყლიან არეში ცუდად ხსნადი კომპლექსების წარმოქმნა (ალკალოიდების ურთიერთქმედებისას დრაგენდორფის, მარმეს, მაიერის რეაქტივებთან).

დალექვის რეაქციების შედეგების შეფასება:

ჯგუფური დამლექი ყველა რეაქტივი ალკალოიდებთან, მათ სინთეზურ ანალოგებთან და სხვა ფუძე ხასიათის ორგანულ ნივთიერებებთან იძლევიან ამორფულ ნალექებს

ალკალოიდების დამლექი ზოგადი რეაქციების ღირსებად ითვლება მათი მაღალი მგრძნობელობა (ყველაზე მაღალი მგრძნობელობით

ხასიათდება ფოსფორმოლიბდენის და ფოსფორეოლფრამის მჟავეები და დრაგენდორფის რეაქტივი, ყველაზე ნაკლებით – ტანინი)

- დალექვის რეაქციის ნაკლოვანებაა არასპეციფიკურობა, რადგან ანალოგიური ნალექების მოცემა შეუძლია ცილებს. დალექვის რეაქციებს ალკალოიდების ჯგუფური დამლექავი რეაქტივებით აქვთ უარყოფითი ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური მნიშვნელობა.

<u>მიკროკრისტალოსკოპიური რეაქციები</u> – დამყარებულია საკვლევი ნივთიერებების დალექვაზე შესაბამისი რეაქტივების დახმარებით და წარმოქმნილი კრისტალების ფორმების განსაზღვრაზე.

<u>დალექვის რეაქციების შედეგების შეფასება:</u>

- სირთულე აქ იმაში მდგომარეობს, რომ წარმოქმნილი კრისტალების ფორმა დამოკიდებულია მრავალ ფაქტორზე, რომელთა რიცხვს მიეკუთვნებიან: საკვლევი ნივთიერების და რეაქტივის კონცენტრაცია, საკვლევი ნივთიერების და რეაქტივის მოცულობათა ფარდობა, ტემპერატურა, pH, მინარევების არსებობა, წარმოქმნილი კრისტალების პოლიმორფიზმი და ა.შ.
- რეაქციები მაღალი მგრძნობელობის და სპეციფიკური არიან იმ ლაბორატორიების პირობებში, რომელშიც ტარდება გამოკვლევა.

4. <u>პრეპარატების იდენტიფიკაცია ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით</u>.

"სამკურნალო" შხამების ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიურ ანალიზში უპირატესად გამოიყენებიან სპექტრული (სპექტროსკოპია უი და იწ-უბნებში), ქრომატოგრაფიული მეთოდები (თფქ, გსქ, მესქ) და ელექტროფორეზი).

ანალიზის სპექტრული მეთოდები.

შთანთქმის სპექტრებმა ხილვად და უი უბნებში, რომლებიც განპირობებული არიან ელექტრონული გადასვლებით, მიიღეს <u>ელექტრონული სპექტრების</u> სახელწოდება.

ელექტრონული გადასვლების უბანი მოიცავს ელექტრომაგნიტური ტალღების სპექტრის ინტერვალს 100-დან 800ნმ-მდე (10^{6} – 10^{4} სმ$^{-1}$). ეს უბანი იყოფა ორ: ხილვად (-400-დან 800ნმ-მდე) და უი (დიაპაზონით 200-დან 400ნმ-მდე) უბნებად. ეს უკანასკნელი კი თავის მხრივ იყოფა ორ: ახლო (200-დან 400ნმ-მდე) და შორ (ვაკუუმურ) (100-დან 200ნმ-მდე) უბნებად.

ელექტრონები, რომლებიც შედიან ატომების და მოლეკულების შემადგენლობაში, განსხვავდებიან თავისი ენერგეტიკული მდგომარეობით (1s-,

2s-, 2p -ელექტრონები და სხვა). მათ აღსაგზნებად საჭიროა სხვადასხვა სიგრძის ტალღების გამოსხივება (ენერგია). ყველაზე დიდი ენერგია საჭიროა მარტივი C - C ბმის (σ ელექტრონების) აღსაგზნებად. რამდენადმი ნაკლები ენერგია სჭირდება სხვა მარტივი ბმების ელექტრონების აღგზნებას, მაგ. ნახშირბადის ატომის ბმას ატომთან, რომელიც შეიცავს დაუყოფელ ელექტრონების წყვილს (π-ელექტრონები). ორგანული ნიეთიერებების მოლეკულებს, რომლებიც არ შეიცავენ დაწყვილებულ ბმებს, არა აქვთ დამახასიათებელი შთანთქმა უი-უბნის სამუშაო ზონაში (200-400 ნმ). ატომების ჯგუფს, რომლებიც შეიცავენ ერთ-ან რამდენიმე ჯერად ბმებს, უწოდებენ ქრომოფორებს, ისინი იწვევენ ელექტრომაგნიტური გამოსხივების შერჩევით შთანთქმას უი-უბანში. თუ ადგილი აქვს ქრომოფორების ერთმანეთთან ან π-ელექტრონულ სისტემებთან – აუქსოქრომებთან (OH, NH_2, CH_2 და სხვა) ბმას, მაშინ ნიეთიერების შთანთქმის მაქსიმუმი გადაადგილება გრძელტალღოვან უბანში (ბატოქრომული გადანაცვლება).

ზოგიერთი ქრომოფორების შთანთქმის მაქსიმუმები

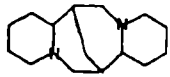
ქრომოფორი	λ_{max}, ნმ
1	2
C = C	165
C = C = C	225
C = C	173
C = N	240-250
$-NO_2$	271
C = O	280
-N = N-	340
= C =	620
-N = C	665
ბენზოლი	180, 203, 254
ნაფტალინი	275, 314

ჩამნაცვლებლების გავლენა ბენზოლის მონოჩანაცვლებულ წარმოებულების შთანთქმის ზოლების მდებარეობაზე (ეთანოლში)

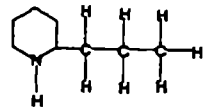
R	შთანთქმის ზოლები	
	მეორე	მესამე
H	203	256
CH_3	206	225
Cl	210	264
OH	211	270
SH	236	271
NH_2	230	280
$CH = CH_2$	244	282
NO_2	259	-
OCH_3	217	269
COOH	230	279

სპექტრის უ-უბანში მოლეკულების ქცევის მიხედვით (სამუშაო ზონა 200-400ნმ) ნივთიერებები იყოფიან სამ ჯგუფად:

ნივთიერებები, რომლებსაც არა აქვთ დამახასიათებელი შთანთქმა (არა აქვთ ქრომოფორები):

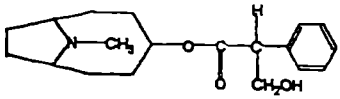


პაქიკარპინი



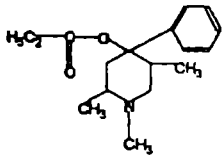
კონიინი

ნივთიერებები, რომლებსაც აქვთ pH–ზე დამოუკიდებელი შერჩევითი შთანთქმა:



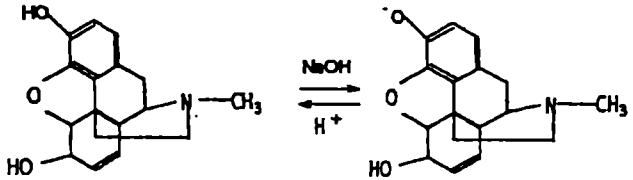
ატროპინი

ეთანოლში შთანთქმის მაქსიმუმები 252, 258, 265 ნმ-ზე, 0,1 ნ H_2SO_4-ის ხსნარში – 251, 257, ($E^{1\%}_{1cm}$=2,9), 263,5 ნმ.

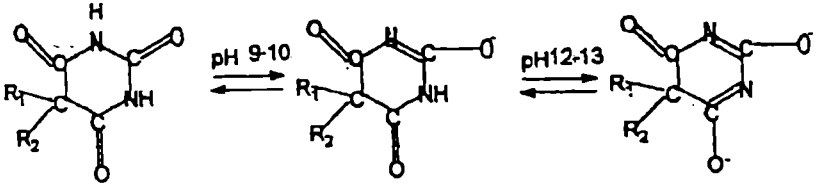


პრომედოლი ეთანოლში შთანთქმის მაქსიმუმები აქვს 252, 258, 264 ნმ ტალღაზე, 0,1 ნ HCl-ში კი – 251, 257 ($E^{1\%}_{1cm}$=6,3), 263 ნმ-ზე.

ნივთიერებები, რომლებსაც აქვთ pH–ზე დამოკიდებელი შერჩევითი შთანთქმა:



მორფინი 284 ნმ ($E^{1\%}_{1cm}$=194) 296 ნმ ($E^{1\%}_{1cm}$=274)



pH 1-3 λ_{max}=210 ნმ pH 9-10 λ_{max}=210 ნმ pH 13 λ_{max}=255 ნმ

უკანასკნელი ჯგუფის ნიეთიერებების მოლეკულები შეიცავენ ქრომოფორმებს, რომლებიც დაკავშირებული არიან აუქსოქრომებთან და შეუძლიათ ფლობდნენ ელექტრონული გადასვლების ყველა სახეობებს. მოლეკულების იონიზაციის შედეგად ხსნარების pH-ის შეცვლისას შთანთქმის ზოლები ინაცვლებენ სპექტრის გრძელტალღოვან უბანში (ბატოქრომული გადანაცვლება) ან სპექტრის მოკლეტალღოვან უბანში (ჰიპსოქრომული გადანაცვლება). ზოგიერთი ნიეთიერებები (ბარბიტურატები), რომლებსაც არა აქვთ დამახასიათებელი შთანთქმა მჟავა არეში სამუშაო ზონაში (200-400 ნმ), შეტუტიანებისას იწყებენ შთანთქმას ქრომოფორული ჯგუფების წარმოქმნასთან დაკავშირებით.

ნიეთიერებანი, რომლებიც მიეკუთვნებიან ნაერთების ჯგუფს pH-ზე დამოკიდებული შერჩეითი შთანთქმით, წარმოადგენენ ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ანალიზისათვის ყველაზე საინტერესო ჯგუფს.

უი-სპექტრომეტრია რაოდენობითი განსაზღვრის ჩასატარებლად – მგრძნობიარე და საინტერესო მეთოდია, საკმარისად ზუსტია, მაგრამ მოითხოვს საანალიზო ნიეთიერებების გულდასმით გასუფთავებას თანმხლები მინარევებისაგან, რაც ბიოლოგიური წარმოშობის ობიექტების ქიმიურ- ტოქსიკოლოგიურ ანალიზში ხშირად ვერ ხერხდება.

იწ-სპექტრომეტრია ნაკლებად მგრძნობიარეა, ვიდრე უი-სპექტრომეტრია, სპექტრების გაშიფრეაც ბევრად რთულია, ამიტომ ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიურ ანალიზში ნაკლებად გამოიყენება.

ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური გამოკვლევების ჩატარებისას სპექტრულ ანალიზს ჩვეულებრივ ატარებენ ქრომატოგრაფიული სკრინინგის შემდეგ და არის მიმართული ანალიზი. იგი მოიცავს გამოყოფილი ნივთიერების გასუფთავებას და მერე, უმეტესად, უი-სპექტრების გადაღებას pH–ის სხვადასხვა მნიშვნელობების პირობებში და სხვადასხვა გამხსნელებში (საჭიროების შემთხვევაში).

გასუფთავებას უფრო ხშირად ატარებენ თფქ დახმარებით, მეავა-ფუძე ხასიათის მქონე ნივთიერებების შემთხვევაში კი ექსტრაქციული მეთოდით ან გასუფთავების ორი სხვადაცხვა მეთოდის შეთავსებით.

<u>ქრომატოგრაფიული მეთოდები:</u>

<u>"სამკურნალო" შხამების გაზოქრომატოგრაფიული ანალიზის პირობები:</u>

გამოიყენებიან გაზური ქრომატოგრაფ ЛХМ–80 თერმოაეროზოლური დეტექტორით (ТАД) ან Perkin-Elmer F-22 უალო აზოტო-ფოსფორული დეტექტორით (NPD). კალონკა მინის, სილანიზირებული, 1 მ სიგრძის, შიდა დიამეტრი 2-3 მმ. სორბენტი – 3%-იანი SE-30 ქრომოსორბ W(HP)-80-100 მეშ-ზე. გაზ-მატარებლის სიჩქარე 45 მლ/წთ აზოტი ТАД–ისათვის და 40მლ/წთ ჰელიუმი NPD–სათვის. ქრომატოგრაფიული კალონკების ეფექტურობა დოდეკანის მიხედვით 100°C-ზე ТАД-ისა და NPD–სათვის შესაბამისად 1200 ტ.ტ. და 1350 ტ.ტ. დეტექტირების სელექციურობა ოპტიმიზირებულია კოფეინით და ჰექსადეკანით. ამ დროს დადგენილია დამხმარე გაზების შემდეგი ხარჯვა: ТАД-ისათვის – 18 მლ/წუთში წყალბადი, 200 მლ/წთ-ში ჰაერი, 135 მლ/წთ-ში აზოტი რუბიდიუმის ქლორიდის აეროზოლის გენერატორის გაელით გენერატორის 510°C ტემპერატურისას, NPD–სათვის რუბიდიუმის სილიკატის ბურთულით – 1 მლ/წთ-ში წყალბადი და 60 მლ/წთ-ში ჰაერი.

დეტექტორის ტემპერატურაა 300°C. ამაქროლებლის ტემპერატურაა 250°C. კალონკის თერმოსტატის ტემპერატურა იცვლება ხაზოვანი პროგრამით 130-დან 290°C-მდე 20°C წუთში სიჩქარით. საბოლოო ტემპერატურაზე

დაყოვნება იკავებს ანალიზის საერთო დროს 15 წთ-მდე. შესაყვანი სინჯის მოცულობა – 2,5 მკლ-ის ტოლია.

<u>მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდით სამკურ-ნალო" შხამების დაყოფის პირობები 1,4-ბენზოდიაზეპინების მაგალითზე:</u>

ქრომატოგრაფიული კალონკა (62x2მმ), შეევსებული შებრუნებულ ფაზიანი სორბენტით "სეპარონ C_{18}–ით" (5 მკმ) (კალონკა თან მოყვება ქრომატოგრაფს)

- მოძრავი ფაზის (ელუენტის) სახით ნატიური ბენზოდიაზეპინების (მედაზეპამის გარდა) დასაყოფად გამოიყენება 0,05 მოლი ამონიუმის ორჩანაცვლებული ფოსფატის წყლიანი ხსნარის და აცეტონიტრი-ლის (65 35) – pH=7,8 ნარევი

ნატიური 1,4-ბენზოდიაზეპინებს დეტექტირებას ატარებენ 230 ნმ ტალღაზე

ნატიური ბენზოდიაზეპინების ჰიდროლიზური დაშლის პროდუქტების – ბენზოფენონების (მედაზეპამისაც) დასაყოფად ელუენტის სახით გამოიყენება იმავე გამხსნელების სისტემები, მხოლოდ თანაფარდო-ბით 45 55

ბენზოფენონების დეტექტირებას ატარებენ 220 ნმ ტალღაზე

ელუირების ნაკადის სიჩქარეა – 100 მკლ/წთ-ში.

"სამკურნალო" შხამების იდენტიფიკაციას გსქ და მესქ ატარებენ პიკე-ბის შეკავების პარამეტრების მიხედვით.

5. "სამკურნალო" შხამების ფარმაკოლოგიური გამოკვლევები

ზოგიერთი შხამიანი ნივთიერება ცხოველთა ორგანიზმზე მოქმედებ-სას იწვევს დამახასიათებელ ფიზიოლოგიურ რეაქციებს. ასე, მაგალითად, კატის თვალში შეყვანილი ატროპინი იწვევს გუგების გაფართოებას. ბაყაყის ზურგში ნიკოტინის შეყვანის შემდეგ ბაყაყი იღებს დამახასიათებელ პოზას. იგივე ითქმის სტრიქნინზე. მისი შეყვანისას ბაყაყის ზურგში მას ეწყება ტეტანური კრუნჩხები, შემდეგ კი იღებს სტრიქნინის მოქმედებისათვის დამახასიათებელ პოზას.

ბიოლოგიური მასალიდან მიღებული და შესაბამისი მეთოდით კარგად გასუფთავებული "სამკურნალო" შხამების ფარმაკოლოგიურ გამოკვლევას

უნდა აწარმოებდნენ სპეციალისტები-ფარმაკოლოგები, რომლებსაც აქვთ სპეციალური ცოდნა ამ სფეროში და ფლობენ ექსპერიმენტის ტექნიკას.

6. "სამკურნალო" შხამების რაოდენობითი განსაზღვრა

ბიოლოგიური მასალიდან გამოყოფილი ტოქსიკური ნივთიერებების რაოდენობრივი განსაზღვრა ქიმიურ-ტოქსილოგიური ანალიზის დამამთავრებელი ეტაპია. რაოდენობრივ განსაზღვრას აწარმოებენ მათი იდენტიფიკაციის შემდეგ. იდენტიფიკაციის დროს შეიძლება აღმოჩენილი იქნას ის ტოქსიკური ნივთიერებები, რომლებიც გარდაცვლილმა მიიღო სიკვდილის წინ თერაპიულ დოზებში (მკურნალობის მიზნით) და არ იყო მოწამვლის მიზეზი. ორგანოებში მოხვედრილი შხამის დოზა შეიძლება შეფასებულ იქნას მხოლოდ რაოდენობითი განსაზღვრის შედეგების საფუძველზე.

ქიმიურ-ტოქსილოგიურ ანალიზში ბიოლოგიური მასალიდან გამოყოფილი ტოქსიკური ნივთიერებების რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის გამოიყენებიან მგრძნობიარე ფოტოკოლორიმეტრული, სპექტროფოტომეტრული, გაზურ-ქრომატოგრაფიული და ზოგიერთი სხვა მეთოდები. დაბალი მგრძნობელობის გამო გრავიმეტრიული და ტიტრომეტრიული მეთოდები ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიურ ანალიზში პრაქტიკულად არ გამოიყენებიან. ბიოლოგიური მასალიდან გამოყოფილი ნივთიერებანი, რომელთა რაოდენობით განსაზღვრასაც აწარმოებენ, უნდა იყვნენ კარგად გასუფთავებული ცილოვანი ნაერთებისაგან, მათი დაშლის პროდუქტებისაგან, რომლებიც წარმოიშვებიან გვამურ მასალაში და სხვა პროდუქტებისაგან.

ბიოლოგიურ მასალიდან გამოყოფილი შხამიანი ნივთიერებების რაოდენობით განსაზღვრის შედეგების დიდი მნიშვნელობის მიუხედავად, მოწამელის საკითხის გადასაწყვეტად რიგ შემთხვევაში ამ განსაზღრების შედეგები შეიძლება შემცირებული იყოს. ეს აიხსნება რიგი მიზეზებით.

ტოქსიკური ნივთიერებანი ორგანიზმში გარკვეული ხარისხით ექვემდებარებიან მეტაბოლიზმს. მოწამელების გამომწვევი ნივთიერებანი არათანაბრად ნაწილდებიან ორგანიზმის ორგანოებსა და ქსოვილებში. ზოგ ორგანოში ეს ნივთიერებანი იმყოფებიან უფრო დიდი რაოდენობით, ვიდრე სხვებში, ზოგში კი ისინი შეიძლება საერთოდ არ იყვნენ. ამიტომ, ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ანალიზის შედეგები დამოკიდებულია გამოკვლევაზე გაგზავნილი ორგანოების და ქსოვილების სწორად შერჩევაზე. შხამიანი ნივთიერებები ორგანიზმში უკავშირდებიან ცილებს და სხვა ნაერთებს. გამოყოფი-

ლი ნივთიერებების რაოდენობა, რომლებიც გადადიან ბიოლოგიური მასალიდან გამონაწელილში, დამოკიდებულია ტოქსიკური ნივთიერების შესაბამისი ობიექტებისაგან გამოყოფის (იზოლირების) მეთოდზე. გამოყოფილი ნივთიერებების რაოდენობა დამოკიდებულია აგრეთვე გამოსაკვლევი ობიექტის ხრწნის ხარისხზე. ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ანალიზის მსვლელობის პროცესში შხამების რაოდენობრივი განსაზღვრის შედეგების შეფასებისას გათვალისწინებული უნდა იქნას ზემოთ მოყვანილი ფაქტორების გავლენა.

<u>თემა 3:</u> მჟავა, ნეიტრალური და სუსტი ფუძე ხასიათის "სამკურნალო" შხამების ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ანალიზი.

გეგმა. 1. სალიცილის მჟავას წარმოებულების გამოყენება, ტოქსიკოლოგიური დახასიათება, ბიოლოგიურ მასალიდან იზოლირების და ანალიზის მეთოდები

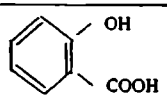
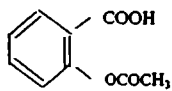
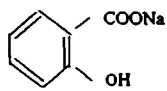
2. ბარბიტურის მჟავას წარმოებულების გამოყენება, ტოქსიკოლოგიური დახასიათება, ბიოლოგიური მასალიდან იზოლირების და ანალიზის მეთოდები

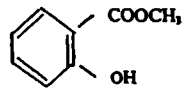
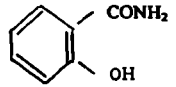
3. პირაზოლონის წარმოებულების გამოყენება, ტოქსიკოლოგიური დახასიათება, ბიოლოგიური მასალიდან იზოლირების და ანალიზის მეთოდები.

1. <u>სალიცილის მჟავას წარმოებულების გამოყენება, ტოქსიკოლოგიური დახასიათება, ბიოლოგიური მასალიდან იზოლირების და ანალიზის მეთოდები.</u>

სალიცილის მჟავას წარმოებულები მედიცინაში ფართოდ გამოიყენებიან როგორც არასტეროიდული ანთებსაწინააღმდეგო პრეპარატები.

<u>ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები.</u> ფიზიკური თვისებებით პრეპარატები ერთმანეთისაგან განსხვავდებიან: ასპირინი და სალიცილის მჟავას სხვა წარმოებულები (მეთილსალიცილატის გარდა) არიან მყარი კრისტალური ნივთიერებანი. მეთილსალიცილატი უფერო ან მოყვითალო ფერის, დამახასიათებელი არომატული სუნის სითხეა.

პრეპარატი	ქიმიური ფორმულა
სალიცილის მჟავა (ორთო-ოქსიბენზოის მჟავა)	
ასპირინი (აცეტილსალიცილის მჟავა)	
ნატრიუმის სალიცილატი	

მეთილსალიცილატი	
სალიცილამიდი	

<u>პრეპარატები (ნატრიუმის სალიცილატის გარდა):</u>

- მცირედ იხსნებიან ან პრაქტიკულად არ იხსნებიან წყალში
  ადვილად იხსნებიან მწვავე ტუტეების ხსნარებში
  ადვილად იხსნებიან სპირტსა და სხვა ორგანულ გამხსნელებში.

ნატრიუმის სალიცილატი ძალიან კარგად იხსნება წყალში და სპირტში. სალიცილის მჟავა ქროლდება, იხსნება დიეთილის ეთერში, ეთილის სპირტში, ქლოროფორმში. წყალში სუსტად იხსნება, უფრო ადვილად იხსნება მდუღარე წყალში.

<u>გამოყენება</u>. სალიცილის მჟავა გამოიყენება კანის დაავადების სამკურნალოდ, აქვს დეზინფექციოს უნარი, გამოიყენება გაძლიერებული ოფლიანობის დროს.

სალიცილის მჟავა მცირე რაოდენობით არის კენკროვანი მცენარეების (ალუბალი, ჟოლო, მარწყვი) ნაყოფებში. შეიძლება გამოყენებული იქნეს კონსერვანტის სახით ღვინოების, ბოსტნეულის კონსერვების, წვენების, მურაბების წარმოებაში.

სალიცილის მჟავას წარმოებული პრეპარატები – მარილები, რთული ეთერები, ამიდები გამოიყენებიან როგორც სიცხის დამწევი, ანთებასაწინააღმდეგო და ტკივილდამაყუჩებელი საშუალებები რევმატიული ენდოკარდიტის და მიოკარდიტის მკურნალობისას.

მეთილსალიცილატი გამოიყენება როგორც გარეგანი საშუალება სახსრების და კუნთების რევმატიზმის, ართრიტების, ექსუდაციური პლევრიტების დროს.

<u>ტოქსიკური მოქმედება</u>. სალიცილატების სამკურნალო დოზებით მიღებისას შესაძლებელია გვერდითი მოვლენები: ყურებში ხმაური, სმენის დაქვეითება, შეშუპებები, გულძმარვა, ღებინება.

ტოქსიკური დოზები იწვევენ ბრონქიალური ასთმის გამწვავებას, ალერგიულ რეაქციებს, კუჭში დამცველი ლორწოს შემცირებას და ლორწოვანის მრავალრიცხოვან წყლულებს.

სისხლის შედედების დარღვევისას, განსაკუთრებით ჰემოფილიის დროს, სალიცილატები ხელს უწყობენ სისხლის დენის განვითარებას.

დოზების გადაჭარბებისას ადგილი აქვს ნერეულ-ფსიქიკურ დაზიანებებს, რაც გამოიხატება მეტყველების დისკორდინაციით, მოუსვენრობით, კრუნჩხვებით, სუნთქვის დარღვევებით, რაც იწვევს სიკვდილს. სალიცილატების ლეტალური დოზები ბავშვებისათვის 2-4 გ, მოზრდილებისათვის დაახლოებით 20 გ.

ორგანიზმში ქცევა. შიგნით მიღებისას სალიცილის მჟავა სწრაფად შეიწოვება კუჭში, დიდი ნაწილი უკავშირდება პლაზმის ცილებს, გამოიყოფა თირკმელების გზით ნატიური და მეტაბოლიტების სახით. სალიცილის მჟავას ეთერები ნაწილობრივ ჰიდროლიზს განიცდიან ნაწლავებში.

სილიცილის მჟავა და მისი წარმოებულები მეტაბოლიზირდებიან ღვიძლში შემდეგი მიმართულებებით:

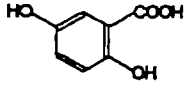
- ჰიდროლიზი

  დაჟანგვა, ჰიდროქსილირება

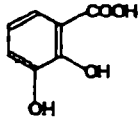
- კონიუგატების წარმოქმნა გლუკურონის მჟავასთან და გლიცინთან

  სალიცილამიდი ორგანიზმიდან გამოიყოფა უმეტესწილად უცვლელი სახით.

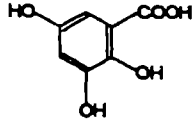
მეტაბოლიზმი. სალიცილის მჟავას ბიოტრანსფორმაციის პროდუქტებია:



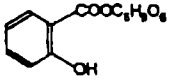
2,5-დიჰიდრო-ოქსი-ბენზოის მჟავა

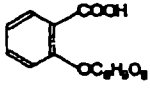


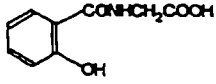
2,3-დიჰიდრო-ოქსი-ბენზოის მჟავა



2, 3, 5 - ტრიოქსიბენზოის მჟავა







სალიცილის მჟავას გლუკურონიდები

სალიცილის მჟავა შეთავსებული გლიცინთან

სალიცილის მჟავას წარმოებულების მიმართული ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ანალიზი.

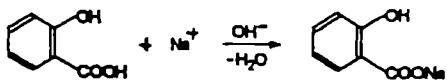
ბიოლოგიური ობიექტების გამოკვლევას სალიცილის მჟავას არსებობაზე ატარებენ სპეციალური დავალების დროს ან საქმის ეითარებიდან

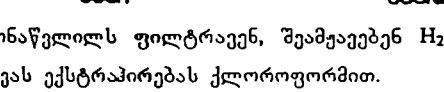
გამომდინარე, აგრეთვე ქლოროფორმის აქროლების შემდეგ მინაზე დამახასიათებელი ნემსისებური კრისტალების მიღების შემთხვევაში.

<u>ანალიზის ობიექტებია</u> – კუჭი, ნაწლავები, ღვიძლი, თირკმლები, სისხლი, შარდი, კვების პროდუქტები.

<u>იზოლირება</u>. ბიოლოგიური მასალიდან სალიცილის მჟავას და სალიცილატების იზოლირებისათვის გამოიყენებიან იზოლირების ზოგადი მეთოდები და ატარებენ "მჟავა" ქლოროფორმიანი გამონაწვლილის ანალიზს.

კონსერვებიდან, მურაბებიდან და სხვა საკვები პროდუქტებიდან სალიცილის მჟავას გამოსაყოფად მათზე ასხამენ Na_2CO_3–ის ხსნარს და აყოვნებენ გარკვეული დროის განმავლობაში. ამ დროს წარმოიქმნება ხსნადი ნატრიუმის სალიცილატი.





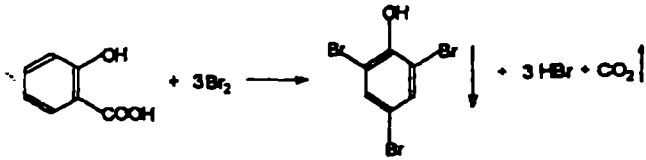
წყლიან გამონაწვლილს ფილტრავენ, შეამჟავებენ H_2SO_4–ით და ახდენენ სალიცილის მჟავას ექსტრაჰირებას ქლოროფორმით.

<u>თფქ სკრინინგი</u>. გამხსნელთა ზოგად სისტემაში აცეტონი-ქლოროფორმი (1 9) ანალიზის ჩატარებისას სალიცილის მჟავა იმყოფება I ზონაში Rf–ით 0,00 – 0,25; კერძო სისტემაში-აცეტონი-ციკლოჰექსანი (5 1) – Rf 0,69 – 0,65.

გამოსამჟღავნებელი რეაგენტები: 5 ან 10% $FeCl_3$; პრეპარატის ლაქა-მოლურჯო- იისფერია.

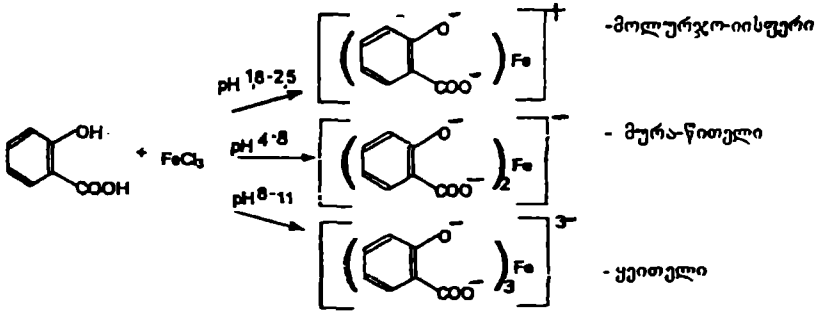
<u>აღმოჩენა</u>. "მჟავა" ქლოროფორმიანი გამონაწვლილის ექსტრაქციული მეთოდით, აქროლებით, ქრომატოგრაფიული მეთოდებით გასუფთავების შემდეგ აწარმოებენ სალიცილის მჟავას არსებობის დამტკიცებას ქიმიური და ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით.

1. <u>დალექვის რეაქცია</u> სამბრომფენოლის წარმოქმნა – მიიღება თეთრი ნალექი.



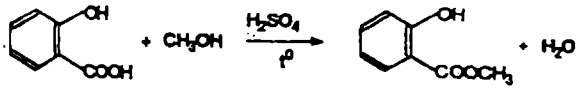
რეაქცია არასპეციფიკური და მაღალმგრძნობიარეა. სასამართლო-ქიმიური მნიშვნელობა აქვს უარყოფით შედეგს.

2. ფერადი რეაქცია $FeCl_3$-თან. ფერი შეიძლება შეიცვალოს ხსნარის pH-ის მიხედვით.



რეაქცია არასპეციფიკური და მგრძნობიარეა.

3. მეთილსალიცილატის წარმოქმნის რეაქცია – მეთანოლთან კონც. H_2SO_4-ის თანაობისას წარმოიქმნება მეთილსალიცილატის დამახასიათებელი სუნი.



რეაქცია არასპეციური და მგრძნობიარეა.

4. სალიცილის მჟავას აღმოჩენა უი-სპექტრებით.

ა) NaOH-ის 0,5 ნ ხსნარში - λ_{max} =300 ნმ

H_2SO_4-ის 0,1 ნ ხსნარში - λ_{max} =302 ნმ

5. იდენტიფიკაცია ქრომატოგრაფიული – გსქ, მესქ, თფქ მეთოდებით

რაოდენობით განსაზღვრას აწარმოებენ:

ა) ბიოლოგიური ობიექტების და საკვები პროდუქტების გამოკვლევისას

სპექტრული მეთოდებით (უი-სპექტროფოტომეტრია; ფოტოელექტროკოლორიმეტრია; ექსტრაქციული ფოტომეტრია);

- ქრომატოგრაფიული მეთოდებით (გსქ; მესქ; თფქ)

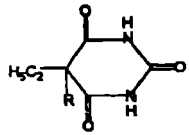
ბ) სამკურნალო პრეპარატების გამოკვლევისას

- მოცულობით ანალიზის მეთოდებით: ნეიტრალიზაცია, ბრომომეტრია

2. ბარბიტურის მჟავას წარმოებულების გამოყენება, ტოქსიკოლოგიური დახასიათება, ბიოლოგიური მასალიდან იზოლირების და ანალიზის მეთოდები

ბარბიტურის მჟავას წარმოებულები არიან ცნს დეპრესანტები და ხშირად გამოიყენებიან როგორც სედაციური – საძილე საშუალებანი. ბარბიტურატების მოქმედების ხანგრძლიეობა სხვადასხვაა: 15 წთ-დან ერთი და მეტი დღე. ყველაზე უფრო ხშირად აღინიშნება ბარბიტურის მჟავას 5,5 ჩანაცვლებელი წარმოებულების – ფენობარბიტალის, ბარბამილის, ეტამინალ ნატრიუმის და სხვების ბოროტად გამოყენება.

ჩამოთვლილი ბარბიტურატების ზოგადი ფორმულა

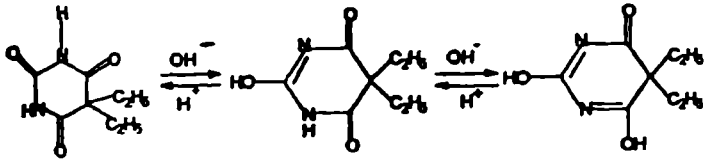


პრეპარატი	R
ბარბიტალი	$-C_2H_5$
ფენობარბიტალი	$-C_6H_5$
ბარბამილი	$-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_3$
ეტამინალ-ნატრიუმი	$-CH_2(CH_3)-CH_2-CH-CH_3$

ზემოთ ჩამოთვლილი პრეპარატებიდან ნარკოტიკულ საშუალებებს მიაკუთვნებენ ბარბამილის და ეთამინალ-ნატრიუმს.

<u>ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები.</u> ბარბიტურატები თეთრი, კრისტალური ან ამორფული, უსუნო, მწარე გემოს ფხვნილებია.

ეს ნივთიერებანი ცუდად იხსნებიან წყალში, კარგად იხსნებიან ეთანოლში, ქლოროფორმში, ეთერში, ტუტეთა წყლიან ხსნარებში, რაც აიხსნება იმინო-იმიდოლური ტაუტომერიით.



pH 2 pH 10 pH 13

იმიდური ფორმა იმიდოლური ფორმა დიმიდოლური ფორმა

ბარბიტურატები ხასიათდებიან აქროლების უნარით.

ბარბიტურატების უმრავლესობის უ-სპექტრები pH-ის მეავა და ნეიტრალური მნიშვნელობებისას 200-330 ნმ ტალღებზე შესამჩნეი შთანთქმით არ ხასიათდებიან. pH-ის ფუძე მნიშვნელობებისას ბარბიტურატების უ-სპექტრებს აქვთ. 2 მაქსიმუმი, რომელიც ახასიათებს იონიზირებული ფორმების დისოციაციის პირველ (238-240 ნმ) და მეორე (254-256 ნმ) საფეხურებს.

<u>გამოყენება.</u> ბარბიტურის მეავას პრეპარატების მედიცინაში გამოყენება დამყარებულია მათ თვისებაზე გამოიწვიონ ფიზიოლოგიურთან მიახლოებული ძილი. ბარბიტურის მეავას არ ახასიათებს ნარკოტიკული და საძილე თვისებები, რომლებიც მას უჩნდება მე-5 მდებარეობაში წყალბადის ატომების სხვადასხვა რადიკალებით ჩანაცვლების დროს; იყენებენ რა ბარბიტურატების საძილე მოქმედებას, მათ ნიშნავენ ეპილეფსიის ტეტანესის, არტერიოსკლეროზის მკურნალობის დროს. იყენებენ როგორც ადგილობრივ ტკივილდამაყუჩებელ საშუალებას, ზოგადი და ძვალშიდა ნარკოზის ჩატარებისას. როგორც სედაციური საშუალება ბარბიტურატები შედიან მთელი რიგი სამკურნალო პრეპარატების შემადგენლობაში.

<u>ტოქსიკური მოქმედება</u>. ბარბიტურატები იწვევენ ცნს დათრგუნვას უპირატესად თავის ტვინის ქერქში დამუხრუჭების გამო. ქერქზე მოქმედებასთან ერთად, პრეპარატები აზიანებენ თავის ტვინის ღეროს, თრგუნავენ სასუნთქ ცენტრს, იწვევენ თავის ტვინის კაპილარების ტოქსიკურ დაზიანებას.

ბარბიტურებატების თერაპიული დოზებით ხანგრძლივი მიღება იწვევს მათ კუმულაციას ორგანიზმში. მსუბუქი მოწამვლისას აღინიშნება დამუხრუჭებული მდგომარეობა, მოდუნებული მოქმედება, არამდგრადი სიარული, სუნთქვის სიხშირის დაქვეითება. აღინიშნება მეტყველების, მხედველობის დარღვევა, მომატებული ოფლიანობა.

ბარბიტურატებით ძლიერი მოწამვლისას აღინიშნება ნარკოზის მდგომარეობა, რომელიც სწრაფად გადადის მწვავე კომაში, იმავედროულად აღინიშნება სუნთქვის დარღვევა, ნეეროლოგიური დაზიანებები, მყესური

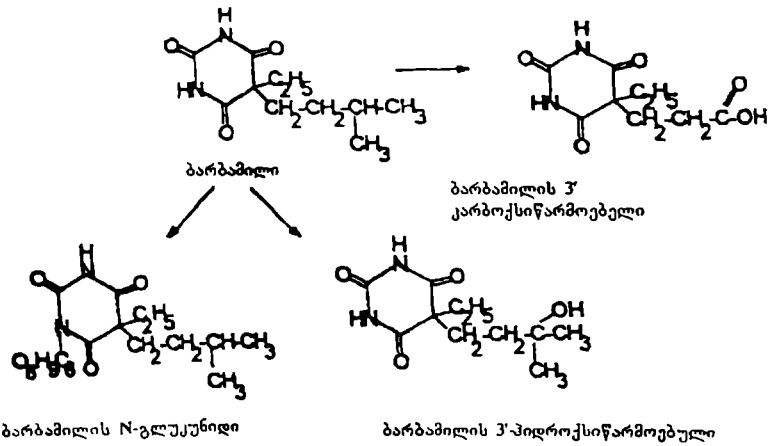
რეფლექსების და შუქზე თვალის გუგის რეაქციის დაქვეითება. სიკვდილს იწვევს სუნთქვის დამბლა და ფილტვების შეშუპება. ზოგიერთი ნივთიერებანი (ნარკოტიკები, ალკოჰოლი, ტრანკვილიზატორები) აძლიერებენ ბარბიტურატების ტოქსიკურ მოქმედებას. განსაკუთრებით საშიშია სასუნთქ ცენტრებზე ოპიატების, ალკოჰოლის, ნახშირბადის ოქსიდის დეპრესიული მოქმედება. სასიკვდილო დოზა ბარბიტალისათვის 3-4 გ, ფენობარბიტალისათვის 1,4-2 გ, ბარბამილისათვის – 4-6 გ, ეტამინალ-ნატრიუმისათვის 1გ.

<u>ორგანიზმში ქცევა</u>. ბარბიტურატები სწრაფად შეიწოვებიან კუჭში, ორგანიზმიდან გამოიყოფიან შარდთან ერთად უცვლელი (ნატიური) და მეტაბოლიტების სახით. ბარბიტურატების მოქმედების ძალას და ხანგრძლივობას განაპირობებს მათი მეტაბოლიზმი. ბარბიტალის ნახევარგამოყოფის პერიოდი 4 დღეა; ფენობარბიტალის – 3; ბარბამილის 8 დღე. ეტამინალ-ნატრიუმის – 15 დღე. ბარბიტურატების ყველაზე დიდი კონცენტრაცია აღინიშნება ღვიძლში, თირკმლებში, ელენთაში, ტვინში.

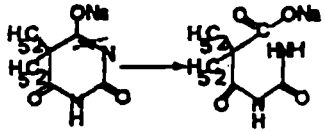
<u>მეტაბოლიზმი.</u> ადამიანის ორგანიზმში ბარბიტურატები (მდგრადი ბარბიტალის გარდა) ღვიძლში განიცდიან რიგ გარდაქმნას:

მე-5 მდებარეობაში მყოფი რადიკალების დაჟანგვას სპირტებამდე, კეტონებამდე, კარბოქსიწარმოებულებამდე

გლუკურონიდების წარმოქმნას:



- პირიმიდინული ციკლის დაშლის პროცესი



<u>ბარბიტურის მჟავას წარმოებულების მიმართული ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ანალიზი.</u>

<u>კლეევის ობიექტები</u>. ღვიძლი, თირკმლები, ტვინი, ელენთა, კუჭის შიგთაესი, სისხლი, შარდი.

<u>იზოლირება</u>. ბარბიტურატებზე მიმართული ანალიზის დროს გამოიყენებიან იზოლირების კერძო მეთოდები – ექსტრაქცია ნატრიუმის ჰიდროქსიდის ხსნარით (ვალოვას მეთოდი), ექსტრაქცია გოგირდმჟავეთ შემჟავებული წყლით (ე.ი. პოპოვას მეთოდი).

ვალოვას მეთოდით იზოლირების ძირითადი ეტაპებია:

I ეტაპი – ბარბიტურატების ექსტრაქცია ნატრიუმის ჰიდროქსიდის წყლიანი ხსნარით. ამ ეტაპზე მიმდინარეობს ცილა- ბარბიტურატის ბმის ჰიდროლიზი და ბარბიტურატების წყალში კარგად ხსნადი იმიდოლური ფორმის წარმოქმნა.

II ეტაპი – ექსტრაქტის განთავისუფლება ბიოგენური მინარევებისაგან ტარდება ცენტრიფუგირებით, ცილების დალექვით ნატრიუმის ეოლფრამატის ხსნარის გამოყენებით (pH 2).

III ეტაპი – იმიდურ ფორმაში ბარბიტურატების ექსტრაქცია ეთერით და შემდეგ ექსტრაქციული მეთოდით გასუფთავება.

ე.ა. პოპოვას მეთოდით იზოლირების ძირითადი ეტაპებია:

I ეტაპი – ბარბიტურატების ექსტრაქცია გოგირდმჟავეთ შემჟავებული წყლით.

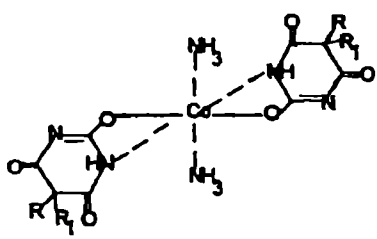
II ეტაპი მინარევებისაგან ექსტრაქტის გასუფთავება ფილტრაციით, ცენტრიფუგირებით, გელ-ქრომატოგრაფიით.

III ეტაპი – იმიდურ ფორმაში მყოფი ბარბიტურატების ექსტრაქციული კონცენტრირება ქლოროფორმის დახმარებით და ქლოროფორმიანი გამონაწვლილის აქროლება.

თფქ-სკრინინგი. გამხსნელთა ზოგად სისტემაში – აცეტონი – ქლოროფორმი (1 9) ანალიზის ჩატარებისას ბარბიტურატები იმყოფებიან მეორე ზონაში Rf-ის მნიშვნელობებით 0,31-0,41. მათ გამოსამჟღავნებლად გამოიყენება ვერცხლის წყლის სულფატის 5%-იანი ხსნარი და დიფენილკარბოზონის 0,1% ხსნარი ქლოროფორმში. ბარბიტურატების არსებობისას მჟღავნდება ლურჯი-იისფერი ან მოწითალო-იისფერი ლაქები. შემდეგ ახდენენ სორბენტიდან პრეპარატების ელუირებას აცეტონით და ელუატების გამოკვლევას კერძო სისტემაში – ქლოროფორმი – ნ – ბუთანოლი –25%-იანი ამიაკი (70 40 50). სორბენტი –ბორის მჟავას 0,1 ნ ხსნარით დაბუფერებული – სილიკაგელი KCK. ინდივიდუალური ბარბიტურატების იდენტიფიკაციას ატარებენ «მოწმეების» თანხლებით.

აღმოჩენა. «მჟავეე» ქლოროფორმიანი გამონაწვლილის ექსტრაქციული მეთოდით, აქროლებით, ქრომატოგრაფიული მეთოდებით გასუფთავების შემდეგ ატარებენ ბარბიტურატების არსებობის დადასტურებას ქიმიური და ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით.

1. ფერადი რეაქციები. ა) კობალტის მარილებით ამიაკის თანაობისას. აღინიშნება იისფერი შეფერვა, რაც განაპირობებულია შიდაკომპლექსური ნაერთის წარმოქმნით:



რეაქცია არასპეციფიკურია, რადგან მას იძლევიან პურინები, პირიმიდინები, სულფანილამიდური პრეპარატები. ამ რეაქციის შესრულებას ხელს უშლის წყალი, რომელიც შლის წარმოქმნილ შეფერილ ნივთიერებას. რეაქცია მაღალმგრძნობიარეა, გამოიყენება როგორც წინასწარი რეაქცია.

ბ) მურექსიდის რეაქცია – ბარბიტურატების არსებობისას წარმოიქმნება ეარდისფერი შეფერვა. რეაქცია არასპეციფიკურია – ამ რეაქციას იძლევიან პურინებიც და პირიმიდინებიც; დაბალმგრძნობიარეა.

2. მიკროკრისტალოსკოპიური რეაქციები. ბარბიტურატების «მჟავეა» ფორმების გამოყოფა – ბარბიტალისათვის დამახასიათებელია უფერო,

გამჭვირვალე, სწორკუთხა პრიზმები, ფენობარბიტალისათვის – სფეროიდები; ბარბიმილისათვის – პლასტები და პრიზმები, რომლებიც თავმოყრილი არიან სფეროიდების სახით; ეტამინალ-ნატრიუმისათვის-პრიზმატული კრისტალები. რეაქციები სპეციფიკური და მგრძნობიარეა. აუცილებელია გათვალისწინებული იქნას პოლიმორფული მოდიფიკაციების წარმოქმნის შესაძლებლობა, ამიტომ ინდივიდუალური ბარბიტურატების არსებობის დასადგენად ატარებენ კერძო რეაქციებს შემდეგ რეაქტიეებთან:

ქლორთეთიაოდთან (ბარამილი, ბარბიტალი, ეტამინალ-ნატრიუმი-მუქი-წითელი სწორკუთხა ფირფიტები);

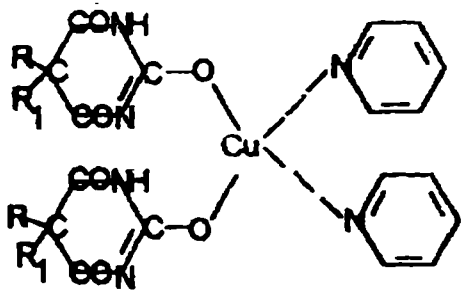
რკინის ქლორიდის და კალიუმის იოდიდის ხსნარების ნარევით (ბარბამილი, ფენობარბიტალი, ეტამინალ ნატრიუმი – ნარინჯისფერ-ყავისფერი ან ყავისფერი პრიზმები და მისი გროვები);

- რეაქცია იოდის ხსნარში კალიუმის დიოდოკუპრატთან (ბარბამილი, ეტამინალ-ნატრიუმი- პრიზმები და მათი გროვები);

კალიუმის იოდიდის შემჟავებული სპირტიანი ხსნარი (ბარბამილი, ეტამინალ-ნატრიუმი პრიზმები და მათი გროვები);

რეაქცია სპილენძის მარილებთან და პირიმიდინთან (ბარბიტალი ვარსკლავების, დრუზების და სწორკუთხედების ფორმის იისფერი კრისტალები).

ნალექის არსებობა განპირობებულია შიდაკომპლექსური ნარევის წარმოქმნით.



3. <u>იდენტიფიკაციის ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები</u>: აღმოჩენა უი და იწ სპექტრებით; თფქ, გსქ, მესქ – მეთოდებით.

ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ანალიზის დროს ბარბიტურატების რაოდენობრივი განსაზღვრა ტარდება ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით:

სპექტრული (უი-სპექტროფოტომეტრია, ფოტოკოლორიმეტრია, დიფერენციალური სპექტრომეტრია, ექსტრაქციული ფოტომეტრია);

ქრომატოგრაფიული (თფქ, გს და სითხოვანი ქრომატოგრაფია).

ჩამოთვლილი მეთოდებიდან ყველაზე პერსპექტიულ მეთოდათ ითვლება დიფერენციალური სპექტროფოტომეტრია, რომელიც დამყარებულია ბარბიტურატების იმინო-იმიდოლურ-ტაუტომერიაზე. pH-ის სხვადასხვა მნიშვნელობაზე ოპტიკური სიმკვრივის განსაზღვრის შემდეგ შესაძლებელია მიღებულ შედეგებზე მინარევების გაელენის ნიველირება:

$C = \frac{\Delta D}{E^{\%}_{1cm} \cdot \ell}$, სადაც C - ნივთიერებების კონცენტრაციაა %-ში

ΔD- ოპტიკური სიმკვრივეების სხვაობა, გაზომილი:

pH 2-ის დროს (მინარევი) და pH 10-იც დროს (ბარბიტურატები იმიდოლურ ფორმაში და მინარევები);

pH 10-ის და pH 13-ის დროს (ბარბიტურატები დიიმიდოლურ ფორმაში);

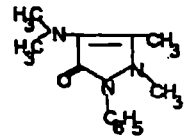
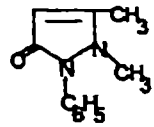
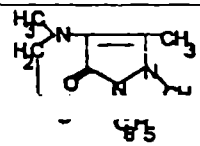
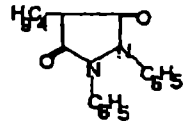
$E^{\%}_{1cm}$ შთანთქმის ხედრითი მაჩვენებელი;

l - ფენის სისქე, სმ-ში.

მინარევებისაგან თფქ მეთოდით წინასწარი გასუფთავების შემდეგ დიფერენციალური სპექტროფოტომეტრია უზრუნველყოფს ბარბიტურატების რაოდენობრივი განსაზღვრის სარწმუნო და აღწარმოებად შედეგებს.

3. პირაზოლონის წარმოებულების გამოიყენება, ტოქსიკოლოგიური დახასიათება, ბიოლოგიური მასალიდან იზოლირება და ანალიზის მეთოდები.

პირაზოლონის წარმოებულები მედიცინაში ფართოდ გამოიყენებიან როგორც სიცხისდამწევი, ანთებასაწინააღმდეგო და ტკივილდამაყუჩებელი პრეპარატები.

პრეპარატის სახელწოდება	ქიმიური ფორმულა
ამიდოპირინი-1-ფენილ-2,3-დიმეთილ-4-დიმეთილამინოპირაზოლონ-5	
ანტიპირინი-1-ფენილ-2,3-დიმეთილ-პირაზოლონ-5	
ანალგინი-1-ფენილ-2,3-დიმეთილ-4-მეთილამინოპირაზოლონ-5-ნატრიუმის მეთანსულფონატი	
ბეტატადიონი-1,2-დიფენილ-4-ბუთილპირაზოლიდინდიონ-3,5	

<u>ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები</u>. ამიდოპირინი - სუსტი მწარე გემოს თეთრი კრისტალური ფხვნილია. კრისტალებს აქვს მსხვილი სწორკუთხა ფირფიტების და მათი ნამტვრევების ფორმა. პრეპარატი ნელა იხსნება წყალში (1 20), ადვილად სპირტში (1 2), ეთერში, ძალიან ადვილად – ქლოროფორმში. ლღობის ტემპერატურა 107-109°C.

<u>ანტიპირინი</u> – უსუნო, უფერო, კრისტალები ან თეთრი კრისტალური ფხვნილია, სუსტი მწარე გემოსი. პრეპარატის კრისტალებს აქვთ მსხვილი, ბრტყელი ექვსკუთხედის ფორმა ხაზოვანი ნახეთქებით. ძალიან ადვილად იხსნებიან წყალში (1:1) ადვილად სპირტში. ლღობის ტემპერატურა 110-113°C.

<u>ანალგინი</u> – თეთრი ან ოდნავ შესამჩნევი მოყვითალო ელფერის კრისტალური ფხვნილია. სწრაფად იშლება ნაღალი ტენიანობის არსებობის შემთხვევაში. კრისტალებს აქვს წაგრძელებული პრიზმის ფორმა, მხედველობის არეში გვხდებიან სწორკუთხოვანი ფირფიტები. ანალგინი ადვილად იხსნება წყალში (1 1,5), ძნელად სპირტში, არ იხსნება ეთერში.

ბუტადიონი – თეთრი ან თეთრი ოდნავ ყვითელი ელფერის ფხვნილია. კრისტალებს აქვთ თხელი წაგრძელებული პრიზმის ფორმა, მხედველობის არეში გეხდება წაგრძელებელი სწორკუთხოვანი ფირფიტები. ბუტადიონი მცირედ იხსნება წყალში, ძნელად სპირტში (1:28), იხსნება ეთერში (1 15), ქლოროფორმში (1 1), მწვავე ნატრიუმის ხსნარში. ლღობის ტემპერატურა 104 – 106°C.

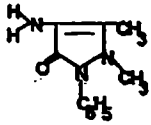
გამოყენება. პირაზოლონის წარმოებულები გამოიყენებიან ნევრალგიების, რევმატიზმის, ქორეის, გაციების და მიოზიტების დროს. პრეპარატი ამცირებს კაპილარების შეღწევადობას და ხელს უშლის ანთებითი პროცესების განვითარებას.

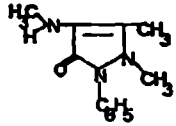
ტოქსიკური მოქმედება. პრეპარატებით ინტოქსიკაცია განპირობებულია დოზის გადაჭარბებით, აღნიშნული პრეპარატებისადმი მომატებული მგრძნობელობით, მათი არასწორი შენახვით. პრეპარატების ხანგძლივი გამოყენების დროს იქმნება ქრონიკული მოწამვლის საშიშროება. ანალგინი ორგანიზმზე განმეორებითი ზემოქმედებისას იწვევს ანემიის ნიშნებს, აქვს ნეფრო-ტოქსიკური, ნაკლებად ჰეპატოტროპული მოქმედება. ხანგრძლივი გამოყენებისას პირაზოლონის წარმოებულები ხელს უწყობენ სისხლის წარმოშობის დათრგუნვას (ლეიკოპენია, გრანულოციტოზი), იწვევენ ცნს ფუნქციის დარღვევას, სხეულის ტემპერატურის დაწევას, თირკმლების დაზიანება, ალერგიულ რეაქციებს (კანზე გამონაყარი, ლორწოვანების შეშუპება, აღწერილია ანაფილაქსიური რეაქციების ცალკეული შემთხვევებში).

პირაზოლინის წარმოებულების ლეტალური დოზებია 5-15 გ.

ორგანიზმში ქცევა. პირაზოლონის წარმოებულები შეყვანის გზების მიუხედავად სწრაფად შეიწოვება ორგანიზმში და მათი კვალი შარდში ჩნდება შეყვანიდან უკვე 10-20 წუთის შემდეგ. ჰირაზოლონის წარმოებულები გამოიყოფიან ნატიური და მეტაბოლიტების სახით. მეტაბოლიზმის ძირითადი მიმართულებებია:

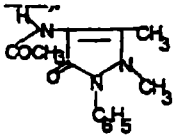
დიმეთილირება 4-ამინოანტიპირინამდე და მონომეთილამინოანტიპირინამდე (ამიდოპირინი);





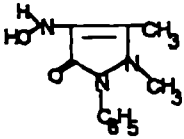
4-ამინოანტიპირინი მონომეთილამინოანტიპირინი

- ჰიდროლიზი მონომეთილამინოანტიპირინამდე (ანალგინი);
- აცეტალირება N-აცეტილ-4-ამინოანტიპირინამდე (ამიდოპირინი, ანალგინი);



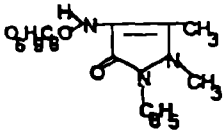
N-აცეტილ-4-ამინოანტიპირინი.

- დაჟანგვა-4-ჰიდროქსიანტიპირინამდე (ანალგინი, ამიდრპირინი, ანტიპირინი);



4-ჰიდროქსიანტიპირინი

- 4-ჰიდროქსიანტიპირინის კონიუგაცია გლეკურონის მჟავასთან



4-ჰიდროქსიანტიპირინგლუკურონიდი

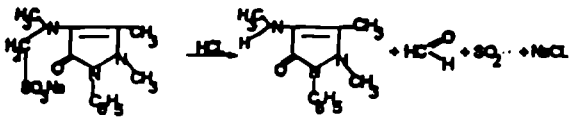
- ჰიდროქსილირება ბუტადიონის პარა-მდებარეობაში მყოფი ფენილის ორი რადიკალიდან ერთ-ერთისა.

<u>პირაზოლონის წარმოებულების მიმართული ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ანალიზი</u>

<u>კელეების ობიექტებია</u> – კუჭი, ნაწლავები, ღვიძლი, თირკმლები, სისხლი, შარდი.

<u>იზოლირებას</u> ატარებენ ზოგადი მეთოდებით (სტას-ოტოს ან ა. ეასილიევას). პრეპარატები შეიძლება აღმოჩენილი იქნან "შჟავა" და "ტუტე" ქლოროფორმიან გამონაწელილებში.

ანალგინი "შეკავა" წყლიან გამონაწელილებში პიდროლიზირდება მონო-მეთილამინოანტიპირინის წარმოქმნით, რომელიც გადადის ქლოროფორმიან ექსტრაქტში



იმის გათვალისწინებით, რომ პირაზოლონის წარმოებულები ხასიათდებიან სუსტი ფუძე თვისებებით, მოწოდებულია ორგანოებიდან მათი ექსტრაქციის კერძო მეთოდი რისთვისაც "შეკავა" წყლიან გამონაწელილს მაშინვე ატუტიანებენ ამიაკით pH 8,5-10 და ატარებენ ქლოროფორმით ექსტრაქციას. ბიოლოგიური სითხეების გამოკვლევისას პირაზოლონის წარმოებულებს წელილავენ ორგანული გამხსნელებით შემჟავებული ობიექტებისაგან გამომმარილებლების თანაობისას აუცილებლობის შემთხვევაში ცილების წინასწარი დალექვისას.

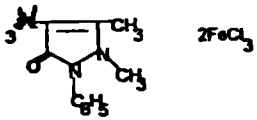
<u>თფკ-სკრინინგი</u>. პირაზოლონის წარმოებულები "შეკავა" ქლოროფორმიანი გამონაწვლილის გამოკვლევის ჩატარებისას გამხსნელთა ზოგად სისტემაში აცეტონი-ქლოროფორმი (1:9) ხედებიან პირველ ზონაში Rf-ით 0,00-0,25-მდე. $FeCl_3$-ის 5% ხსნარით დამუშავებისას პირაზოლონის წარმოებულების აღმოჩენა ხდება ცისფერი, ლურჯი, მოლურჯო-იისფერი და მოწითალო-იისფერი ლაქების სახით; დრაგენდორფის რეაქტიეით შემდეგ კი H_2SO_4-ის 10% ხსნარით დამუშავებისას პირაზოლონის წარმოებულები წარმოქმნიან ნარინჯისფერ, ნარინჯისფერ-ყავისფერ ლაქებს.

მეთანოლით ელუირების შემდეგ პრეპარატების ანალიზს ატარებენ აცეტონი-ციკლოჰექსანის (5:1) კერძო სისტემაში, სორბენტი – ალუმინის ფუძე ეანგი. "ტუტე" ქლოროფორმიანი გამონაწელილის გამოკვლევისას კი პირაზოლონის წარმოებულებს იკვლევენ გამხსნელთა ზოგად სისტემაში ქლოროფორმი-დიოქსანი-აცეტონი- 25% ამიაკის ხსნარი (45 47,5 5 2,5). ამ შემთხვევაში ისინი ხედებიან მეორე და მესამე ზონებში Rf-ის შემდეგი მნიშვნელობებით 0,5-0,58; და 0,63-0,83, შესაბამისად.

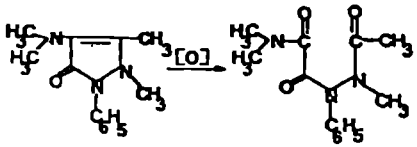
მეთანოლი – 25% ამიაკის ხსნარის (9:1) ნარევით ელუირების შემდეგ პრეპარატების ანალიზს ატარებენ ქლოროფორმი – აცეტონი (5:1) და ქლოროფორმი-ეთანოლი (20:1) სისტემებში.

<u>აღმოჩენა</u>. "შეავა" და "ტუტე" ქლოროფორმიანი გამონაწელილების ქრომატოგრაფიული მეთოდებით გასუფთავების შემდეგ ატარებენ პირაზოლონის წარმოებულების არსებობის დადასტურებას ქიმიური და ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით.

<u>ფერადი რეაქციები</u>: 1. <u>რეაქცია $FeCl_3$-თან</u> – ანალგინი იძლევა – მოწითალო-იისფერ შეფერვას, ანტიპირინი – წითელს, ამიდოპირინი – მოლურჯო-იისფერს.

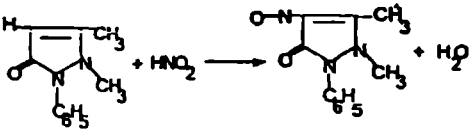


ფერიპირინი



რეაქცია არასპეციფიკური და მგრძნობიარეა.

2. <u>რეაქცია ნატრიუმის ნიტრიტთან და კონც. გოგირდმეავასთან</u>- ანტიპირინი იძლევა მწვანე, ამიდოპირინი – იისფერ (შეფერვა ქრება); ანალგინი- მომწვანო-ლურჯ (შეფერვა ქრება); ბუტადიონი – მოწითალო-მურა (შეფერვა თანდათანობით ქრება) შეფერვას.



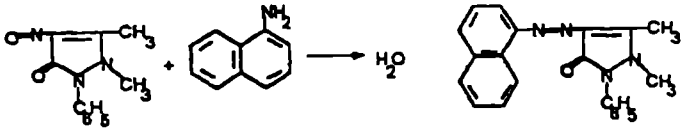
ნიტროზოანტიპირინი.

რეაქცია არასპეციფიკური და მგრძნობიარეა.

3. <u>რეაქცია ლიგნინთან</u> – აღინიშნება ანალგინისათვის დამახასიათებელი ლიმონისფერ-ყვითელი შეფერვა.

4. <u>რეაქცია ნესლერის რეაქტიეთან</u> აღინიშნება ანალგინისათვის დამახასიათებელი ნარინჯისფერი შეფერვა.

5. <u>აზოსაღებავის წარმოქმნის რეაქცია</u> – აღინიშნება ანტიპირინისათვის დამახასიათებელი წითელი შეფერვა.



პირაზოლონური აზოსაღებავი

6. <u>იდენტიფიკაცია ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით:</u> პრეპარატების აღმოჩენა უი და იწ სპექტრებით; ქრომატოგრაფიული (გსქ, მესქ, თფქ) მეთოდებით.

<u>პირაზოლინის წარმოებულების რაოდენობით განსაზღვრას ატარებენ</u> უი-სპექტროფოტომეტრული მეთოდით, ფოტოკოლორიმეტრული მეთოდით (რომელსაც საფუძვლად უდევს ფერადი რეაქციები ამიდოპირინის ბრომფენოლურჯთან, ანალგინის ბენზოქინონთან ძმარმჟავა არეში, ბუდატიონისა ბენზიდინთან), აგრეთვე ქრომატოგრაფიული (გსქ, მესქ, თფქ) მეთოდებით.

თემა 4: ალკალოიდების ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ანალიზი

გეგმა, 1. ალკალოიდების გამოყენება და ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები.

2. ტოქსიკური მოქმედება

3. ორგანიზმში ქცევა და მეტაბოლიზმი

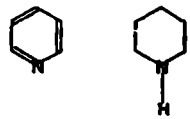
3. ალკალოიდების მიმართული ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ანალიზი

1. ალკოლოიდების გამოყენება და ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები

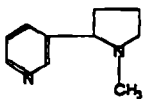
ალკალოიდები – ესენი არიან რთული შემადგენლობის აზოტშემცველი, უმეტესად მცენარეული წარმოშობის ნივთიერებანი, რომლებიც ხასიათდებიან ძლიერი ფარმაკოლოგიური მოქმედებით.

მათ ქიმიურ აღნაგობას საფუძვლად უდევთ სხვადასხვა ჰეტეროციკლური ბირთვები: პირიდინის და პიპერიდინის, ტროპანის, ქინოლინის, იზოქინოლინის, პურინის, ინდოლის და სხვა.

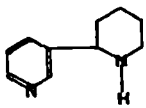
1. პირიდინის და პიპერიდინის წარმოებულები



ამ ჯგუფის მთავარი ალკალოიდებია:



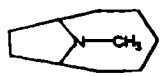
ნიკოტინი – შეიცავს თამბაქო, მინდვრის შეიტა



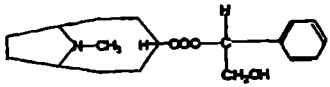
ანაბაზინი -შეიცავს დურღენი, თამბაქო

პაქიკარპინი – შეიცავს სქელნაყოფა სოფორა და ლანცეტისებური თერმოფსისი

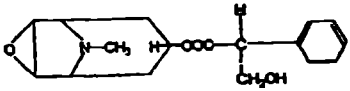
2. ტროპანის წარმოებულები



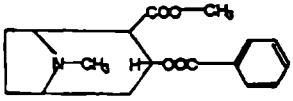
ამ ჯგუფის მთავარი ალკალოიდებია: ატროპინი და სკოპოლამინი



ატროპინი – შედის ბელადონას და სკოპოლიას შემადგენლობაში

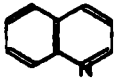


სკოპოლამინი – შედის ლემას და სკოპოლიას შემადგენლობაში

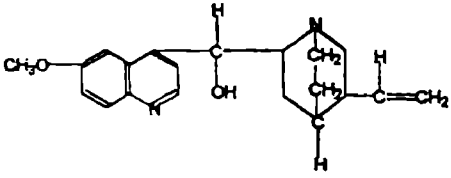


კოკაინი - შედის კოკას ფოთლებში

3.- ქინოლინის წარმოებულები

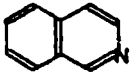


ამ ჯგუფის მთავარი ალკალოიდია:

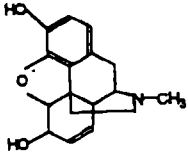


ქინაქინი - შედის ქინაქინის ხის ქერქში

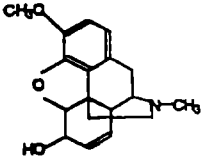
4.- იზოქინოლინის წარმოებულები



ამ ჯგუფის მთავარი ალკალოიდებია: მორფინი და კოდეინი შედის საძილე ყაყოჩოდან მიღებული ოპიუმის შემადგენლობაში

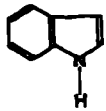


მორფინი



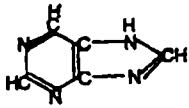
კოდეინი

5.- ინდოლის წარმოებულები



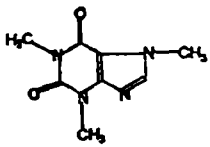
ამ ჯგუფის მთავარი ალკალოიდებია: სტრიქნინი შეიცავს ქუჩულა. რეზერპინი – შედის გველის რაგოლფიაში.

6.- პურინის წარმოებულები

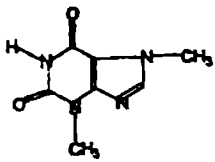


ამ ჯგუფის მთავარი ალკალოიდებია:

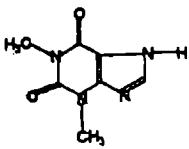
კოფეინი - შედის ყავის, ჩაის და ზოგიერთი სხვა მცენარის შემადგენლობაში



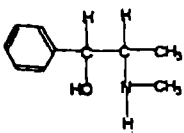
თეობრომინი - შედის კაკაოს ნაყოფებში და ჩაის ფოთლებში



თეოფილინი - შედის ჩაის ფოთლებში



7. აციკლური ალკალოიდები



ეფედრინი, შედის ჯორისძუას-ეფედრას შემადგენლობაში

ალკალოიდების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები. ფუძე ალკალოიდები – არიან ფხვნილები, რომლებიც კარგად იხსნებიან ორგანულ გამხსნელებში (ქლოროფორმში, ეთერში, იზოამილის სპირტში), ცუდად ან პრაქტიკულად უხსნადები არიან წყალში. ალკალოიდების მარილები კარგად იხსნებიან წყალში, ცუდად ან პრაქტიკულად უხსნადები არიან ორგანულ გამხსნელებში.

პირიდინის და პიპერიდინის წარმოებულები – არეკოლინი, კონიინი, ნიკოტინი, ანაბაზინი და პაქიკარპინი – ფუძე სახით არიან უფერო, ზეთისმაგეარი სითხეები, რომლებიც ჰაერზე სწრაფად გადადიან ფისებში; კარგად ერევიან წყალს და ორგანულ გამხსნელებს, ქროლდებიან.

გამოყენება. პირიდინის და პიპერიდინის წარმოებულები გამოიყენებიან სოფლის მეურნეობაში მცენარეთა მავნებლების წინააღმდეგ; ანაბაზინის ჰიდროქლორიდი – გამოიყენება თამბაქოს მოწევის გადაჩვევის გასაიოლებლად, ვეტერიანარიაში მკბენარებისაგან ცხოველთა დასაცავად. პაქიკარპინის იოდიდს იყენებენ მშობიარობის დასაჩქარებლად, პერიფერიული სისხლძარღვების სპაზმების დროს.

ტროპანის წარმოებულები – ატროპინის სულფატი გამოიყენება კუჭის და თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლულოვანი დაავადებების, ქოლეცისტიტის, ნაღველ-კენჭოვანი დაავადებების დროს და ოფტალმოლოგიში. სკოპოლამინი შედის "აერონის" ტაბლეტების შემადგენლობაში, როგორც ღებინების საწინააღმდეგო და დამაწყნარებელი საშუალება ზღვის და საჰაერო დაავადებებისას. კოკაინის ჰიდროქლორიდი – ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებაა.

ქინოლინის წარმოებულები – ქინაქინა (სულფატის, ჰიდროქლორიდის, დიჰიდროქლორიდის, ბრომიდის სახით) მოქმედებს მალარიის გამომწვევებზე, მეანობაში – მშობიარობის დასაჩქარებლად. ქინიდინი – არითმიების დროს.

იზოქინოლინის წარმოებულები – მორფინის ჰიდროქლორიდი გამოიყენება როგორც ძლიერი ტკივილდამაყუჩებელი საშუალება შოკის, ონკოდაავადებებისას, კოდეინის ფოსფატი თავის ტკივილების, ნევრალგიების, ხველების დროს.

ინდოლის წარმოებულები – ქუჩულას ნაყენი და სტრიქნინის ნიტრატი გამოიყენებიან პიპოტონური დაავადებების, ნიეთიერებათა ცვლის შენელებისას, გულის მუშაობის დასუსტების, დამბლების დროს. ბრუცინის ნიტრატის

მოქმედება სტრიქნინის ანალოგიურია. რეზერპინი გამოიყენება ჰიპერტონიის, გულის უკმარისობის დროს, აგრეთვე ფსიქიატრიაში და ნეიროლოგიაში.

<u>აციკლური ალკალოიდები</u> – ეფედრინის ჰიდროქლორიდი გამოიყენება ბრონქიალური ასთმისას, თვალის პრაქტიკაში, შედის «თეოფედრინის» და სხვა სამკურნალო საშუალებების შემადგენლობაში.

პურინის წარმოებულები – კოფეინი გამოიყენება მარილების – (კოფეინის ნატრიუმის ბენზოატი, კოფეინის ნატრიუმის სალიცილატი) და სამკურნალო ფორმების (ასკოფენი, პირამეინი, ციტრამონი) სახით ცნს დაავადებების და შაკიკის სამკურნალოდ, სუნთქვის ცენტრის აღსაგზნებად.

<u>თეობრომინი</u> – სამკურნალო ფორმების (თემისალი, თეოფედრინი) სახით ასტიმულირებს გულის მუშაობას, აძლიერებს დიურეზს, გამოიყენება თავის ტვინის სისხლძარღვთა სპაზმების დროს. თეოფილინი – გამოიყენება სამკურნალო ფორმების (ეუფილინი, თეოფედრინი) სახით, როგორც დიურეტიკი, ასთმის და გულის იშემიური დაავადების სამკურნალო საშუალება.

2. <u>ალკალოიდების ტოქსიკური მოქმედება.</u> ალკოლოიდებისათვის დამახასიათებელი ტოქსიკური მოქმედება და კლინიკური გამოვლინების თავისებურებანი:

ანაბაზინი – ნეიროლეპტიკური; ვეგეტაციური ნერვული სისტემის პრეგანლიონარული ბოჭკოების აღგზნება, შემდეგ დამბლა (სუნთქვის გახშირება, სისხლის წნევის მომატება) თმების გაცვენა, ფაღარათი;

ნიკოტინი – ნეიროლეპტიკური; ცნს-ის H-ქოლინორეაქციული სისტემების, თირკმელზედა განგლიების აღგზნება, შემდეგ დათრგუნვა (ნერწვის დენა, დისპეპსია, გუგების შევიწროება, მხედველობის, სმენის დარღვევები, მიოფიბრილაცია) (სასიკვდილო დოზა – 0,01 – 0,08 გ);

<u>ატროპინი</u> – ორგანიზმის M-ქოლინორეაქციული სისტემების ბლოკადა, პარასიმპატიკური დენერვაცია. თვალის შიდა წნევის მომატება, ტაქიკარდია, გუგების გაფართოება, ფოტოფობია, ჰიპოტენზია, პირის სიმშრალე და ა.შ. დიდ დოზებში – ფსიქიკური და მოძრაობითი აღგზნება (სასიკვდილო დოზა – 0,01 გ ბავშვებისათვის, 0,05-0,1 გ დიდებისათვის).

<u>კოკაინი</u> – ნეიროტოქსიკური; მიჩვევა, ლტოლვა; ჰალუცინაციები, ბოდვა, შიში, შეგრძნებების, გემოს, სმენის, მხედველობის დაჩლუნგება ან დაკარგვა, გუგების გაფართოება (სასიკვდილო დოზა – 0,1-1,2 გ კანქვეშა ინექციებისას);

- <u>მორფინი</u> – ნარკოტიკული; ცდომილი ნერვის ცენტრების აღზნება. კომა, რომელსაც თან ახლავს მიოზი შუქზე რეაქციის შესუსტებით, ჩონჩხის კუნთების ჰიპერტონია, სუნთქვის დათრგუნვა, კანის გაწითლება, სუნთქვის დამბლა (სასიკვდილო დოზა 0,1-0,4 გ);
- <u>კოდეინი</u> – იგივე (სასიკვდილო დოზა 0,8 გ);

<u>ქინაქინა</u> – მხედველობის ნერვის დისტროფია, გაურკვეველი ხედვა, სიბრმავე, გულის რიტმის და გამტარებლობის დარღვევები; სუნთქვის და გულის დამბლა (სასიკვდილო დოზა დაახლოებით 10 გ);

- <u>სტრიქნინი</u> – ცნს აღგზნება უმეტეს წილად რეფლექტორული აღგზნებადობის მომატებით; «კრუნჩხვითი» შხამი; საღეჭი და კეფის კუნთების დაძაბულობა, სუნთქვის და ყლაპვის გაძნელება; რეფლექტორული ხასიათის ტეტანური კრუნჩხების უეცარი შეტევები; პირში მწარე გემო, შიშის გრძნობა, სუნთქვის ცენტრის დამბლა სუნთქვის გაჩერებით (სასიკვდილო დოზა - 0,05გ);

<u>ეფედრინი</u> – ნეიროტოქსიკური; თავის ტკივილი, გულისცემის დარღვევა, კიდურების კანკალი, შარდის გამოყოფის გაძნელება, უძილობა, სისხლის წნევის მომატება, გულის მოქმედების შესუსტება, კლონურ-ტონიკური კრუნჩხვები, სისხლის წნევის მკვეთრი დაცემა, სუნთქვის დარღვევის, გულის მოქმედების შესუსტებით და დამბლით გამოწვეული სიკვდილი (სასიკვდილო დოზა - 0,2 გ – ბავშვებისათვის, დიდებისათვის - 2,0 გ).

<u>კოფეინი</u> – ცნს აღმგზნები; ნერვული სისტემის გამოფიტვა, კლონურ-ტოქსიკური კრუნჩხვები; გულის მუშაობის გაუარესება (სასიკვდილო დოზა – 1,0გ და მეტი);

<u>პაქიკარპინი</u> – ნეიროტოქსიკური; განპირობებულია ვეგეტაციურ კვანძებში აღგზნების გადაცემის ბლოკირებით (ასუსტებს აცეტილქოლინის მოქმედებას, თრგუნავს იონების აქტიურ ტრანსპორტს, სმენითი და მხედველობითი ჰალუცინაციები, კრუნჩხვითი რეაქციები; მეხსიერების დარღვევა; პოლინევრიტები (სასიკვდილო დოზა 1,0 – 1,5 გ);

<u>3. ორგანიზმში ქცევა და მეტაბოლიზმი.</u> ალკალოიდები შეიწოვებიან წვრილი ნაწლავებიდან, ნაწილობრივ უკავშირდებიან ცილებს, მეტაბოლურ ცელილებებს ძირითადად განიცდიან ღვიძლში, ორგანიზმიდან გამოიყოფიან ნატიური

და მეტაბოლიტების სახით თირკმლებით და კუჭ-ნაწლავით, ნიკოტინი და ანაბაზინი შეიძლება გამოიყონ ფილტვებიდან.

<u>ალკალოიდების მეტაბოლიზმის ძირითადი გზები და პროდუქტები:</u>

- ატროპინი ჰიდროლიზირდება ეთერის ჯგუფით ტროპინამდე; დიმეთილირებას განიცდის – N – CH_3 - ჯგუფით; კონიუგაცია;
- <u>მორფინი</u> – ნორმორფინი (–CH_3-ჯგუფის დაკარგვა) – ფსევდომფორფინი-2,2-ბიმორფინი; ეთერიფიკაცია გოგირდმჟავით; მორფინის გლუკურონიდი;
- <u>კოდეინი</u> – დემეთილირება-მორფინი; დაჟანგვა (N-დემეთილირება-ნორკოდეინი); მორფინის გლუკურონიდი; ფსევდომორფინი;
- <u>სტრიქნინი</u> – 4 მეტაბოლიტი (ოქსი-2-სტრიქნინი და სხვა);
- ეფედრინი – დეზმეთილირება, დეზამინირება – დაჟანგვა, კონიუგაცია;
- ქინაქინა – დაჟანგვა: 2-ჰიდროქსიქინაქინა, ქინეტინი (დაჟანგვა გვერდით ჯაჭვში, დიოქსიქინაქინა (-2-ჰიდროქსილური ჯგუფი ქინუკლიდინურ ბირთვში);

  ნიკოტონი – კონიტინი (დაჟანგვა);

  კოფეინი – დემეთილირება და ჟანგვა: 1 და 7 – მეთილქსანტინი; 1 და 7 – დიმეთილქსანტინი; 1-მეთილშარდმჟავა და 1,3 – დიმთილშარდ მჟავა.

<u>4. ალკალოიდების მიმართული ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ანალიზი.</u>

<u>კვლევის ობიექტები</u> – ტვინი, ღვიძლი, თირკმლები, კუჭი და ნაწლავები შიგთაესით, ჩამონარეცხი წყლები, ფილტვები, შარდი.

<u>პრეპარატების იზოლირებას</u> ატარებენ ე.ფ. კრამარენკოს მეთოდით – ალკალოიდების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებების გათვალისწინებით.

მეთოდი მდგომარეობს პოლარული გამხსნელის – გოგირდმჟავით შემჟავებული წყლის გამოყენებაში. გოგირდმჟავა გამოიყენება შხამი-ცილის კავშირის დასარღვევად (pH 2-3), ალკალოიდებთან – ძლიერ ფუძეებთან მდგრადი მარილების მისაღებად რომლებიც კარგად იხსნებიან წყალში. გამონაწელილის მინარევებისაგან გასასუფთავებლად გამოიყენება – $(NH_4)_2SO_4$-ით გამომარილება, ცენტრიფუგირება და მინარევების ექსტრაქცია ეთერით.

იმის გათვალისწინებით, რომ ალკალოიდები ძლიერი ფუძეებია, მათ გამოყოფას წყლიანი ფაზიდან ქლოროფორმიან ფაზაში აწარმოებენ pH 8,5-9-ზე, რისთვისაც წყლიან გამონაწვლილებს ატუტიანებენ NaOH–ის ხსნარით.

არამიმართული ანალიზის დროს ალკალოიდები – ძლიერი ფუძეები და ალკალოიდები საშუალო ფუძეები ხვდებიან "ტუტე" ქლოროფორმიან გამონაწვლილში, ხოლო ალკალოიდები – სუსტი ფუძეები (პურინისა და ინდოლის წარმოებულები) – შესაძლოა მოხვდნენ "მჟავეა» გამონაწვლილში, რადგან ისინი მჟაუნმჟავასთან (სუსტი ორგანული მჟავა) წარმოქმნიან მჟავა არეში ადვილად ჰიდროლიზებად მარილებს.

<u>თფქ – სკრინინგი</u> – ატარებენ გამხსნელთა ზოგად სისტემაში – ქლოროფორმი – დიოქსანი – აცეტონი – ამიაკის 25% ხსნარი (45 47,5 5 2,5); სორბენტი – სილიკაგელი KCK; გამოსამჟღავნებელი რეაგენტი – დრაგენდორფის რეაქტივი მუნიეს მოდიფიკაციით. ალკალოიდები იძლევიან ნარინჯისფერ და ნირინჯისფერ-ყვითელ ლაქებს 1-4 ზონებში. შხამს სილიკაგელის სორბენტიდან გამოყოფენ ელუენტით – მეთანოლი – დიეთილამინი (9 1).

მიღებული ელუატის ქრომატოგრაფირებას – შხამის გამოყოფას (დამადასტურებელი ეტაპი) ახდენენ კერძო სისტემებში – ქლოროფორმი-ეთანოლი (20:1); ციკლოჰექსანი – აცეტონი (5:1); ქლოროფორმი-დიეთილამინი (9:1); ქლოროფორმი-აცეტონი (5:1). მოწშვების სახით გამოიყენებიან მოცემული ჯგუფის პრეპარატების ქლოროფორმიანი ხსნარები. ანალიზის შემდეგი ეტაპის ჩასატარებლად ალკალოიდების ელუირებას ახდენენ გამხსნელთა ნარევით მეთანოლი - დიეთილამინი (9:1).

<u>გასუფთავება.</u> თფქ სკრინინგის მეთოდი საშუალებას იძლევა პარალელურად ჩატარებული იქნეს ბიოგენური მინარევებისაგან თვისობრივი გასუფთავება, რომლებიც ლოკალიზირდებიან ქრომატოგრაფიულ ფირფიტაზე Rf < 0,2 და Rf > 0,8 უბანში.

ამასთან, ელუენტში შესაძლებელია მინარევების ნარჩენების არსებობა, რომლებსაც აცილებენ შემდეგი მეთოდების გამოყენებით: ექსტრაქციული, გელ-ქრომატოგრაფიული, ელექტროფორეზი, ექსტრაქციული და თფქ მეთოდების შეთავსება.

<u>ელუატის დამადასტურებელი გამოკვლევები</u> მოიცავენ ალკალიდების ანალიზის ყველაზე მეტად მგრძნობიარე ქიმიურ და ფიზიკურ-ქიმიურ მეთოდებს.

ქიმიური რეაქციები

1. დალექვის რეაქციები ალკალოიდების დამლექ რეაქტივებთან (პიკრინის მჟავა; რეინეკეს მარილი; დრაგენდორფის; მარმეს; მაიერის; ზონენშეინის რეაქტივები და სხვა).

არადამახასიათებელი ფორმის ნაწილაკების ამორფული და კრისტალური ნალექები მიუთითებენ პრეპარატებში ჰეტეროციკლური აზოტის ატომის არსებობაზე. რეაქციები მაღალმგრძნობიარე და არასპეციფიკურია.

2. მიკროკრისტალოსკოპური რეაქციები. გასუფთავებულ ქლოროფორმიან ექსტრაქტს აქროლებენ მშრალ ნაშთამდე, ნაშთს ხსნიან ქლორწყალბადმჟავას 0,1 მოლ ხსნარში. ხსნარის თითო წვეთს აწვეთებენ ჩაზნექილ სასაგნე მინაზე, უმატებენ სხვადასხვა რეაქტივებს, შედეგებს აკვირდებიან მიკროსკოპში.

კრისტალების ფორმები ალკალოიდებზე რეაქციების ჩატარებისას

ნივთიერება	რეაქტივი	კრისტალების ფორმები
	პირიდინის და პიპერიდინის წარმოებულები	
ნიკოტინი	დრაგენდორფი რეინეკეს მარილი იოდის ხსნარი ეთერში	მფრინავი ჩიტის, ასო K და X ფორმის პრიზმატული კრისტალების გროვები ნემსისებური ლალისფერი კრისტალები
ანაბაზინი	დრაგენდორფი რეინეკეს მარილი	პიკების სახით ნემსისებური კრისტალების გროვები ნემსისებური კრისტალები
პაქიკარპინი	ბუშარდის	ოქროსფერ-ყვითელი ან ოქროსფერ-მწვანე მუხის ფოთლების ფორმის კრისტალები
	სპილენძის როდანიდული კომპლექსი	ცისფერი პრიზმატული კრისტალების გროვები, დაყოვნებისას დაშტოტვილი დენდრიტები
	პიკრინის მჟავა	მოყვითალო - მწვანე ფერის პრიზმატული კრისტალების გროვები

ტროპანის წარმოებულები

ატროპინი	პიკრინის მჟავა	ღია ყვითელი ფერის კრისტალები ფრაგმენტების ან მათი გროვების სახით
ატროპინი, სკოპოლამინი	რეინეკეს მარილი	კრისტალების გროვები რომბისმაგვარი ბოლოებით
ატროპინი	ბრომიანი წყალი	ყვითელი ან მოწითალო-მურა ფერის ბრინჯის ფორმის კრისტალები
სკოპოლამინი	ბრომწყალბადმჟავა ოქრო	კრისტალების გროვები რომბისმაგვარი ბოლოებით

კოკაინი	კალიუმის პერმანგანატი	მოწითალო-იისფერი სწორკუთხედები ან მათი გროვები

იზოქინოლინის წარმოებულები

მორფინი	კადმიუმის იოდიდი	კონებად თავმოყრილი უფერო ნემსები
	ეერცხლისწყლის ქლორიდი	კრისტალების გროვები რომბისმაგვარი ბოლოებით
კოდეინი	კადმიუმის იოდიდი	ერთეული პრიზმატული და კონებად შეკრული კრისტალები

ქინოლინის წარმოებულები

ქინაქინა	კობალტის როდანიდი	ნემსისებური კრისტალები, გროვებად თავმოყრილი კონების სახით

ინდოლის წარმოებულები

სტრიქნინი	პიკრინის მჟავა	წერილი ნემსისებური კრისტალები ფირფიტების ან გროვების სახით

აციკლური ალკალოიდები

ეფედრინი	რეინეკეს მარილი	სწორკუთხედის ფორმის თხელი ფირფიტები

პირიმიდინის წარმოებულები

კოფეინი, თეობრომინი, თეოფილინი	ნესლერის რეაქტივი	მოწითალო-მურა ნალექი

რეაქციები მაღალმგრძნობიარე და გარკვეულ პირობებში (დამატებითი გასუფთავება, ლაბორატორიაში ტემპერატურა, ტენიანობა და წნევა) სპეციფიკური.

2. ფერადი რეაქციები ალკალოიდებზე ფერადი რეაქციების ჩატარებისას ექსტრაქტი ან ელუატი შეაქვთ ფაიფურის რამდენიმე ფიალაზე ან ბრძმედში, ღებულობენ მშრალ ნაშთებს, რომლებსაც წვეთობით ამატებენ რამდენიმე რეაქტივს და აკვირდებიან შეფერვას.

ფერადი რეაქციები შეიძლება ჩატარებული იქნეს ქრომატოგრაფიულ ფირფიტაზე:

ექსტრაქტის რამდენიმე წვეთი კაპილარის დახმარებით შეაქვთ ფირფიტის რამდენიმე წერტილში;

- ლაქას გაშრობის შემდეგ მასზე აწვეთებენ სხვადასხვა რეაგენტებს. რეაქციები მგრძნობიარე, მაგრამ არასპეციფიკურებია.

ალკალოიდებზე ფერადი რეაქციების შედეგები

ნივთიერების სახელწოდება	რეაქციები ან რეაქტივები	შეფერვის ხასიათი
პირიდინის და პიპერიდინის წარმოებულები		
ნიკოტინი	ფორმალდეჰიდი, კონც. HNO_3	ვარდისფერი
	პარა-დიმეთილამინობენზალდეჰიდი, კონც. HCl	ვარდისფერი, იისფერში გარდამავალი
ანაბაზინი	პერჰიდროლი, კონც. H_2SO_4	ყავისფერი
	ვანილინი, კონც. H_2SO_4	ალუბლისფერ-წითელი
იზოქინოლინის წარმოებულები		
მორფინი	მარკის, ფრედეს, მანდელინის	იისფერი
	რკინის (III) ქლორიდი	იისფერი
	პელაგრის რეაქცია	მწვანე
	კალიუმის ჰექსაციანოფერატი (III) და რკინის (III) ქლორიდი	ლურჯი
კოდეინი	მარკის, ფრედეს, მანდელინის	მწვანე, გარდამავალი მოლურჯო-იისფერში
აციკლური ალკალოიდები		
ეფედრინი	რეაქციები სპილენძის მარილებთან და გოგირდნახშირბადთან	ყვითელი ან ყავისფერი (ბენზოლური ფენა)
	ნინჰიდრიდის ხსნარი	ვარდისფერ-იისფერი
	რეაქცია 2,4-დინიტროქლორ-ბენზოლთან	ყვითელი (ქლოროფორმის ფენა)
ინდოლის წარმოებულები		
სტრიქნინი	კონც. H_2SO_4 კალიუმის ბიქრომატის კრისტალი	იისფერი ჭავლები
	მანდელინის	მოლუჯო-იისფერი გადადის წითელში
	ეიტალი მორენის	მოწითალო-იისფერი

ტროპანის წარმოებულები

ატროპინი, სკოპოლამინი	ეიტალი-მორენის	იისფერი, რომელიც მალე ქრება
	პარა-დიმეთილამინო ბენზალდეჰიდი, კონც. H_2SO_4	იისფერი გარდამავალი ალუბლისფერ-წითელში

ქინოლინის წარმოებულები

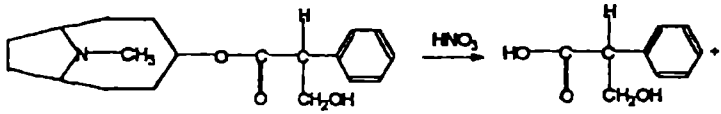
ქინაქინა	ფლუორესცენცია	ცისფერი
	ტალეოქინის	მწვანე
	ერიტროქინაქინის რეაქცია	ვარდისფერი (ქლოროფორმის ფენა)

პირიმიდინის წარმოებულები

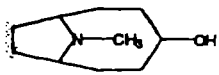
კოფეინი, თეობრომინი, თეოფილინი	მურექსიდული სინჯი	მეწამული ან იისფერი

<u>ზოგიერთი ფერადი რეაქციის ქიმიზმი</u>

<u>ეიტალი-მორენის რეაქცია</u>

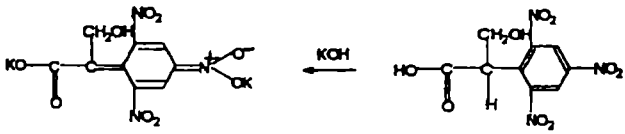


ატროპინი ტროპის მჟავა



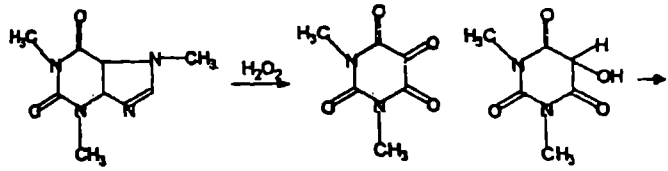
HNO_3

ტროპინი

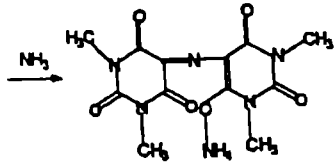


აცისოლი ტროპის მჟავას ტრინიტროწარმოებული

<u>მურექსიდული სინჯი:</u>

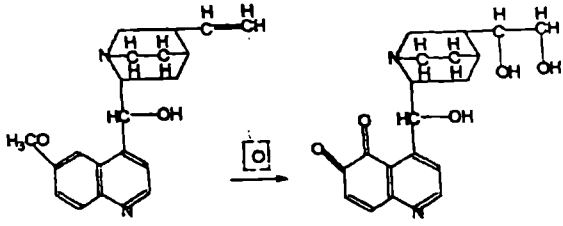


კოფეინი 1,3-დიმეთილალოქსანი 1,3-დიმეთილდიალურის მჟავა

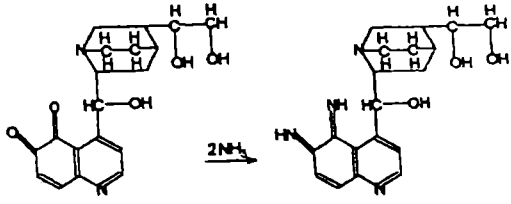


ტეტრამეთილპურპურის მჟავას ამონიუმის მარილი

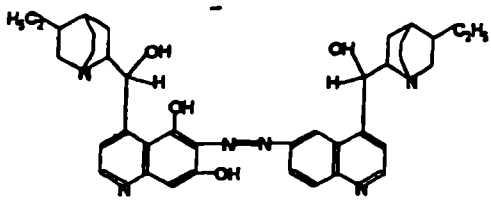
<u>ტალეიოხინის წარმოქმნის რეაქცია:</u>



ორთო-ქინონი



ქინონიმინი



ტალეიოხინი

<u>იდენტიფიკაცია ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით</u>: უი და იწ სპექტრები, თფქ, გსქ, მესქ მეთოდებით.

ალკალოიდების შთანთქმის სპექტრები

ნივთიერება	გამხსნელი	λ
ატროპინი	0,05 მოლ გოგირდმჟავა	252, 258, 264
ეფედრი	0,05 მოლ გოგირდმჟავა	251, 256, 262
კოკაინი	ეთანოლი	230, 274, 281
	0,05 მოლ გოგირდმჟავა	233, 275, (281 მხარი)
კოდეინი	ეთანოლი	286
მორფინი	ეთანოლი	287
	0,1 მოლ ნატრიუმის ჰიდროქსიდი	250 და 296
	0,05 მოლ გოგირდმჟავა	284
ნიკოტინი	ეთანოლი	260
სტრიქნინი	ეთანოლი	255
	0,05 მოლ გოგირდმჟავა	255
ქინაქინა	ეთანოლი	236, 278, 332
	0,05 მოლ გოგირდმჟავა	250, 316, 346

<u>უი - სპექტრების</u> მიხედვით იდენტიფიკაცია შეიძლება მხოლოდ ექსტრაქციული და თფქ მეთოდებით, ან მათი შეთავსებით ექსტრაქტების გასუფთავების შემდეგ.

რაოდენობრივ განსაზღვრას ატარებენ სპექტრული (უი-სპექტროფოტომეტრია, ფოტოელექტროკოლორიმეტრია, ექსტრაქციული ფოტომეტრია) და ქრომატოგრაფიული (თფქ-პლანიმეტრიული და დენსიტომეტრიული მეთოდებით; გს და სქ) მეთოდებით.

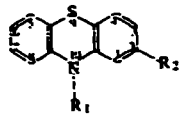
<u>თემა 5:</u> ფუძე ხასიათის სინთეზური «სამკურნალო» შხამების ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ანალიზი

გეგმა: 1. ფენოთიაზინის წარმოებულების გამოყენება, ტოქსიკოლოგიური დახასიათება, ბიოლოგიური მასალიდან იზოლირება და ანალიზის მეთოდები

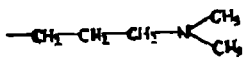
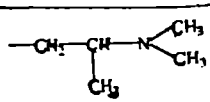
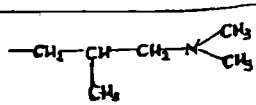
2. 1,4-ბენზოდიაზეპინის წარმოებულების გამოყენება, ტოქსიკოლოგური დახასიათება, ბიოლოგიური მასალიდან იზოლირების და ანალიზის მეთოდები

3. პარა-ამინობენზოის მჟავას წარმოებულების გამოყენება, ტოქსიკოლოგიური დახასიათება, ბიოლოგიური მასალიდან იზოლირების და ანალიზის მეთოდები.

<u>1. ფენოთიაზინის წარმოებულების გამოყენება, ტოქსიკოლოგიური დახასიათება, ბიოლოგიური მასალიდან იზოლირების და ანალიზის მეთოდები</u>



ფენოთიაზინის წარმოებულები განეკუთვნებიან ნეიროლეპტიკებს. მოცემული ჯგუფის აღნაგობის საფუძველია ფენოთიაზინის ბირთვი. ფენოთიაზინის წარმოებულების მრავალგვარობა განპირობებულია მე-2 და მე-10 მდებარეობაში არსებული რადიკალებით. ამ ჯგუფიდან ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური თვალსაზრისით განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვთ:

პრეპარატი	R_1	R_2
ამინაზინი		- Cl
დიპრაზინი		- H
ტიზერცინი (ლევოპრომაზინი)		- OCH_3

ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები. ფენოთიაზინის წარმოებულების ფუძე ხასიათი განპირობებულია მოლეკულების სტრუქტურაში აზოტის ჰეტეროციკლური ატომის (pKa 4) და ალიფატურ რადიკალებში მესამედი აზოტის (pKa 9,1 - 9,8) არსებობით.

მჟავეებთან ურთიერთქმედებისას ფენოთიაზინები წარმოქმნიან მარილებს – თეთრი ან კრემისფერი ფხვნილები, იხსნებიან წყალში, სპირტში, ქლოროფორმში, არ იხსნებიან ეთერში და ბენზოლში.

ფუძეები წარმოადგენენ სიროფისმაგვარ მასებს, რომლებიც არ იხსნებიან წყალში, მაგრამ იხსნებიან სპირტში, ეთერში, ქლოროფორმში.

გამოყენება. ფენოთიაზინის წარმოებულებს (ამინაზინი, დიპრაზინი, ტიზერცინი) აქვთ სედაციური მოქმედება, საძილე, ანტიჰისტამინური ეფექტი. პრეპარატები აძლიერებენ ნარკოტიკული, საძილე და ანალგეზიური საშუალებების მოქმედებას. ისინი გამოიყენებიან უძილობის, ფსიქიკური დაავადებების, ალერგიების, დერმატოზების სამკურნალად.

ტოქსიკური მოქმედება: პრეპარატები ხასიათდებიან ნეიროტოქსიკური ეფექტით, იწვევენ ფსიქიკურ დარღვევებს, გულსისხლძარღვთა სისტემის მოშლილობას, დისპეპსიურ მოვლენებს, ჰემოდინამიკის დარღვევას.

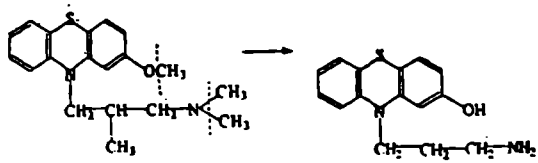
თერაპევტული დოზების მიღებისას შესაძლებელია გართულებები: არტერიული წნევის დაცემა, გულისცემის გახშირება, პირის სიმშრალე, სინათლის შიში, ძილიანობა.

მწვავე მოწამვლებისას ადგილი აქვს კომატოზურ მდგომარეობას, რომელიც ხასიათდება გუგების გაფართოებით, ორგანიზმის ტემპერატურის დაცემით; სუნთქვის და სამოძრაო ცენტრების დათრგუნვით, ტაქიკარდიით, ძაფისმაგვარი პულსით. სიკვდილს იწვევს ფილტვისა და გულის უკმარისობა. ამინაზინის სასიკვდილო დოზაა (მოზრდილებისათვის) 5-10 გ.

ორგანიზმში ქცევა. ფენოთიაზინის წარმოებულები, როგორც ფუძე ხასიათის ნივთიერებანი ძირითადად შეიწოვებიან ნაწლავებიდან, აქტიურად უკავშირდებიან ცილებს, რაც განაპირობებს ორგანიზმში მათი კუმულაციის უნარს.

პრეპარატები ლოკალიზირდებიან ტვინში, ღვიძლში, თირკმლებში. გამოიყოფიან თირკმლებიდან. შარდში მათი აღმოჩენა ძირითადად ხდება მეტაბოლიტების სახით. მეტაბოლიზმი მიმდინარეობს შემდეგი მიმართულებებით:

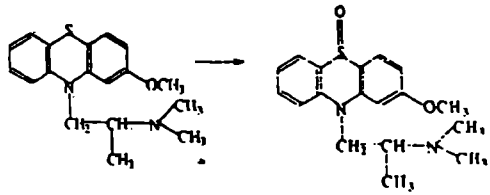
ა) დემეთილირებით



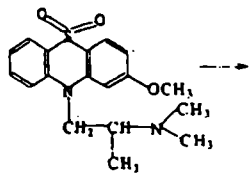
ტიზერცინი 2-ჰიდროქსი-10-(3′-ამინოპროპილ)-ფენოთიაზინი

ბ) გოგირდის ჰეტეროციკლური ატომის დაჟანგვა სულფოქსიდად და სულფონად

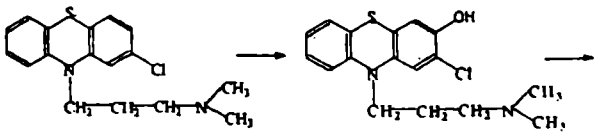
დიპრაზინი სულფოქსიდი



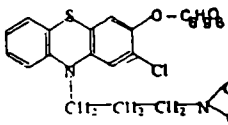
სულფონი



გ) მე-3 და მე-6 მდებარეობაში არომატული ჰიდროქსილირება გლუკურონის მჟავასთან შემდგომი კონიუგირებით



ამინაზინი



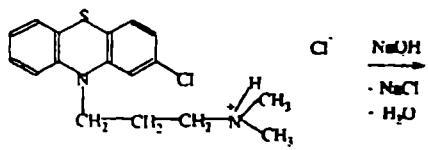
ფენოთიაზინის წარმოებულებზე მიმართულ ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ანალიზს ატარებენ შემდეგი სქემის თანახმად:

„კვლევის ობიექტებია – ტვინი, ღვიძლი, თირკმლები, კუჭი შითავსით, ამონარეცხი წყლები, ფილტვები, შარდი.

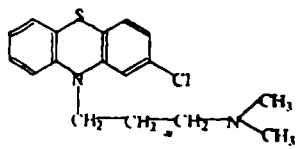
იზოლირებას ახორციელებენ ე. სოლომატინის მეთოდით – სტას-ოტოს (1) და სშედზინსკის (2) მოდიფიცირებული მეთოდებით ფენოთიაზინის წარმოებულების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებების და ბიოლოგიური მასალის მდგომარეობის გათვალისწინებით.

მეთოდები ხასიათდებიან ამფიფილური გამხსნელების ეთანოლის (1) და აცეტონიტრილის (2) გამოყენებით, რაც გულისხმობს დიდი რაოდენობით ექსტრაქციის თამხლები მინარევების არსებობას. ცილა – შხამის (pH 2 –3) კაეშირის დასარღვევად იყენებენ მჟავეებს – მჟაუნმჟავას (1) და ქლორწყალბადმჟავას (2). წყლიან ფაზაში გამოყოფისას ფენოთიაზის ფუძეები წარმოქმნიან წყალში, ქლოროფორმში კარგად, მაგრამ ეთერში ცუდად ხსნად მარილებს, რაც გამოიყენება გამონაწელილის მინარევებისაგან გასასუფთაევებლად. ეთერით ექსტრაქციის გარდა გამონაწელილების მინარე-ევებისაგან გასუფთაევებას ახდენენ ცილების დალექვით 96% სპირტით, გაფილვრით (1), აგრეთვე მინარევების გამომარილებით Na_2SO_4 – ის (2) ხსნარის დახმარებით.

იმის გათვალისწინებით, რომ ფენოთიაზინები – ძლიერი ფუძეებია, წყლიანი ფაზიდან ეთერის ფაზაში მათ გამოყოფას ახდენენ pH 13 – ის დროს, რისთვისაც წყლიან გამონაწელილს ატუტიანებენ NaOH – ით.



წყლიანი ფაზა



ეთეროვანი ფაზა

დამატებითი გასუფთავებისათვის ტარდება პრეპარატების რეექტრაქცია H_2SO_4 –ის 0,5% ხსნარით, რომელშიც გადადიან ფენოთიაზინის და გოგირდმჟავის მარილები, მინარევები რჩებიან ეთეროვან ფაზაში.

<u>თფქ-სკრინინგი</u> ტარდება გამხსნელთა ზოგად სისტემებში – ქლოროფორმიდიოქსანი-აცეტონი-ამიაკის 25% ხსნარი (45 47,5 5 2,5); სორბენტი-სილიკაგელი KCK; გამოსამჟღავნებელი რეაგენტები – კონცენტრირებული მჟავეები (H_2SO_4, HNO_3, HCl), აგრეთვე დამჟანგველია $HClO_4$ და $NaNO_2$-ის ხსნარები; მარკის, მანდელინის რეაქტივები.

მე-3 ზონაში (Rf = 0,63 – 0,83) ეარდისფერი და იასამნისფერი ლაქების არსებობა მიუთითებს გამონაწელილში ფენოთიაზინის წარმოებულთა არსებობის შესაძლებლობაზე.

სორბენტიდან შხამს გამოყოფენ ელუენტით-მეთანოლი-დიეთილამინი (9:1) გამხსნელთა კერძო სისტემაში – ქლოროფორმი-ეთანოლი (20:1) და ციკლოჰექსანი-აცეტონი (5:1), დამადასტურებელი ეტაპის შემდგომი ჩატარებით. სორბენტი – ალუმინის ფუძე ჟანგი.

«მოწმეების» სახით გამოიყენება მოცემული ჯგუფის პრეპარატების ქლოროფორმიანი ხსნარები. ანალიზის შემდგომი ეტაპის ჩასატარებლად ფენატიაზინების ელუირებას ახდენენ გამხსნელებით მეთანოლი–დიეთილამინი (9:1).

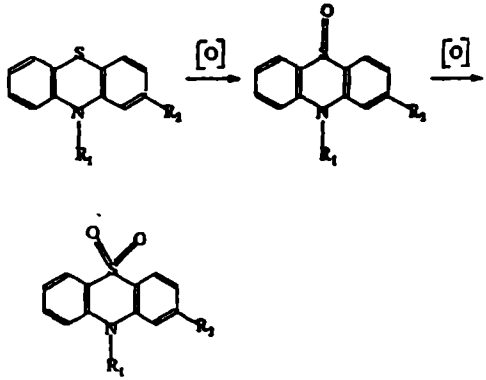
<u>გასუფთავება</u>. თფქ მეთოდით სკრინინგის ეტაპი საშუალებას იძლევა პარალელურად ჩავატაროთ ბიოგენური მინარევებისაგან გასუფთავება, რომლებიც ლოკალიზდებიან ქრომატოგრაფიულ ფირფიტებზე Rf <0,2 და Rf >8 უბნებში. თუმცა ელუენტში შეიძლება იყვნენ მინარევების ნაშთები, რომელთა მოცილება შეიძლება ექსტრაქციით, გელ-ქრომატოგრაფიულად, ელექტროფორეზით; ექსტრაქციულ და გელ-ქრომატოგრაფიული მეთოდების შეთავსებით.

ელუენტის დამადასტურებელი გამოკელეა მოიცავს ყველაზე მეტად მგრძნობიარე ქიმიური და ფიზიკურ-ქიმიურიი მეთოდების გამოყენებას.

<u>ქიმიური რეაქციები</u>: 1. <u>დალექვის რეაქციები</u> ალკალოიდების ზოგადი დამლექავი რეაქტივებით (პიკრინის მჟავა; რეინეკეს მარილი; დრაგენდორფის, მარმეს, მაიერის, ზონენშეინის და სხვა რეაქციები).

ამორფული ან კრისტალური ნალექები არადამახიათებელი ფორმის ნაწილაკებით მიუთითებენ ჰეტეროციკლური აზოტის ატომის არსებობაზე პერარატებში. რეაქციები მაღალმგრძობიარე მაგრამ არასპეციფიკურია.

2. ფერადი რეაქციები ძირითადად დაფუძნებულია დაჟანგვის, დეჰიდრირების, ალდეჰიდებთან კონდენსაციის ქიმიურ პროცესზე კონცენტრირებული მჟავეების H_2SO_4, HNO_3, HCl, $HClO_4$ -ის; ფერედეს; მანდელინის; მარკის რეაქტიეების; $FeCl_3$, $NaNO_2$ - ის ხსნარების გამოყენებით.



რეაქციების პროდუქტები შეღებილი არიან მოწითალო-იისფერ, მოლურჯო-წითელფრად. ფერადი რეაქციები მგრძნობიარე და არა სპეციფიკურებია.

3. მიკროკრისტალური რეაქციები – ფენოთიაზინების უმრავლესობა რეინეკეს მარილთან წარმოქმნიან დამახასიათებელ კრისტალურ ნალექებს, თუმცა ამ ჯგუფის თითოეული წარმომადგენელის დიფერენცირება კრისტალების ფორმის გაძნელებულია.

ანალიზის ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები

I. ფენოთიაზინის წარმოებულების და მათი დაჟანგვის პროდუქტების უი სპექტრები.

ფენოთიაზინის წარმოებულთა აბსორბცია სპექტრის უი უბანში ხასიათდება 2 მაქსიმუმის არსებობით λ = I. 250 – 260 ნმ, 2. 300 – 315 ნმ

ფენოთიაზინის წარმოებულთა მარილების უი სპექტრების შედარება მათი ფუძეების სპექტრებთან აჩვენებს, რომ ისინი პრაქტიკულად იდენტურები არიან. მაშასადამე, მათი უი სპექტრები ასახავენ მოლეკულის ფენოთიაზინური ნაწილის მხოლოდ ელექტრონულ სტრუქტურას (ამინაზინი, დიპრაზინი). გამონაკლისია მხოლოდ ის წარმოებულები, რომლებსაც მე-2 მდებარეობაში აქვთ რადიკალები თავისუფალი π-ელექტრონებით (ტიზერცინი)

ფენოთიაზინების სულფოქსიდებს ნატიური ნაერთებისაგან განსხვავებით უი უბანში აქვთ 4 მაქსიმუმი: 230, 265, 285 და 400 ნმ-ზე.

2. ფენოთიაზინის წარმოებულთა ფუძეების იწ-სპექტრები (KBr-ის დისკები) გამოიყენებიან გამოკვლევის შედეგების დასადასტურებლად ქრომატოგრაფიული და სპექტრული მეთოდების კომპლექსში.

3. ფენოთიაზინების დაყოფას და იდენტიფიკაციას ატარებენ გსქ და მესქ-მეთოდებით დაკავების პარამეტრებით (დაკავების დრო და მოცულობა).

ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური გამოკვლევების დროს ფენოთიაზინების რაოდენობითი ანალიზისათვის იყენებენ სპექტრულ და ქრომატოგრაფიულ მეთოდებს.

სპექტრული მეთოდები:

- ფოტომეტრია სპექტრის ხილვად უბანში დამყარებულია ფენოთიაზინის წარმოებულების რეაქციის ფერადი პროდუქტების შთანთქმის გაზომვაზე. ყველაზე ხშირად იყენებენ მეთოდიკას კონცენტრირებულ გოგირდმჟავასთან. მეოდიკის ნაკლოვანებია:

  ექსტრაქციის თანმხლები ნივთიერებების დანახშირების შესაძლებლობა, განსაკუთრებით ხრწნადი ბიოლოოგიური მასალის გამოყენებისას;

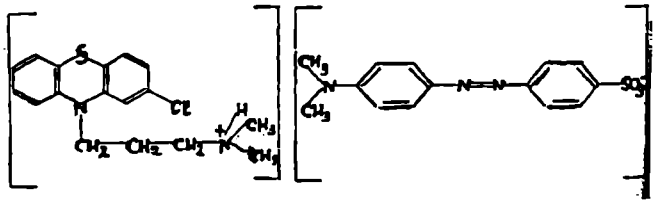
  არასტაბილური შეფერვა ოპტიკური სიმკვრივის არააღწარმოებადი მნიშვნელობების დროს.

- ფოტომეტრია სპექტრის უი-უბანში – მაღალმგრძნობიარე მეთოდი, რომელიც მოითხოვს გამონაწვლილების კარგად გასუფთავებას და გამოიყენება თფქ-მეთოდთან შეთავსებით.

ოპტიკურ სიმკვრივეს საზღვრავენ λ_{max} = 250 – 255 ნმ-ზე გოგირდმჟავას 0,5%-იან ხსნარში.

ექსტრაქციული ფოტომეტრია, დამყარებულია ფენოთიაზინის მჟავა ინდიკატორთან (მეთილნარინჯთან) იონური ასოციატის ქლოროფორმით ექსტრაქციაზე და შეფერილი ორგანული ფენის შემდგომ ფოტომეტრირებაზე.

ამინაზინის მეთილნარინჯთან იონური ასოციატის შესაძლო შემადგენლობა



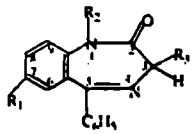
<u>ქრომატოგრაფიული მეთოდები:</u>

გსქ და მესქ მეთოდები (ფენოთიაზინების შემცველობის რაოდენობითი შეფასება ტარდება შესაბამისი შხამის პიკის სიმაღლის, ფართობის და წონის მიხედვით).

თფქ-მეთოდი (ფენოთიაზინების რაოდენობითი შეფასება წარმოებს ლაქის შეფერვის ინტენსიობის ან მისი ფართობის მიხედვით (პლანიმეტრიულად).

ფენოთიაზინების ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ანალიზის შეფასებას ახდენენ ქიმიური და ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდების შედეგების ერთობლიობით.

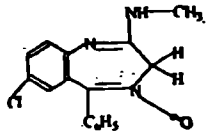
<u>2. 1,4-ბენზოდიაზეპინის წარმოებულების გამოყენება, ტოქსიკოლოგიური დახასიათება, ბიოლოგიური მასალიდან იზოლირების და ანალიზის მეთოდები.</u>



1,4-ბენზოდიაზეპინის წარმოებულები ტრანკვილიზატორებს ანუ დამაწყნარებელ საშუალებებს მიეკუთვნებიან. ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური თვალსაზრისით განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევენ შემდეგი პრეპარატები:

პრეპარატი	R_1	R_2	R_3
დიაზეპამი (სიბაზონი)	Cl	CH_3	- H
ნიტრაზეპამი (რადედოპმი)	- NO	- H	- H
ოქსაზეპამი (ტაზეპამი)	- Cl	-H	_ OH

ქლორდიაზეპოქსიდი (ქლოზეპიდი, ელენიუმი)



<u>ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები.</u> 1,4-ბენზოდიაზეპინი სუსტი ფუძეებია. ფუძიანობა იზრდება ფუძე ჩამნაცელებლების შემთხვევაში. ასე მაგალითად, ქლორდიაზეპოქსიდი ძლიერ მჟავეებთან იძლევა მდგრად მარილებს, იქცევა როგორც ერთმჟავიანი ფუძე. 1,4-ბენზოდიაზეპინების ბირთვში სხვადასხვა ჯგუფების (-NO_2 -OH) შეყვანისას ნივთიერების ფუძიანობა კლებულობს.

1,4-ბენზოდიაზეპინის 1,2-დიჰიდროწარმოებულები (ოქსაზეპამი, ნიტრაზეპამი) მის მოლეკულებში ამიდური ჯგუფის არსებობის ხარჯზე ამეღავნებენ სუსტ მჟავურ თვისებებს.

1 და 3 მდებარეობაში ჩამნაცელებლების შეყვანა აქვეითებს ნაერთის ფუძიანობას ძირითადად მე-4 მდგომარეობაში არსებული აზოტის ატომის სტერიული ეკრანიზირების ხარჯზე და აძლიერებს მის პროტონიზაციას.

1,4-ბენზოდიაზეპინის წარმოებულები კრისტალური თეთრი ან ღია ყვითელი ფერის ნიუთიერებებია. ქლორდიაზეპოქსიდი კარგად იხსნება წყალში, დიაზეპამი და ოქსაზეპამი სპირტში და ქლოროფორმში. ნიტრაზეპამი პრაქტიკულად არ იხსნება ეთილის სპირტში და ქლოროფორმში. ყველაზე კარგად 1,4-ბენზოდიაზეპინები იხსნებიან აპროტონულ გამხსნელებში – დიმეთილფორმამიდში, დიმეთილსულფოქსიდში.

<u>გამოყენება.</u> 1,4-ბენზოდიაზეპინები აწყნარებენ ცნს, გააჩნიათ კრუნჩხვების საწინააღმდეგო აქტივობა, ხელს უწყობენ ძილის ნორმალიზაციას, ამცირებენ შიშის გრძნობას, აძლიერებენ საძილეების და ტკივილდამაყუჩებელ ნივთიერებების მოქმედებას.

პრეპარატები გამოიყენებიან ნერვოზული მდგომარეობის, ნერვოზების, მიოზიტების, შიზოფრენიის, ეპილეფსიის, დეპრესიული მდგომარეობების სამკურნალოდ, ნერვული მოშლილობის ნიადაგზე გამოწვეული უძილობის, ქვილით მიმდინარე კანის დაავადებების დროს.

<u>ტოქსიკური მოქმედება.</u> შერჩევითი ტოქსიკური მოქმედება – ფსიქოტროპული, ნეიროტოქსიკური, რაც განპირობებულია ცნს დამუხრუჭებით, ქერქქვეშა წარმონაქმნების აღგზნების პროცესების შესუსტებით, ზურგის

ტვინის და თალამუსის ნეირონების დაქვეითებით (ცენტრალური მორელაქ-საცია).

თერაპიული დოზების მიღებისას შესაძლებელი გართულებებია: საჭმ-ლის მონელების, გულსისხლძარღვთა მოშლილობა, ნერვულ-ფსიქიკური დარ-ღვევები, ალერგიული რეაქციები.

<u>სუსტ მოწამვლას</u> ახასიათებს მოდუნება, დამუხრუჭება, ძილიანობა, გუგების გაფართოება, კუნთოვანი ტონუსის დაქვეითება.

<u>საშუალო სიმძიმის მოწამვლებისას</u> ზემოთ ჩამოთვლილი ყველა სიმპ-ტომი უფრო მეტადაა გამოხატული, აგრეთვე აღინიშნება სახის ჰიპერემია, კა-ნის სიმშრალე, ტაქიკარდია. ზოგ შემთხვევაებში – ეიფორია, კუნთოვანი ჰიპო-ტონია.

<u>მძიმე მოწამვლები ხასიათდება</u> გონების აღრევით, აღინიშნება კლო-ნური კრუნჩხვები, ჰალუცინაციული სინდრომი. სიკვდილს იწვევს სუნთქვის და გულსისხლძარღვთა უკმარისობა – კოლაფსი, სუნთქვის შეჩერება, ფილ-ტვების შეშუპება.

ქლორდიაზეპოქსიდის სასიკვდილო დოზაა 1-2 გ. ტოქსიკური კონცენ-ტრაცია სისხლში – 5-20 მგ/ლ, ხოლო სასიკვდილო 50 მგ/ლ-ზე მეტი.

<u>ორგანიზმში ქცევა</u>. პრეპარატები შეიწოვებიან კუჭში და წვრილ ნაწლა-ვებში. შეწოვის მექანიზმი – მარტივი დიფუზია. სისხლში მოხვედრისას 1,4-ბენზოდიაზეპინების 80-95% უკავშირდებიან პლაზმის ცილებს.

პირის გზით შეყვანისას მაქსიმალური კონცენტრაცია სისხლში აღინიშნება პრეპარატების თერაპიული დოზების შეყვანიდან 2-5 სთ შემდეგ. შემდგომში კონცენტრაცია სისხლში 2 სთ განმაელობაში ერთ დონეზე რჩება, მერე კი იწყებს ნელ-ნელა შემცირებას.

1,4-ბენზოდიაზეპინების ყველაზე დიდი შემცველობა აღინიშნება კუჭნაწ-ლავის ტრაქტში, ტვინის ქსოვილებში, ღვიძლში და თირკმლებში. მეტაბო-ლიზმი მიმდინარეობს ღვიძლში. გამოიყოფიან ძირითადად თირკმლებით ნატიური სახით და მეტაბოლიტები.

<u>მიმართულ ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიური ანალიზს</u> ატარებენ შემდეგი სქემის მიხედვით:

კვლევის ობიექტები – კუჭი და წვრილი ნაწლავი შიგთავსით, თაეის ტვინი, ღვიძლი, თირკმლები, სისხლი, შარდი.

<u>ბიოლოგიური მასალის ანალიზი</u> 1,4-ბენზოდიაზეპინებზე და მათ მეტაბოლიტებზე სრულდება 2 მიმართულებით:

I მიმართულება – ჰიდროლიზის პროდუქტების – 2-ამინობენზოფენონების მიხედვით (ბ. იზოტოვის მეთოდი);

II მიმართულება – ნატიური ნაერთების და მეტაბოლიტების მიხედვით.

1,4-ბენზოდიაზეპინის წარმოებულების ჰიდროლიზის პროდუქტების – 2-ამინობენზოფენონების მიხედვით გამოკვლევების უპირატესობა მდგომარეობს ნატიური ნაერთების და მეტაბოლიტების ერთობლივი (ჯამური) განსაზღვრის შესაძლებლობაში. I მიმართულებით ანალიზის ჩატარების დროს მას ეძლევა უარყოფითი სასამართლო-ქიმიური მნიშვნელობა.

დადებითი შედეგების დროს აუცილებელია გამოკვლევის გაგრძელება II მიმართულებით (ნატიური ნაერთების და მეტაბოლიტების მიხედვით), რაც საშუალებას იძლევა უფრო ზუსტად იქნეს შხამის ბუნება დადგენილი (განსაკუთრებით ქლორდიაზეპოქსიდის და ოქსაზეპამის არსებობისას, რომლებსაც აქვთ რიგი საერთო მეტაბოლიტები და ჰიდროლიზირდებიან 2-ამინო-5-ქლორბენზოფენონამდე.

იზოლირება I მიმართულებით (ბ. იზოტოვის მეთოდი) ტარდება ორგანოს ჰომოგენიზატის ქლორწყალბადმჟავას 6 მოლ ხსნარით დენატურაციის შემდეგ.

60 წუთის განმავლობაში გლიცერინის აბაზანაზე (t=140-145°C) უკუმაცივრიან კოლბში ობიექტის ჰიდროლიზის შედეგად მიმდინარეობს ცილა-შხამის ბმის რღვევა და ნატიური შხამების აზეპინური ციკლის გახლეჩა ბენზოფენონების წარმოქმნით.

ჰიდროლიზატს ასუფთავებენ ცენტრიფუგირებით და გაფილტვრით. იმის გათვალისწინებით, რომ ბენზოფენონები ხასიათდებიან ფუძე თვისებებით, ისინი გადაყავთ იონიზირებულ მდგომარეობაში წყლიანი ფაზის NaOH ხსნარით შეტუტიანებით და ატარებენ ექსტრაქციას ქლოროფორმი-პენტანოლის (9:1) ნარევით.

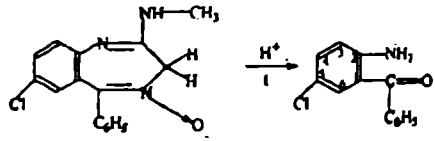
<u>იზოლირება II მიმართულებით</u> შეიძლება ჩატარდეს პოლარული გამხსნელებით (ა. ვასილიევას მეთოდით – მჟაუნმჟავით შემჟავებული წყლით; სტას-ოტოს-მეთოდით-მჟაუნმჟავით შემჟავებული სპირტით).

1,4-ბენზოდიაზეპინების წარმოებულებს წვლილავენ ქლოროფორმით წყლიანი ფაზიდან pH 2-3 და pH 9-10 დროს (ან ახდენენ პოლიმერულ

სორბენტებზე შთანთქმას ქლოროფორმით შემდგომი ელუირებით). ორგანული ფაზის მოცილების შემდეგ ნაშთს ხსნიან 6 მოლ ქლორწყალბადმჟავაში და 20 წუთი ატარებენ ჰიდროლიზს 120°C-ზე.

1,4-ბენზოდიაზეპინების წარმოებულების მჟავური-ჰიდროლიზის სქემა

1)

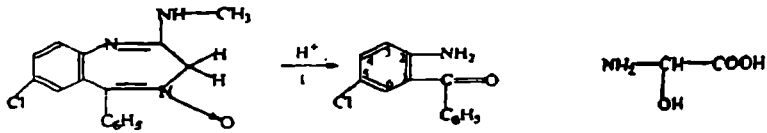


ქლორდიაზეპოქსიდი 2-ამინო-5-ქლორბენზოფენონი

$+ NH_2 - CH_2 - COOH + NH_2CH_3$

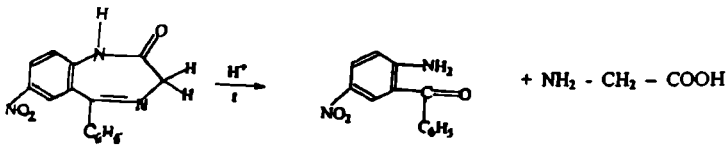
α - ამინომჟავა მეთილამინი

2)



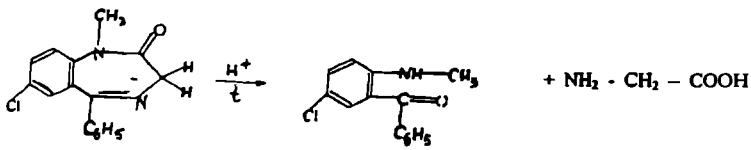
ოქსაზეპამი 2-ამინო-5-ქლორბენზოფენონი ოქსიამინომჟავა

3)



ნიტრაზეპამ 2-ამინო-5-ნიტრობენზოფენონი

4)



დიაზეპამ 2-მეთილამინო-5-ქლორბენზოფენონი

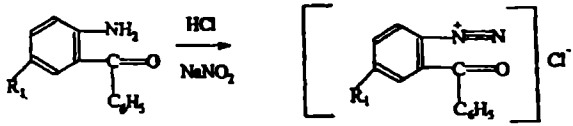
<u>თფქ-სკრინინგი. I ეტაპი</u> – გამხსნელთა ზოგად სისტემაში: ქლოროფორმი-დიოქსანი-აცეტონი-ამიაკის 25% ხსნარი (45 47,5 5 :2,5); სორბენტი – სილიკაგელი KCK. ბენზოფენონების აღმოჩენას ატარებენ ლაქების საკუთარი ყვითელი ფერით; აზოსაღებაეების წარმოქმნის რეაქციით (2-ამინობენზოფენონები) β–ნაფტოლთან (ნარინჯისფერი ლაქები) ან –N–α-ნაფტილეთილენ-დიამინთან) (ვარდისფერ-იასამნისფერი ლაქები). ბენზოფენონებს (Rf 0,63 0,70) სორბენტიდან წელილავენ ბენზოლით.

II ეტაპი – გამხსნელთა კერძო სისტემაში – ქლოროფორმი-ეთანოლი (20:1); სორბენტი ალუმინის ფუძე ჟანგი; (Rf 0,60 - 0,63) ელუენტი – ბენზოლი.

ექსტრაქციის თანმხლები მინარევებისაგან გასუფთავებას ატარებენ თფქ ელექტროფორეზით, გელ-ქრომატოგრაფიით, ექსტრაქციული მეთოდებით.

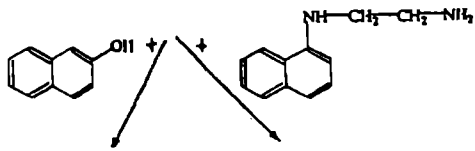
<u>ბენზოფენონების აღმოსაჩენად იყენებენ:</u>

<u>ფერად რეაქციებს</u> – აზოსაღებაეების წარმოქმნას



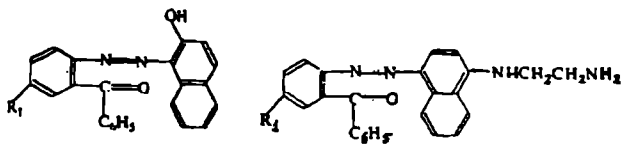
2-ამინობენზოფენონი

დიაზონიუმის მარილი



β–ნაფტოლი

N–α-ნაფტილეთილენდიამინი (ბრატონ-მარშალის რეაქტივი)



ნარინჯისფერი ხსნარი

ვარდისფერ-იისფერი ხსნარი

რეაქციები მგრძნობიარე, მაგრამ არა სპეციფიკურებია.

ბენზოფენონის უv-სპექტრები – pH < 5 λ_{max} = 265 ნმ; pH > 7 λ_{max} = 235, 390 ნმ;

ბენზოფენონის რაოდენობით განსაზღვრას ატარებენ ფოტომეტრიულად სპექტრის ხილვად უბანში, uv უბანში, ექსტრაქციულ – ფოტომეტრიულად მჟავა საღებაეებთან.

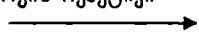
ქრომატოგრაფიული მეთოდები: გსქ და მესქ გამოიყენებიან ბენზოდიაზეპინების ჰიდროლიზის პროდუქტების ბიოლოგიურ გამონაწელილებში იდენტიფიკაციისა და რაოდენობითი განსაზღვრისათეის მინარეეებისაგან მათი გასუფთაეების შემდეგ.

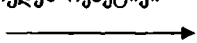
იზოლირებას II მიმართულების მიხედეით ატარებენ პოლარული გამხსნელებით (ზოგადი მეთოდი). ბენზოდიაზეპინებისა და მათი მეტაბოლიტების ქლოროფორმით ექსტრაქციის შემდეგ შემჟაეებული და შეტუტიანებული წყლიანი ფაზებიდან ატარებენ თფქ-სკრინინგს გამხსნელთა ზოგად სისტემებში (ფუძე ხასიათის ნიეთიერებებისათეის); ამჟლავნებენ – დრაგენდორფის რეაქტიეით მუნიეს მოდიფიკაციით (ნარინჯისფერ-ყავისფერი ლაქები Rf 0,63 - 0,77.

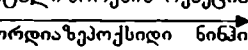
მეთანოლი 25% ამიაკის ხსნარის (9:1) ნარეეით ახდენენ ნიეთიერებათა ელუირებას და ატარებენ ქრომატოგრაფირებას კერძო სისტემებში – ქლოროფორმი-ეთანოლი (20:1). დრაგენდორფის რეაქტიეით ლაქების გამჟლავნების შემდეგ ნატიური ნაერთების იდენტიფიცირებას ახდენენ «მოწმეებთან» შედარებით შხამების შემდგომი ელუირებით (ელუენტი – მეთანოლი – 25% ამიაკის ხსნარი (9:1) და დამადასტურებელი გამოკვლეეების ჩატარებით.

ქიმიური მეთოდები. დალექვის რეაქციები – მოლეკულაში მესამადი აზოტის ატომის არსებობის გამო 1,4-ბენზოდიაზეპინები ალკალოიდების საერთო დამლექავ რეაქტიეებთან-დრაგენდორფის, ბუშარდის, პიკრინის მჟავასთან, რეინეკეს მარილთან და სხვებთან წარმოქმნიან ნალექებს.

2. ფერადი რეაქციები ნატიურ ნაერთებზე:







დიაზეპამი და ქლორდიაზეპოქსიდი ნინჰიდრინთან იძლეეიან მოყვითალო-ყავისფერ შეფერეას.

ფერადი რეაქციები – მეტაბოლიტებზე (ჰიდროლიზის პროდუქტები) – 2 ამინობენზოფენონები, რომლებიც წარმოიქმნებიან ქლორდიაზეპოქსიდის, ნიტრაზეპამის, ოქსაზეპამის ჰიდროლიზის დროს (2-მეთილამინობენზოფენონის გარდა, რომელიც წარმოიქმნება დიაზეპამის ჰიდროლიზით) იძლევიან აზოშეთავსების რეაქციას.

ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები. უი სპექტროფოტომეტრია. 1,4-ბენზოდიაზეპინის წარმოებულების ელექტრონულ სპექტრებს აქვთ შთანთქმის 3 ზოლი:

1. $\lambda = 200 - 215$ ნმ
2. $\lambda = 220 - 240$ ნმ
3. $\lambda = 290 - 330$ ნმ

პირველი ორი ზოლი შეესაბამებიან არომატული ქრომოფორების აღგზნებას. მესამე გრძელტალღოვან ზოლს აკუთვნებენ ბენზოჯგუფთან შეუღლებულ აზომეტინურ ბმუბს.

უი-არეში შთანთქმის ხასიათის მიხედვით 1,4-ბენზოდიაზეპინები განეკუთვნებიან ნაერთებს, რომელთა აბსორბცია იცვლება pH–ის მნიშვნელობის მიხედვით:

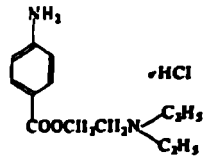
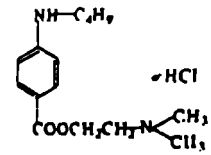
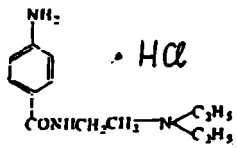
მჟავა არეში - აზოტის ატომის პროტონირების ხარჯზე 1 (ქლორდიაზეპოქსიდი) და 4 (1,4-ბენზოდიაზეპინის 1,2 დიჰიდროწარმოებულები – ნიტრაზეპამი, ოქსაზეპამი, დიაზეპამი) მდებარეობაში;

ტუტე არეში 1,4-ბენზოდიაზეპინის 1,2 დიჰიდროწარმოებულების მოლეკულაში აღინიშნება ქრომოფორული სისტემის ცვლილება (შეუღლების გაზრდა აზომეტინური ბმის ლაქტიმ-ლაქტამური ტაუტომერიის ხარჯზე 1,2-მდებარეობაში (ნიტრაზეპამი, ოქსაზეპამი). ნატიური ნაერთების და მეტაბოლიტების მიხედვით კვლევა საშუალებას იძლევა ჩატარდეს 1,4-ბენზოდიაზეპინის წარმოებულების იდენტიფიკაცია ჯგუფის შიგნით და დადასტურდეს ბენზოფენონების ანალიზის შედეგები.

3. პარა-ამინობენზოის მჟავას წარმოებულების გამოყენება, ტოქსიკოლოგიური დახასიათება, ბიოლოგიური მასალიდან გამოყოფის და ანალიზის მეთოდები.

პარა-ამინობენზოის მჟავას (პაბმ) წარმოებულები (ნოვოკაინი, ნოვოკაინამიდი, დიკაინი და სხვები)ფართოდ გამოიყენებიან სამედიცინო პრაქტიკაში,

ხასიათდებიან ტოქსიკური ეფექტებით, რაც განაპირობებს მათ ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიურ მნიშვნელობას.

პრეპარატი	ქიმიური ფორმულა	ქიმიური სახელწოდება
ნოვოკაინი		პარა-ამინობენზოის მჟავას β–დიეთილამინოეთილის ეთერის ჰიდროქლორიდი
დიკაინი		პარა-ბუთილამინობენზოის მჟავას β–დიეთილამინოეთილის ეთერის ჰიდროქლორიდი
ნოვოკაინამიდი		პარა-ამინობენზოის მჟავას β–დიეთილამინოეთილის-ამიდის ჰიდროქლორიდი

<u>ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები</u>. პრეპარატები ხასიათდებიან ფუძე თვისებებით. pKa მნიშვნელობა 4,6 (ამინოჯგუფი) და 9,24-ის ტოლია (აზოტის მესამადი ატომი).

მედიცინაში გამოიყენება პაბმ წარმოებულების მარილები, თეთრი ან მოყვითალო კრისტალური ფხვნილები. იხსნებიან წყალში, ეთანოლში, ცუდად ქლოროფორმში და არ იხსნებიან დიეთილის ეთერში.

პაბმ წარმოებულების ფუძეები წყლიანი ხსნარებიდან კარგად ექსტრაჰირდებიან ორგანული გამხსნელებით (დიეთილის ეთერით, ქლოროფორმით) pH 11 –ის დროს.

<u>გამოყენება</u>. სამკურნალო საშუალებებს ნოვოკაინამიდს, ნოვოკაინს, დიკაინს აქვთ ადგილობრივი ანესთეზიის უნარი.

ნოვოკაინი სისხლში შეწოვის შემდეგ აქვეითებს პერიფერიული ქოლინორეაქციული სისტემების აღგზნებადობას, ამასთან აღინიშნება გლუვი კუნთების სპაზმების შემცირება, გულის კუნთის და თავის ტვინის ზოგიერთი განყოფილებების აღგზნებადობის დაქვეითება.

დიკაინი გამოიყენება ხორხის ანესთეზიისათვის ინკუბაციის დროს, ბრონქოგრაფიის დროს, ოფტალმოლოგიაში.

ნოვოკაინამიდი ხასიათდება უნარით დააქვეითოს გულის კუნთის აღგზნებადობა და გამტარებლობა. გამოიყენება როგორც ანტიარითმიული საშუალება.

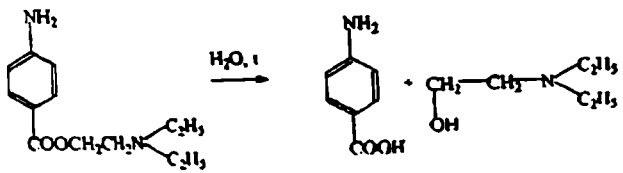
<u>ტოქსიკური მოქმედება.</u> პრეპარატები ხასიათდებიან ნერვულ-ფსიქიკური და გულ-სისხლძარღვთა დარღვევებით.

თერაპიულ დოზებში იწვევენ ალერგიულ რეაქციებს (კანზე გამონაყარი), თავბრუხვევას, დისპეპსიურ მოვლენებს; კანის ლორწოვანი გარსების შეშუპებას, ბრონქოსპაზმს.

ტოქსიკურ დოზებში პრეპარატები იწვევენ აღგზნებას, შემდეგ ცნს დამბლას. კლინიკური სურათი ხასიათდება ფსიქომოტორული აღგზნებით, ტონიკო-კლონური კრუნჩხვებით, ცნობიერების დაკარგვით, არტერიალური წნევის დაქვეითებით, ბრადიკარდიით.

ტოქსიკურობით დიკაინი აღემატება ნოვოკაინს (ლეტალური დოზა 1გ) და ნოვოკაინამიდს (ლეტალური დოზა – 1,5 გ).

<u>ორგანიზმში ქცევა.</u> ნოვოკაინი ძირითადად გამოიყენება ინექციის სახით. სისხლში მოხვედრისას ის სწრაფად პიდროლიზირება პაბმ-მდე და დიეთილამინოეთანოლამდე, რომლებიც ფიზიოლოგიურად აქტიური ნაერთებია.



ნოვოკაინი პაბმ დიეთილამინოეთანოლი

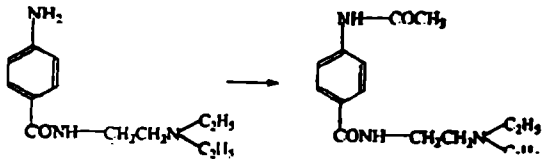
ვენაში შეყვანილი ნოვოკაინის დოზის მხოლოდ 2% გამოიყოფა შეუცველელი სახით პირველი 24 საათი, დოზის 90% გამოიყოფა პაბმ სახით, რომელიც სისხლში აღმოჩნდება ნაწილობრივ თავისუფალი, ნაწილობრივ კონიუგირებული ფორმით.

დიეთილამინოეთანოლი თავისუფალი სახით გამოიყოფა დაახლოებით 33%, დანარჩენი რაოდენობა განიცდის შემდგომ გარდაქმნას.

დიკაინი ორგანიზმში მეტაბოლიზირდება პამბ წარმოქმნით.

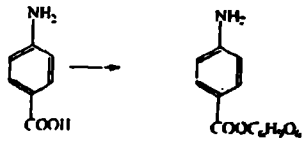
ნოვოკაინამიდი პირის გზით მიღებისას, სწრაფად, თითქმის სრულად, აბსორბირდება საჭმლის მომნელებელი ტრაქტიდან. ნაერთის მაქსიმალური კონცენტრაცია ადამიანის პლაზმაში აღმოჩნდება შეყვანიდან 15-60 წუთის შემდეგ.

სისხლში ნოვოკაინამიდის საერთო შემცველობის მხოლოდ 14% იმყოფება ალბუმინებთან შეკავშირებულ მდგომარეობაში, ამიტომ მისი დიდი რაოდენობით აღმოჩენა შეიძლება სხვა ორგანოებსა და ქსოვილებში. ნოვოკაინამიდის შეყვანილი რაოდენობის 50-60% შარდთან ერთად, შეუცვლელი სახით, გამოიყოფა 24 სთ-ში. ძირითადი მეტაბოლიტია – N-აცეტილნოვოკაინამიდი, რომელიც ფარმაკოლოგიურად აქტიურია და შეუძლია პლაზმაში იყოს უფრო მეტი კონცენტრაციით, ვიდრე ნატიური ნაერთი.



ნოვოკაინი N-აცეტილნოვოკაინამიდი

ნოვოკაინამიდის 2-10% მეტაბოლიზირდება პაბმ – მდე, რომელსაც აღმოაჩენენ როგორც თავისუფალი, ასევე კონიუგირებული ფორმით.



პაბმ პარა-ამინობენზოილგლუკურონიდი

<u>პაბმ წარმოებულების მიმართულ ქიმიურ-ტოქსიკოლოგიურ ანალიზს</u> ატარებენ შემდეგი სქემის მიხედვით:

<u>ექსტრაქტები</u> – ღვიძლი, თირკმლები, სისხლი, შარდი.

პაბმ წარმოებული პრეპარატების იზოლირებას ბიოლოგიური მასალიდან (ორგანოების ქსოვილებიდან) ახდენენ pH 2 –3-მდე ქლორწყალმაბადმჟავით შემჟავებული წყლით,

ამასთან, პრეპარატების მარილები კარგად იხსნებიან წყალში, წყლიანი ფაზიდან პრეპარატები ფუძეების სახით ექსტრაჰირდებიან ქლოროფორმით –

pH 11 ზე (წყლის ფაზის შეტუტიანებას ახდენენ NaOH–ის ხსნარით). მინარევები რჩებიან წყლიან ფაზაში.

<u>თფქ-სკრინინგის</u> ჩატარებისას პაბმ წარმოებულები I ეტაპზე ფუძე ხასიათის ნივთიერებათა გამხსნელთა ზოგად სისტემაში ჩნდებიან მე-3 ზონაში (Rf - 0,63-0,83). პრეპარატების ელუირების შემდეგ გამხსნელთა სისტემით – მეთანოლი 25% ამიაკის ხსნარი (9:1) ატარებენ თფქ სკრინინგს II ეტაპზე – კერძო სისტემაში – ქლოროფორმი – ეთანოლი (20:1), სორბენტი-ალუმინის ფუძე ჟანგია გამოსაშალავნებლად იყენებენ დრაგენდორფის რეაქტივის მუნიეს მოდიფიკაციას (ნარინჯისფერი ყავისფერი ლაქები) ან ახდენენ იდენტიფიცირებას (β-ნაფტოლთან აზოშეთავიბის რეაქციით (ნარინჯისფერ ლაქები).

ელუირების შემდეგ, აუცილებლობის შემთხვევაში, იყენებენ თფქ მეთოდის შეთავსებას ექსტრაქციულ მეთოდთან ექსტრაქტის მინარევებისაგან გასასუფთავებლად და ატარებენ <u>დამადასტურებელ გამოკვლევებს</u>.

<u>1. დალექვის რეაქციები</u> – ალკალოიდების ზოგად დამლექ რეაქტივებთან, წარმოიქმნებიან კრისტალები ან ამორფული ნალექები. რეაქციები მაღალმგრძნობიარეა და არასპეციფიკურია.

<u>2. მიკროკრისტალოსკოპიური რეაქციები</u>, მაღალმგრძნობიარე და სპეციფიკურია:

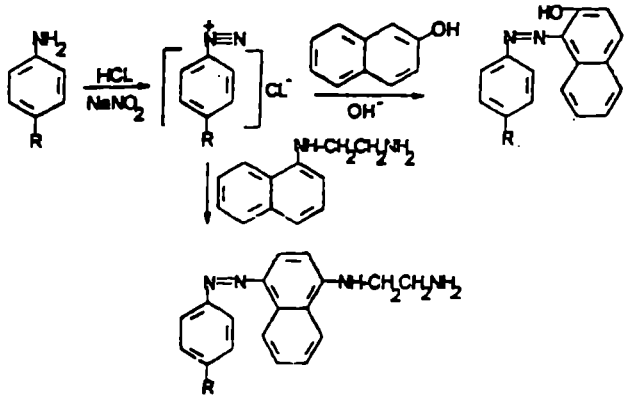
დრაგენდორფის რეაქტივთან – მიიღება კონებად თავმოყრილი თხელი ნემსისებური კრისტალები (ნოეკაინი) ან რომბის მაგვარ ფირფიტები (ნოეკაინამიდი).

პლატინის ქლორიდის ხსნართან – მჭიდრო როზეტები (ნოეკაინამიდი);

ნატრიუმის ნიტრატის ხსნართან - პრიზმები (დიკაინი)

<u>3. ფერადი რეაქციები</u>: ვიტალი-მორენის რეაქცია – ნარინჯისფერ-ყვითელი ხსნარი (ნოეკაინი), მოყვითალო ყავისფერი ხსნარი (ნოეკაინამიდი), სისხლისფერ-წითელი ხსნარი (დიკაინი). რეაქცია არასპეციფიკურია.

აზოსაღებავის წარმოქმნის რეაქცია – ნოეკაინისა და ნოეკაინამიდისათვის – β-ნაფტოლთან (მოწითალო-ნარინჯისფერი) ან N-α-ნაფტილეთილენ დიამინთან (ეარდისფერ-იასამნისფერი შეფერვა).



პაბმ არსებობის დასადასტურებლად გამოიყენებიან ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდები – უი – და იწ-სპექტრომეტრია, თფქ, გსქ, მესქ – მეთოდები.

პაბმ წარმოებულების უი-სპექტრები გოგირდმჟავას ხსნარში ხასიათდებიან შთანთქმის 3 მაქსიმუმით 222-230, 272-281, 279-312 ნმ.

<u>რაოდენობით განსაზღვრას</u> ატარებენ სპექტრული და ქრომატოგრაფიული მეთოდებით.